

Ежеквартальный научно-практический  
рецензируемый журнал

Quarterly scientific-and-practical  
peer-reviewed journal

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

# РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

**1'** **2022**  
TOM/VOL. 9

Издаётся с 2014 года

**ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ  
и ОНКОЛОГИИ**

Russian Journal of  
Pediatric Hematology and Oncology

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

**В НОМЕРЕ:**

**Оригинальные исследования  
и обзоры литературы**

Original studies  
and literature reviews

**Клинические наблюдения**

Clinical cases

**Новости нашего  
сообщества**

News of our community



Фото к материалу из рубрики «Наша история»



**РОДОГ**

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО  
ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ И ГЕМАТОЛОГОВ

## ПОЛНАЯ РЕМИССИЯ ДОСТИЖИМА

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

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



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 B-лимфоцитов у взрослых. Пациенты с положительным по филаделфийской хромосоме ОЛЛ из предшественников B-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 филаделфийской хромосоме рецидивирующего или рефрактерного ОЛЛ из предшественников B-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 филаделфийской 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 филаделфийской хромосоме ОЛЛ из предшественников B-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 B-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  $\geq 45$  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 B-лимфоцитов с наличием МОБ. При рассмотрении вопроса о применении препарата Блинцито с целью терапии МОБ положительного ОЛЛ из предшественников B-лимфоцитов без филаделфийской 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) (общая длительность – 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 для внутривенных инфузий, содержащей стерильный, априорный встраиваемый фильтр с низким сопротивлением 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: перекиси, инфузионные реакции, инфекции, обусловленные неучтенным патогеном, головная боль, анемия, тромбоцитопения, фебрильная нейтропения, отеки, нейтропения, кожные высыпания, повышение активности печеночных ферментов, контактные 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 3 дней первого цикла терапии, а также адекватная коррекция данных реакций. Повышение активности печеночных ферментов. Терапия препаратом Блинцито ассоциировалась с транзитным повышением активности печеночных ферментов. Большинство данных случаев наблюдалось в течение первой недели терапии и не требовало временного прекращения или полной отмены препарата Блинцито. Паникреатит. Случаи паникреатита, 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 паникреатита путем объективного обследования, лабораторных анализов сыворотки крови (анализы и липазы) и лучевых исследований брюшной полости (например, ультразвуковое исследование) 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 интратекальную 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 B-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. Крайне важную роль 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 в 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 электронной почте: medinfo@rusia.amgen.com**

ПР (полная ремиссия) оценивалась как количество бластов в костном мозге  $\leq 5\%$ , отсутствие циркулирующих бластных клеток или внекостномозговых очагов, абсолютное число нейтрофилов  $> 1,000/\text{мкл}$  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  $> 50,000/\text{мкл}$  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. Stachelberg 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://grls.rosminzdrav.ru/RU-BLIN-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



Ежеквартальный научно-практический  
рецензируемый журнал

1' 2022

# РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ  
и ОНКОЛОГИИ (РЖДГО)

2014

создание журнала

2015

регистрация в CrossRef,  
идентификатор DOI

2015

регистрация в РИНЦ

2017

включен в Перечень ВАК

2020

включен в базу данных  
Scopus

Science Index

ИФ РИНЦ 0,516  
H-INDEX 8,3

## 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, президент Российского общества детских онкологов и гематологов (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, исполнительный директор Российского общества детских онкологов и гематологов (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, ответственный секретарь Российского общества детских онкологов и гематологов (Москва, Россия)

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, 2022  
© ООО «Графика», 2022

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.rf](mailto:nodgo.rf)  
E-mail: [info@nodgo.org](mailto:info@nodgo.org)

Учредитель:  
Национальное общество детских  
гематологов и онкологов (НОДГО)  
<https://nodgo.org/>

Издатель:  
ООО «Графика», 127055, Москва, ул. Новолесная, 5.  
<https://journal.nodgo.org/jour>

При полной или частичной  
перепечатке материалов ссылка на  
«Российский журнал детской гематологии  
и онкологии» обязательна.  
Редакция не несет ответственности  
за содержание публикуемых рекламных материалов.

Руководитель проекта, размещение рекламы  
**В.А. Клоковкин**  
E-mail: [vak@nodgo.org](mailto:vak@nodgo.org)

Заведующая редакцией **Т.В. Клоковкина**  
E-mail: [tvk@nodgo.org](mailto:tvk@nodgo.org)  
Дизайн **Я.В. Свирикина**  
Корректор **В.Д. Морозова**  
Подписка на журнал  
E-mail: [podpiska@nodgo.org](mailto:podpiska@nodgo.org)

Российский журнал детской гематологии и онкологии.  
2022. Том 9. № 1. 1—76.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»  
Тираж 3000 экз.



## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Атауллаханов Фазол Иноятович**, член-корреспондент РАН, д.б.н., профессор, научный руководитель Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, профессор ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», заведующий отделом биологии и системной биологии и лабораторией биологии и физиологии 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 Теймуразович**, д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

**Ерега Елена Петровна**, заведующая отделением детской онкологии и гематологии 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 патологии 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 НИИ 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 БУХМАО — 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 (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, председатель проблемной комиссии «Внутрибольничные инфекции» научного совета РАН по эпидемиологии, инфекционным и паразитарным заболеваниям (Москва, Россия)

**Фечина Лариса Геннадиевна**, к.м.н., заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по онкологии и гематологии ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1», руководитель Межрегионального центра детской онкологии и гематологии (Екатеринбург, Россия)

**Юдина Наталья Борисовна**, к.м.н., заведующая онкогематологическим отделением химиотерапии БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1», главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Воронежской области (Воронеж, Россия)

## ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

**Виллих Норман**, профессор Университетской клиники (Мюнстер, Германия)

**Хенце Пюнтер**, профессор Клиники детской гематологии и онкологии госпиталя Шарите (Берлин, Германия)

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

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

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





"RUSSIAN SOCIETY OF PEDIATRIC  
ONCOLOGISTS AND HEMATOLOGISTS"

Quarterly scientific-and-practical  
peer-reviewed journal

1' 2022

# RUSSIAN JOURNAL

OF PEDIATRIC HEMATOLOGY  
AND ONCOLOGY

**2014**

journal creation

**2015**

registration in CrossRef,  
DOI

**2015**

registration in the RSCI

**2017**

included in the List of the  
Higher Attestation Commission

**2020**

included in the database  
Scopus

**Science Index**

ИФ РИНЦ 0,516  
H-INDEX 8,3

## 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, President of Russian Society of Pediatric Oncologists and Hematologists (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 Director of Russian Society of Pediatric Oncologists and Hematologists (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, Executive Secretary of Russian Society of Pediatric Oncologists and Hematologists (Moscow, Russia)*

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, 2022

© JSC "Graphica", 2022

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.ru](mailto:info@nodgo.org)

E-mail: [info@nodgo.org](mailto:info@nodgo.org)

### Founder:

National Society of Pediatric Hematologists and  
Oncologists (NSPHO).

<https://nodgo.org/>

### Publisher:

JSC "Graphica",

5 Novolensnaya St., Moscow, Russia, 127055

<https://journal.nodgo.org/jour>

In case of or partial reprint, reference to the  
"Russian Journal of Pediatric Hematology and  
Oncology" is mandatory.

The editorial board is not responsible  
for advertising content.

Project Head, advertising V.A. Klyukovkin

E-mail: [vak@nodgo.org](mailto:vak@nodgo.org)

Managing Editor T.V. Klyukovkina

E-mail: [tvk@nodgo.org](mailto:tvk@nodgo.org)

Designer Ya.V. Sviraykina

Corrector V.D. Morozova

Journal subscription

E-mail: [podpiska@nodgo.org](mailto:podpiska@nodgo.org)

Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology  
2022. Vol. 9. № 1. 1—76.

Printed in JSC "Graphica"

Circulation: 3,000 copies

## 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 Hemostasis Pathology Department 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 (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)

**Tutulyan 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 терапии<sup>1</sup>

ИНФАНТИЛЬНАЯ  
ГЕМАНГИОМА



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

  
Pierre Fabre

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

**Краткая информация по применению лекарственного препарата Гемангиол®.** Регистрационный номер: ПП-003501. Международное непатентованное название: пропранолол. Лекарственная форма: раствор для приема внутрь. 1 мл раствора содержит: **Активное вещество:** пропранолола гидрохлорид – 4,28 мг (в пересчете на пропранолол – 3,75 мг). **Фармакотерапевтическая группа:** бета-адреноблокатор. **Показания к применению:** Профилактирующая инфантильная гемангиома, требующая системной терапии; гемангиома, представляющая угрозу для жизни или оказывающая отрицательное влияние на функционирование систем организма; язвенная гемангиома, характеризующаяся большой глубиной изъязвления; реакция на предшествующие мероприятия по лечению изъязвления; гемангиома с потенциальным риском возникновения стойкого рубца или деформации. **Препарат показан** детям в возрасте от 5 недель до 5 месяцев на день начала лечения. **Длительность лечения:** Скорректированный возраст недоношенного ребенка менее 5 недель на день начала лечения; дети на грудном вскармливании в случае, если кормящая мать принимает лекарственные препараты, противопоказанные для совместного применения с пропранололом; гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; бронхиальная астма, бронхоспазм в анамнезе; атриовентрикулярная блокада II-III степени; синдром слабости синусового узла, включая синоурикулярную (синоаортальную) блокаду; ускорение частоты сердечных сокращений и снижение артериального давления ниже определенных пределов (см. полную версию инструкции по медицинскому применению); кахектический шок, неконтролируемая сердечная недостаточность, стенокардия (принципиально выраженные нарушения периферического артериального кровообращения (болезнь Рейно), предрасположенность к гипотонии, феохромоцитоме (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов)). **Способ применения и дозы:** Лечение препаратом Гемангиол® должно назначаться и контролироваться врачом, имеющим опыт в диагностике и лечении инфантильной гемангиомы и должно проводиться в клинических условиях, при которых доступны необходимые средства для оказания помощи пациенту в случае возникновения побочных эффектов. В первый день лечения и в дни увеличения дозы ребенок должен находиться в медицинском учреждении под наблюдением лечащего врача в течение двух часов после введения препарата. Для приема внутрь. **Дозы:** Дозы препарата указаны в пересчете на пропранолол. Дозу на прием рассчитывают с учетом веса ребенка. **Рекомендуемая начальная доза:** 1 мг/кг в сутки в два приема (утром и вечером по 0,5 мг/кг). **Рекомендуемая терапевтическая доза:** 3 мг/кг в сутки в два приема (утром и вечером по 1,5 мг/кг). Интервал между двумя приемами должен составлять не менее 9 часов. **Схема титрования дозы:** по 1 мг/кг в сутки в течение первой недели; по 2 мг/кг в сутки в течение второй недели; с третьей недели – по 3 мг/кг в сутки. Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 6 месяцев. **Побочное действие:** бронхит, бронхолит, бронхоспазм, снижение артериального давления, гипотонический приступ, брадикардия, нарушения сна, раздражительность, диарея, запор, боль в животе, крапивница и другие. **Форма выпуска:** Раствор для приема внутрь. **Условия хранения:** При температуре не выше 30 °С, в защищенном от света месте. За полной информацией обращаться к инструкции по медицинскому применению. Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников.

ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская наб., 15. Тел.: +7 495 789 9533, [www.pierre-fabre.com/ru-ru](http://www.pierre-fabre.com/ru-ru), e-mail: [info.pfrussia@pierre-fabre.com](mailto:info.pfrussia@pierre-fabre.com)

Дата утверждения рекламного материала: Октябрь 2021



## ОТ РЕДАКЦИИ

|                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| 15 февраля – День детей, больных раком (International Childhood Cancer Day) | 10 |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Методы визуализации в дифференциальной диагностике ретинобластомы, болезни Коатса и первичного персистирующего гиперпластического стекловидного тела</b><br><i>Ю.В. Артеменко, Т.Р. Панферова, Е.В. Михайлова, Ю. Кюн, Т.Л. Ушакова, В.Г. Поляков</i>                                                                                        | 11 |
| <b>Клинические и лабораторные особенности сбора гемопоэтических стволовых клеток у детей раннего возраста с солидными злокачественными новообразованиями весом 15 кг и менее</b><br><i>Н.Г. Степанян, Н.В. Матинян, А.С. Слинин, Г.Б. Сагоян, А.Д. Палладина, М.В. Рубанская, Н.В. Сидорова, Е.Б. Мачнева, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева</i> | 21 |

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

|                                                                                                                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Спектр синдромов избыточного роста, связанных с мутацией <i>PIK3CA</i>. Обзор литературы</b><br><i>Г.Б. Сагоян, И.С. Клецкая, Е.Н. Имянитов, Ю.М. Мареева, Н.В. Жуков, Р.А. Хагуров, А.М. Сулейманова</i> | 29 |
| <b>Посттромботический синдром у детей (обзор литературы)</b><br><i>Т.Ю. Яфошкина, П.А. Жарков</i>                                                                                                            | 45 |

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Фиброзная гамартома младенцев редкой локализации, клинические случаи</b><br><i>И.М. Каганцов, А.А. Сухоцкая, А.А. Щербаков, М.Г. Витовщик, О.М. Воробьева, П.А. Рязанов, Ю.В. Диникина, Т.М. Первунина</i>                                                                                                                                       | 52 |
| <b>Применение протонной лучевой терапии у пациента с меланотической нейроэктодермальной опухолью младенцев переднего родничка: описание клинического случая</b><br><i>Н.Д. Фасеева, Н.И. Мартынова, М.Д. Максимов, К.Ф. Бойко, Н.А. Воробьев, Н.А. Березина, Н.А. Плахотина, Д.А. Рещиков, И.Г. Васильев, Р.Б. Маи, М.А. Титова, О.Г. Желудкова</i> | 60 |

## РЕЗОЛЮЦИИ

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| Резолюция пациентской секции II объединенного Конгресса НОДГО и РОДО | 67 |
|----------------------------------------------------------------------|----|

## НАША ИСТОРИЯ

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| 12 февраля свой юбилей отметил Александр Григорьевич Румянцев | 68 |
|---------------------------------------------------------------|----|

## ПОСТ-РЕЛИЗ

|                                                                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Обзор выступления в рамках II объединенного Конгресса НОДГО и РОДО: «Впервые в России. Клинические рекомендации по инфантильным гемангиомам» | 72 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## НАШИ ЮБИЛЕИ

|                       |    |
|-----------------------|----|
| Юбилей Т.В. Шаманской | 74 |
|-----------------------|----|

## НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

|                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I Школа по диагностике и лечению редких опухолей у детей                           | 75 |
| Вручение премии «Лучший лектор-2021» Первого медицинского канала                   | 75 |
| Совещание «День социальной значимости редких заболеваний»                          | 75 |
| Круглый стол «Профилактика и лечение осложнений в детской онкологии и гематологии» | 75 |

## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

76

## FROM EDITION

|                                                  |    |
|--------------------------------------------------|----|
| February 15 – International Childhood Cancer Day | 10 |
|--------------------------------------------------|----|

## ORIGINAL STUDIES

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Imaging methods in the differential diagnosis of retinoblastoma, Coats' disease and primary persistent hyperplastic vitreous</b><br><i>Yu.V. Artemenko, T.R. Panferova, E.V. Mikhailova, Yu. Kyun, T.L. Ushakova, V.G. Polyakov</i>                                                                                  | 11 |
| <b>Clinical features of methods for collecting hematopoietic stem cells in patients with malignant neoplasms weighing up to 15 kg and early age</b><br><i>N.G. Stepanyan, N.V. Matinyan, A.S. Slinin, G.B. Sagoyan, A.D. Palladina, M.V. Rubanskaya, N.V. Sidorova, E.B. Machneva, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva</i> | 21 |

## LITERATURE REVIEWS

|                                                                                                                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>A spectrum of overgrowth syndromes associated with the <i>PIK3CA</i> mutation. Literature review</b><br><i>G.B. Sagoyan, I.S. Kleetskaya, E.N. Imyanitov, Yu.M. Mareeva, N.V. Zhukov, R.A. Khagurov, A.M. Suleymanova</i> | 29 |
| <b>Post-thrombotic syndrome in children (review)</b><br><i>T.Yu. Yafoshkina, P.A. Zharkov</i>                                                                                                                                | 45 |

## CLINICAL CASES

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Fibrous hamartoma of infancy of rare localization, clinical cases</b><br><i>I.M. Kagantsov, A.A. Sukhotskaya, A.A. Shcherbakov, M.G. Vitovshchik, O.M. Vorobyeva, P.A. Ryazanov, Yu.V. Dinikina, T.M. Pervunina</i>                                                                                                                                    | 52 |
| <b>The use of proton radiation therapy in a patient with melanotic neuroectodermal tumor of infants of the anterior fontanel: description of a clinical case</b><br><i>N.D. Faseeva, N.I. Martynova, M.D. Maksimov, K.F. Boyko, N.A. Vorobyev, N.A. Berezina, N.A. Plakhotina, D.A. Reshchikov, I.G. Vasiliev, R.B. Mai, M.A. Titova, O.G. Zheludkova</i> | 60 |



## RESOLUTIONS

|                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------|----|
| Resolution of the patient section of the II joint Congress of NODGO and RODO | 67 |
|------------------------------------------------------------------------------|----|

## OUR HISTORY

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| On February 12, Alexander G. Rumyantsev celebrated his anniversary | 68 |
|--------------------------------------------------------------------|----|

## POST RELEASE

|                                                                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Overview of the speech at the II Joint Congress of NODGO and RODO: “For the first time in Russia. Clinical recommendations for infantile hemangiomas” | 72 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## OUR ANNIVERSARIES

|                              |    |
|------------------------------|----|
| Anniversary T.V. Shamanskaya | 74 |
|------------------------------|----|

## OUR COMMUNITY – ACTIVITIES OF THE NSPHO

|                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I School for the Diagnosis and Treatment of Rare Tumors in Children                          | 75 |
| Presentation of the award “Best Lecturer-2021” of the First Medical Channel                  | 75 |
| Meeting “Day of Social Significance of Rare Diseases”                                        | 75 |
| Round table “Prevention and treatment of complications in pediatric oncology and hematology” | 75 |

## INFORMATION FOR AUTHORS

76

## **15 февраля – День детей, больных раком (International Childhood Cancer Day)**

Международный день детей, больных раком, отмечают ежегодно 15 февраля. В этот день во многих городах России силами как врачебного, так и родительского сообществ, благотворительных фондов и волонтеров проводятся различные акции и праздники. Их цель — не только привлечь внимание общества к данной проблеме, но и напомнить, что сегодняшняя дата — это не день отчаяния, а праздник победы малышей и взрослых, врачей, медицинских сестер, родственников больных и всех, кто небезразличен к чужому горю, над страшным недугом — раком.

Девиз дня в этом году — «Мы едины!». Именно поэтому в Международный день детей, больных раком, 15 февраля 2022 г., была успешно проведена I Школа по диагностике и лечению редких опухолей у детей в гибридном формате. Радостно вспомнить, что ровно год назад, 15 февраля 2021 г., открылись новые корпуса Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», на базе которых и состоялась очная часть Школы.

Поздравляем и желаем вам не останавливаться на достигнутом, успехов в работе и покорения новых вершин!

*С уважением,  
редакция РЖДГО*

## Методы визуализации в дифференциальной диагностике ретинобластомы, болезни Коатса и первичного персистирующего гиперпластического стекловидного тела

Ю.В. Артеменко<sup>1</sup>, Т.Р. Панферова<sup>1</sup>, Е.В. Михайлова<sup>1</sup>, Ю. Кюн<sup>1</sup>, Т.Л. Ушакова<sup>1,2</sup>, В.Г. Поляков<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

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

**Контактные данные:** Юлия Владимировна Артеменко [jul.artko@gmail.com](mailto:jul.artko@gmail.com)

*Выявление внутриглазной эмбриональной опухоли — ретинобластомы (РБ) — у детей и ее дифференциальная диагностика с имитирующими РБ заболеваниями является важной задачей лучевой диагностики. Учитывая то, что клинико-радиологические паттерны РБ и имитирующих ее заболеваний могут быть схожи, а выбор стратегии лечения проводится без предварительного гистологического исследования, первичная диагностика имеет решающее значение. Комплексный диагностический подход при подозрении на РБ обеспечивает своевременный выбор оптимальной тактики лечения и способствует улучшению прогноза. В статье представлены наиболее демонстративные собственные наблюдения. Обзор литературы включает современные возможности неионизирующей лучевой диагностики РБ и заболеваний, маскирующихся под нее.*

**Ключевые слова:** офтальмология, детская онкология, ретинобластома, болезнь Коатса, первичное персистирующее гиперпластическое стекловидное тело, псевдоретинобластома, ультразвуковая диагностика, магнитно-резонансная томография

**Для цитирования:** Артеменко Ю.В., Панферова Т.Р., Михайлова Е.В., Кюн Ю., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Методы визуализации в дифференциальной диагностике ретинобластомы, болезни Коатса и первичного персистирующего гиперпластического стекловидного тела. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(1):11–20.

### Информация об авторах

Ю.В. Артеменко: врач-рентгенолог, врач ультразвуковой диагностики рентгенодиагностического отделения отдела лучевых методов диагностики и терапии опухолей НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [jul.artko@gmail.com](mailto:jul.artko@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-8827-748X>, SPIN-код: 5956-7279

Т.Р. Панферова: к.м.н., старший научный сотрудник рентгенодиагностического отделения отдела лучевых методов диагностики и терапии опухолей НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [tizmailova@gmail.com](mailto:tizmailova@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-2240-069X>, SPIN-код: 3869-7993

Е.В. Михайлова: к.м.н., заведующая рентгенодиагностическим отделением отдела лучевых методов диагностики и терапии опухолей НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [elena\\_1357@mail.ru](mailto:elena_1357@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-код: 2880-1263

Ю. Кюн: врач-офтальмолог научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [julia.kuhn@yandex.ru](mailto:julia.kuhn@yandex.ru)

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](mailto: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](mailto:vgp-04@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

### Вклад авторов

Ю.В. Артеменко: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, подбор иллюстративного материала и получение данных для материала, написание текста статьи

Т.Р. Панферова: разработка дизайна статьи, консультирование иллюстративного материала по УЗИ, литературное и научное редактирование статьи

Е.В. Михайлова: консультирование иллюстративного материала по МРТ, литературное и научное редактирование статьи

Ю. Кюн: подбор иллюстративного материала по офтальмологии

Т.Л. Ушакова: консультирование иллюстративного материала по офтальмологии, литературное и научное редактирование статьи

В.Г. Поляков: литературное и научное редактирование статьи

**Imaging methods in the differential diagnosis of retinoblastoma, Coats' disease and primary persistent hyperplastic vitreous****Yu.V. Artemenko<sup>1</sup>, T.R. Panferova<sup>1</sup>, E.V. Mikhailova<sup>1</sup>, Yu. Kyun<sup>1</sup>, T.L. Ushakova<sup>1,2</sup>, V.G. Polyakov<sup>1-3</sup>**

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

The detection of an intraocular embryonic tumor — retinoblastoma (RB) — in children and its differential diagnosis with diseases mimicking RB is an important task of imaging. Considering that the clinical and radiological patterns of RB and the diseases mimicking it may be similar, and the choice of a treatment strategy is carried out without preliminary histological examination, the primary diagnosis is of decisive importance. A comprehensive diagnostic approach for suspected RB provides a timely choice of optimal treatment tactics and improves prognosis. The article presents the most demonstrative own observations. The literature review includes the modern possibilities of non-ionizing radiation diagnostics of RB and diseases mimicking as it.

**Key words:** ophthalmology, pediatric oncology, retinoblastoma, Coats' disease, persistent hyperplastic vitreous, pseudoretinoblastoma, ultrasound diagnostics, magnetic resonance imaging

**For citation:** Artemenko Yu.V., Panferova T.R., Mikhailova E.V., Kyun Yu., Ushakova T.L., Polyakov V.G. Imaging methods in the differential diagnosis of retinoblastoma, Coats' disease and primary persistent hyperplastic vitreous. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(1):11–20.

**Information about the authors**

Yu.V. Artemenko: Radiologist, Ultrasound Specialist of the Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: jul.artko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8827-748X>, SPIN-code: 5956-7279

T.R. Panferova: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: tizmailova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2240-069X>, SPIN-code: 3869-7993

E.V. Mikhailova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena\_1357@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-code: 2880-1263

Yu. Kyun: Ophthalmologist of the 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: julia.kuhn@yandex.ru

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

**Authors' contributions**

Yu.V. Artemenko: article design development, review of publications on the topic of the article, selection of illustrative material and obtaining data for the material, writing the text of the article

T.R. Panferova: article design development, consulting illustrative material on ultrasound, literary and scientific edition of the article

E.V. Mikhailova: consulting illustrative material on MRI, literary and scientific edition of the article

Yu. Kyun: selection of illustrative material on ophthalmology

T.L. Ushakova: consulting illustrative material on ophthalmology, literary and scientific edition of the article

V.G. Polyakov: literary and scientific edition of the article

**Благодарность.** Коллектив авторов выражает благодарность заведующей организационно-методическим отделом с канцер-регістром и медархивом НИИ ДООиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России А.А. Малаховой за подбор статистического материала.

**Thanks.** The team of authors would like to thank the 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 A.A. Malakhova for the selection of statistical material.

**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

Диагностика ретинобластомы (РБ) у детей — одна из самых сложных проблем в детской офтальмологии, что обусловлено разнообразием типов роста опухоли и схожестью клиническо-диагностической картины с заболеваниями, имитирующими РБ. Основным диагностическим методом является офтальмоскопия и сканирование глазного дна педиатрической ретиальной камерой. Вторым методом оценки опухоли, ее размеров, структуры, локализации, интраокулярного распространения служит ультразвуковое исследование (УЗИ) глаза и орбиты. Для исключения распространения РБ за пределы глаза, выявления опухолевой инфильтрации зрительного нерва (ЗН) и очаговой патологии центральной нервной системы (ЦНС) незаменимым диагностическим методом является магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением (КУ) орбит и головного мозга. Выбор метода лечения детей с РБ зависит от своевременной и точной визуализирующей диагностики, так как гистологическое исследование не является обязательным в случае инициальной органосохраняющей терапии. Выбор оптимальной тактики лечения определяет прогноз [1–4].

## Материалы и методы

За период с февраля 2018 г. по август 2021 г. в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДООИГ) были обследованы 226 детей в возрасте от 1 месяца до 12 лет с подозрением на РБ. В результате диагноз был подтвержден у 215 (95,1 %) пациентов, у остальных 11 (4,9 %) диагностированы пороки развития глаза — 4 (1,8 %), медуллоэпителиома — 2 (0,9 %), болезнь Коатса (БК) — 2 (0,9 %), эндофтальмит неутонченной этиологии — 2 (0,9 %), хориоретинит — 1 (0,4 %). Пороки развития глаза были представлены первичным персистирующим гиперпластическим стекловидным телом (ППГСТ) — 2 (0,9 %), колобомой ЗН — 1 (0,4 %), синдромом «выюнка» — 1 (0,4 %).

Всем детям проводилось офтальмоскопическое обследование, включающее осмотр с применением педиатрической ретиальной камеры. Диагностический ряд включал в себя УЗИ глаз, мягких тканей орбит и регионарных лимфатических узлов (предушных, шейных), МРТ с КУ орбит и головного мозга.

УЗИ глаз проводилось на аппаратах экспертного и премиум классов общего назначения — Acuson S3000 HELX Evolution (Siemens), Acuson S2000 Antares (Siemens), Epic 5 (Philips). Исследование выполняли линейными высокочастотными датчиками 9–18 МГц со снижением температурного (Т1) и механического (М1) индексов в положении пациента лежа на спине транскутанным транспальпебральным доступом.

МРТ с КУ выполнялась на высокопольном МР-томографе Skyra (3T) Siemens с использованием 16-канальной головной катушки. Обследование проводилось в условиях медикаментозной седации. МРТ

включала в себя получение Т2-взвешенных изображений (Т2-ВИ) с подавлением МР-сигнала от жировой ткани (FS), без подавления МР-сигнала от жировой ткани, Т1-взвешенные изображения (Т1-ВИ) до введения контрастного препарата и после введения контрастного препарата (postcontrast) в трех взаимно перпендикулярных плоскостях.

## Обзор литературы

РБ — эмбриональная злокачественная внутриглазная опухоль у детей. Она возникает из примитивных клеток сетчатки и из клеток-предшественниц колбочек. Средний возраст пациентов на момент установления диагноза составляет 1,5 года [5, 6].

По данным ряда эпидемиологических исследований за последние 5 лет, РБ обнаруживается в 1 случае на 16 000–18 000 новорожденных. В мире ежегодно выявляются от 5000 до 8000 детей с РБ [7].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в детском возрасте РБ составляет 2,3 % [8].

РБ представлена двумя формами: 1) наследственной (40 %), при которой опухоли чаще бывают двусторонними, и 2) sporadической (60 %), для которой более характерны односторонние и монофокальные опухоли. Различают следующие типы роста: эндофитный, при котором опухоль распространяется в стекловидное тело (СТ); экзофитный, при котором опухоль растет по направлению к сосудистой оболочке; смешанный и диффузный, при которых происходит инфильтрация всей толщи сетчатки [1].

Диагноз РБ ставится по результатам комплексного обследования и при интраокулярной форме не требует гистологического исследования. Диагностическая тонкоигольная аспирационная биопсия не проводится [2].

В редких случаях экстраокулярного распространения опухоли производится энуклеация или расширенное хирургическое вмешательство, что позволяет провести гистологическое исследование, на основании которого устанавливают факторы риска и выбирают дальнейшую стратегию лечения пациента [9, 10].

По результатам международного многоцентрового анализа за период с июня 2017 г. по декабрь 2018 г., включающего 4351 случай РБ, было отмечено, что наиболее частым клиническим проявлением была лейкокория (62,8 %). Косоглазие встречалось в 10,2 % случаев. Наиболее частой стадией опухоли по классификации cTNM была стадия cT3 (47 %), метастазы в лимфатических узлах (N1) были выявлены в 22,8 %, отдаленные метастазы (M1) — в 7,3 % [11].

Первым этапом в диагностике РБ является офтальмоскопическое исследование с расширенным зрачком, вторым — осмотр с применением ретиальной камеры, который позволяет визуализировать опухоль, определить моно- и мультифокальный характер роста, оценить локализацию опухоли, ее размеры, получить цветную фотографию глазного дна [12].

В настоящее время основными методами визуализирующей диагностики РБ являются УЗИ и МРТ с КУ [3]. Применение компьютерной томографии в исследовании орбит у детей ограничено в связи с ее низкой чувствительностью в оценке распространенности опухоли и лучевой нагрузкой [13].

УЗИ является одним из ведущих методов визуализации у пациентов с офтальмологической патологией. Это связано с доступностью, безвредностью, независимостью результатов от светопрозрачности глазных преломляющих сред и, соответственно, высокой информативностью [14].

РБ при УЗИ визуализируется как внутриглазное новообразование сетчатки, неправильной формы, солидной структуры, более высокой эхогенности, чем СТ, с мелкими кальцинатами, что является характерной особенностью этой опухоли [3]. На УЗИ кальциматы в опухоли при РБ определяются в 67 % [14]. По данным Европейской рабочей группы визуализации РБ (European Retinoblastoma Imaging Collaboration (ERIC)), при гистологических исследованиях кальциматы в опухоли выявляют в 95 % случаев [3].

Важную роль УЗИ в детской офтальмологии демонстрируют и данные индийских ученых, которые провели обследование 1091 ребенка. В результате направляющий диагноз был изменен в 198 случаях. Наиболее частыми показаниями к УЗИ были: катаракта — 23,7 %, различная патология роговицы — 20,4 %, травма глаза — 16,7 % случаев. На УЗИ было выявлено 6 случаев ППГСТ и 4 РБ [15].

Минимальными требованиями, предъявляемыми ERIC к МРТ-диагностике заболеваний глаза, являются: получение изображений глаза с высоким разрешением и обзорное исследование головного мозга. МРТ с КУ орбит, которое выполняется на томографах с напряженностью магнитного поля 1,5Т или 3Т с использованием головной катушки в условиях медикаментозной седации. Основные последовательности включают T2-ВИ, T2-ВИ FS в аксиальной и/или сагиттальной плоскостях, T1-ВИ и T1-ВИ postcontrast в аксиальной и/или сагиттальной плоскостях. В T2-ВИ РБ имеет сигнал пониженной интенсивности относительно СТ. Кальциматы могут выглядеть как участки с выпадением МР-сигнала во всех последовательностях. В T1-ВИ опухоль имеет повышенный ИС относительно СТ, после введения контрастного препарата отмечается неравномерное усиление интенсивности сигнала (ИС) от опухолевой ткани [3, 16].

МРТ оказалась наиболее чувствительным методом для выявления распространенности РБ и выделения факторов риска метастазирования, таких как инвазия ЗН, массивная инвазия хориоидеи, инвазия склеры и интракраниальное распространение. По данным обзора с метаанализом М.С. de Jong et al., чувствительность МРТ в оценке постламинарной опухолевой инвазии ЗН составила 59 %, специфичность — 94 %; для инвазии хориоидеи МРТ показала чувствитель-

ность 74 %, специфичность — 72 %, а для оценки инвазии склеры чувствительность составила 88 %, специфичность — 99 % [13].

До настоящего времени наиболее значительным исследованием, посвященным дифференциальной диагностике РБ, является работа С.Л. Shields et al. В ней в большом клиническом ретроспективном исследовании из 2775 пациентов, направленных с подозрением на РБ, выявили 604 (22 %) псевдоретинобластомы. Из 27 заболеваний, имитирующих РБ, наиболее часто встречались: БК — 40 %, ППГСТ — 28 %, гемофтальм — 5 %, токсокароз — 4 %, семейная экссудативная витреоретинопатия — 3 %, регматогенная отслойка сетчатки — 3 %, колобома — 3 %, эндогенный эндофтальмит — 2 %. В зависимости от возраста было установлено, что детям до 1 года более свойственны ППГСТ (49 %), БК (20 %) и гемофтальм (7 %); в возрасте от 1 до 2 лет чаще встречались БК (58 %), ППГСТ (11 %) или кровоизлияние в СТ (5 %); в возрасте от 2 до 5 лет преобладали БК (61 %), токсокароз (8 %) или ППГСТ (7 %); у детей старше 5 лет чаще встречались БК (57 %) и токсокароз (8 %) [4].

В работе А.А. Ярового и соавт. на основе большого количества наблюдений были выработаны принципы дифференциальной диагностики РБ и симулирующих ее состояний. В статье обсуждены следующие заболевания, которые могут имитировать РБ: БК, помутнение СТ вследствие внутриутробного увеита, вазопрлиферативная опухоль, синдром «вьюнка», комбинированная гамартома сетчатки, исход хориоретинита, отслойка сетчатки, гемангиома хориоидеи, хориоретинальная атрофия, фиброз СТ неясного генеза, ретинопатия недоношенных, персистирующая гиалоидная артерия, ретролентальная фиброплазия, ретиноцитомы, туберозный склероз, болезнь Гиппеля—Линдау, ППГСТ, колобома диска ЗН (ДЗН), колобома сосудистой оболочки, гемангиобластома ЗН, миелиновые волокна, астроцитомы, гипертрофия пигментного эпителия сетчатки, врожденная катаракта [17].

БК (ретинит Коатса) является наиболее часто встречающимся заболеванием, требующим дифференциального диагноза с РБ. А.А. Яровой и соавт. отметили, что при БК сосуды сетчатки неравномерно расширены с образованием телеангиоэктазий и микроаневризм, а при РБ сосуды расширены равномерно и визуализируются в толще опухоли. Тотальная отслойка сетчатки может наблюдаться как при РБ, так и при БК. В зависимости от выраженности признаков по клинической классификации выделяют 5 стадий заболевания [18, 19].

На МРТ в 33 % случаев были определены специфические признаки БК, которые заключаются в наличии субфовеальных узелков. Средняя высота этих узлов составила  $0,7 \pm 0,3$  см. В одном из наблюдений по результатам гистологического исследования субфовеальный узел состоял из белкового компонента, веретенообразных клеток и макрофагов [20].

ППГСТ является наиболее частой патологией СТ у детей. Это врожденная патология глаза, обусловленная нарушением регресса первичного СТ с продолжающей функционировать фетальной интраокулярной сосудистой сетью. Синдром ППГСТ в основном одностороннее заболевание [21].

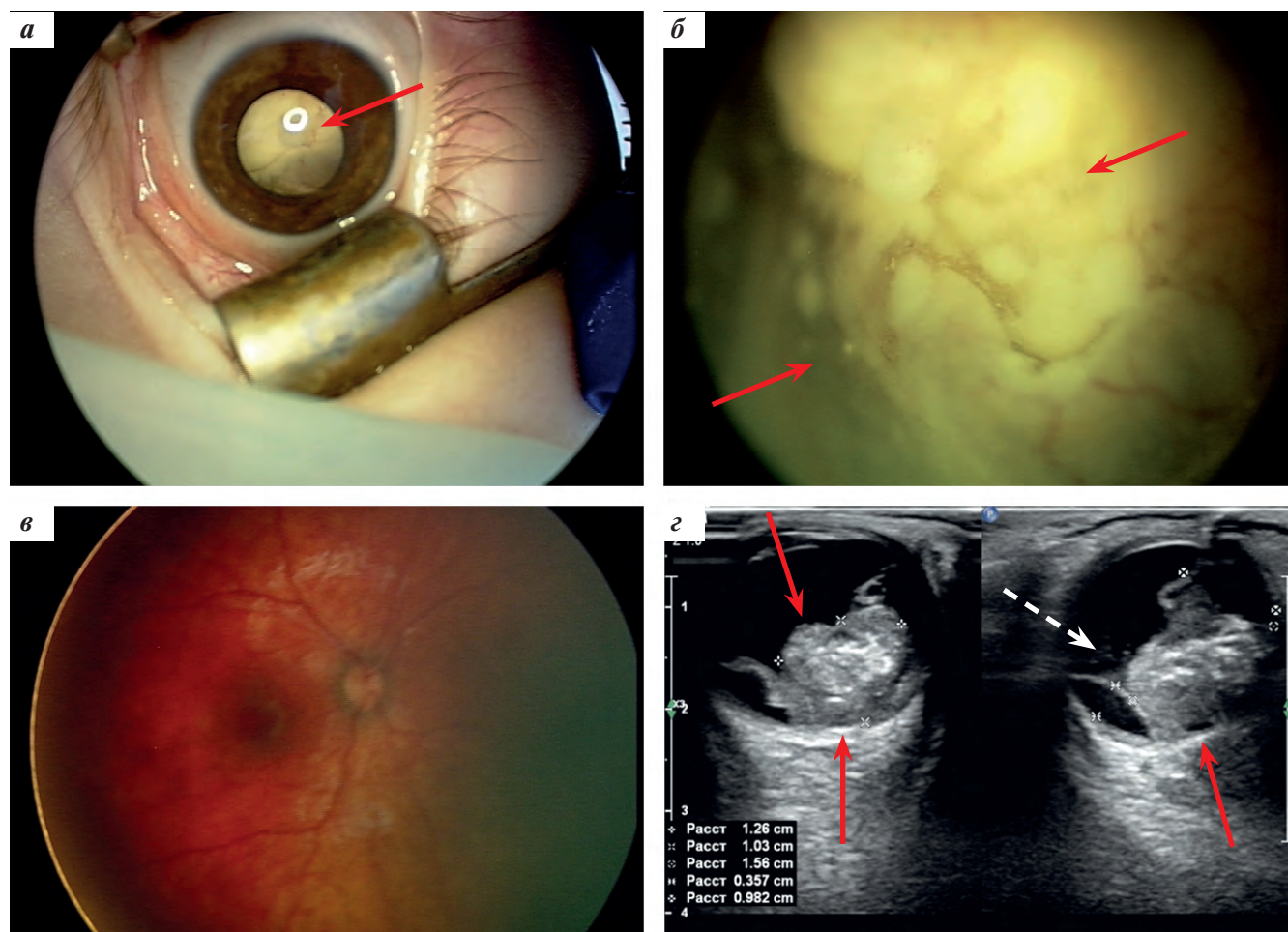
Типичными проявлениями ППГСТ являются микрофтальм, неглубокая передняя камера, фиброваскулярная ножка между ДЗН и задней капсулой хрусталика. Офтальмоскопия часто бывает малоинформативной в результате катаракты и наличия ретролентального тяжа, ограничивающего осмотр [22].

R.W. Jansen et al. в своем исследовании показали статистически значимые (со специфичностью до 90 %) аномалии глазного яблока, сочетающиеся с диагнозом ППГСТ: атрофия ЗН, центральный тяж от ДЗН до хрусталика и деформация хрусталика. Другими специфическими признаками ППГСТ были значительное уменьшение размеров глазного яблока, Y-образная отслойка сетчатки, отсутствие кальцинатов, интраретинальные макрокисты [23].

Такое жизнеугрожающее состояние, как РБ, требует комплексного диагностического подхода. В данной статье мы продемонстрируем 2 клинических примера РБ и 2 наблюдения псевдоретинобластомы (БК и ППГСТ) с результатами инструментальной визуализации.

#### Клинический пример № 1

**Девочка, 2 года 5 месяцев. РБ левого глаза (OS) группа E, стадия T3N0M0.** В возрасте 4 месяцев мама заметила у дочери косоглазие, осмотрена врачом-офтальмологом, рекомендовано динамическое наблюдение. В возрасте 2 лет мама заметила «свечение» зрачка левого глаза, ребенок осмотрен офтальмологом, установлен диагноз: колобома зрачка. В возрасте 2 лет 4 месяцев девочка повторно обследована офтальмологом, заподозрена РБ. Направлена в НИИ ДОиГ. На момент осмотра в НИИ ДОиГ: правый глаз (OD) – без патологии; OS – лейкокория, при осмотре глазного дна определяется массивная эндофитная опухоль светло-желтого цвета, занимающая 2/3 объема глаза; макулярная зона и ДЗН не дифференцируются (рис. 1). При УЗИ визуализиру-

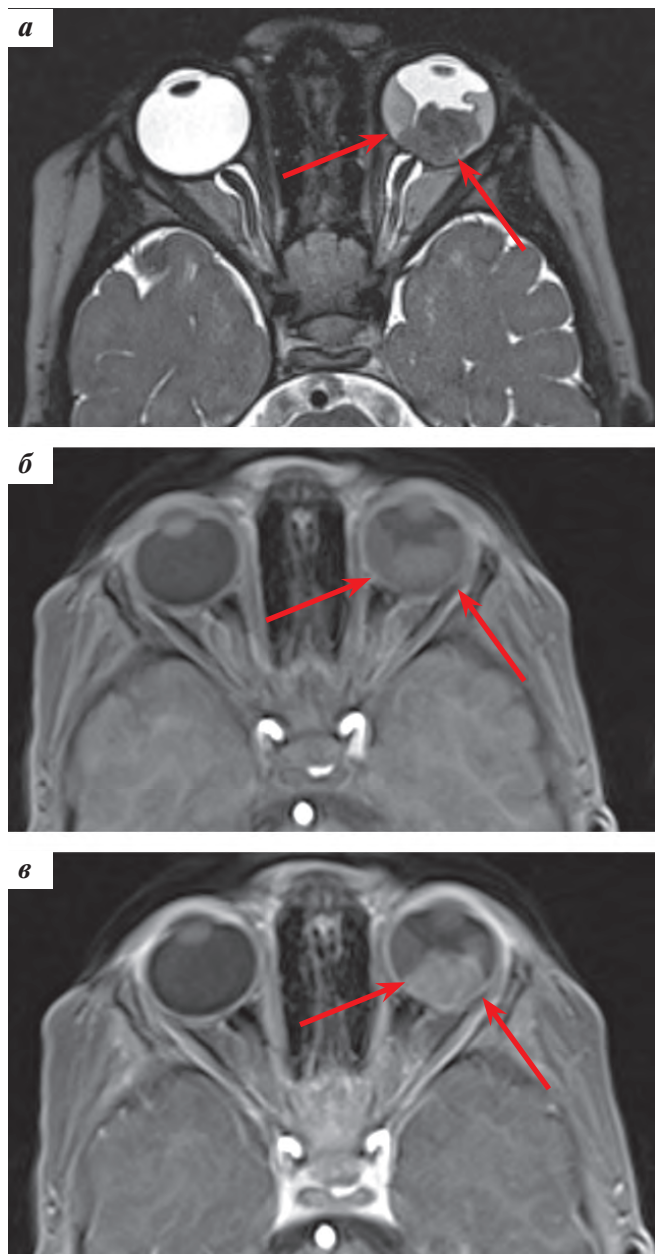


**Рис. 1.** Девочка, 2 года 5 месяцев. РБ OS: а – фотография переднего отрезка глаза, лейкокория; б – офтальмоскопия: на глазном дне определяется массивная опухоль светло-желтого цвета с претуморальными отсевами в СТ. Макулярная зона и ДЗН не дифференцируются; в – нормальная офтальмоскопическая картина глазного дна OD; з – УЗИ OS в 2 плоскостях: в задних отделах глаза визуализируется опухоль (красные стрелки) повышенной эхогенности с кальцинатами. Сетчатка отслоена. В СТ – опухолевые отсевы (белая стрелка)

**Fig. 1.** Girl, 2 years 5 months. Rb OS: а – an image of the anterior segment of the eye, leukocoria; б – ophthalmoscopy: on the fundus, a massive, light-yellow tumor with pretumoral dropouts in the vitreous body is determined. The macular zone and the optic nerve head are not differentiated; в – normal ophthalmoscopic picture of the fundus of the OD; з – ultrasound OS in two planes: in the posterior part of the eye, a tumor (red arrows) of increased echogenicity with calcifications is visualized; retina is detached. In the vitreous body – tumor seedings (white arrow)



ется опухоль солидной структуры с множественными гиперэхогенными включениями (кальцинаты), выполняющая 2/3 объема СТ. В СТ определяются точечные опухолевые отсеки повышенной эхогенности. По результатам МРТ с КУ орбит в левом глазу определяется опухоль, проминирующая в СТ, не выходящая за пределы глаза. Вокруг опухоли определяется отслоенная сетчатка (рис. 2).



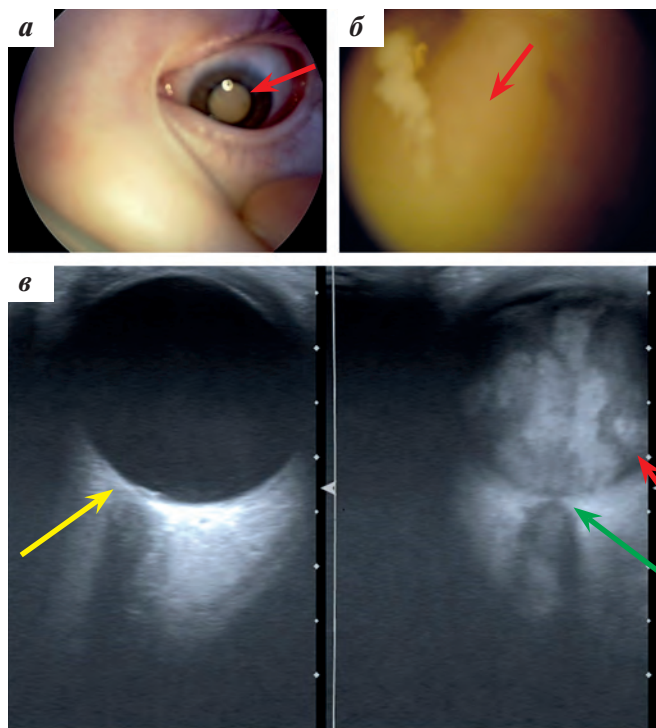
**Рис. 2.** МРТ с КУ орбит в аксиальной плоскости: а — Т2-ВИ: в ОС по заднему полюсу пониженной ИС визуализируется опухоль неправильной формы, перекрывающая область ДЗН; б — Т1-ВИ FS: в ОС отмечается повышенная ИС от заднего сегмента СТ; в — Т1-ВИ FS postcontrast: в ОС наблюдаются гиперинтенсивные опухолевые ткани, неравномерно накапливающие контрастный препарат

**Fig. 2.** MRI in axial plane: а — T2-WI: in the OS hypointense tumor in the posterior segment of the eye of an irregular shape overlapping the optic nerve head are; б — T1-WI FS: in the OS increased signal intensity from the posterior segment of the vitreous body; в — T1-WI FS postcontrast: in the OS increased hyperintense tumor tissues unevenly accumulating contrast agent

## Клинический пример № 2

**Мальчик, 3 года 4 месяца.** РБ OS, вторичный увеит, группа Е, стадия T3–4N0M0.

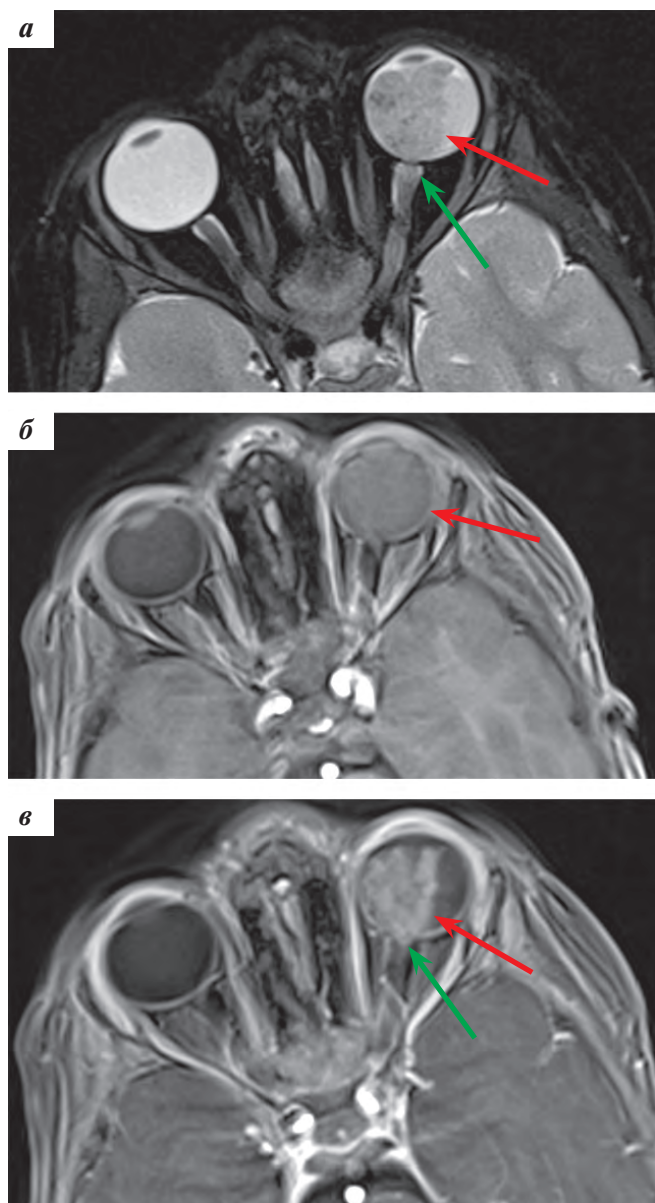
Мама самостоятельно заметила у ребенка изменение цвета радужки и «свечение» зрачка белым цветом в возрасте 3 лет 1 месяца. Ребенок осмотрен врачом-офтальмологом, была заподозрена внутриглазная опухоль и пациент направлен в НИИ ДООГ. При осмотре онкоофтальмологом в НИИ ДООГ: OD — без патологии, OS — лейкокория, рубец радужки, непосредственно за хрусталиком определяются опухолевые массы белого цвета, границы опухоли не просматриваются (рис. 3а, б). При УЗИ левого глаза выявлена опухоль, занимающая всю полость СТ, структура ее солидная с множественными диффузными мелкими гиперэхогенными включениями (кальцинаты), передние отделы глаза деформированы. Эхогенность ЗН в ретробульбарном отделе повышена, диаметр его шире, чем с контралатеральной стороны (рис. 3в). При МРТ с КУ в OS дополнительные ткани занимают весь объем СТ, в режиме T2-ВИ гипointенсивные по отношению к СТ. МР-сигнал изменен от орбитальной части ЗН на протяжении 0,4 см от решетчатой пластинки (рис. 4). Была проведена энуклеация левого глаза. При гистологическом исследовании подтверждена РБ с ретроламинарной инвазией (рис. 5).



**Рис. 3.** Мальчик, 3 года 4 месяца. РБ OS: а — фотография переднего отрезка глаза, лейкокория; б — офтальмоскопия: опухолевые массы за прозрачным хрусталиком; в — УЗИ орбит: OD не изменен (желтая стрелка). В левом глазу определяются опухолевые массы повышенной неоднородной эхогенности, выполняющие всю полость СТ (красная стрелка) и распространяющиеся за пределы глаза по ходу ЗН (зеленая стрелка)

**Fig. 3.** Boy, 3 years 4 months. Rb OS: а — an image of the anterior segment of the eye, leucocoria; б — ophthalmoscopy: tumor masses behind a transparent lens; в — ultrasound of the orbits: OD is not changed (yellow arrow). In the left eye, tumor masses of increased heterogeneous echogenicity, filling the entire vitreous cavity (red arrow) and extending beyond the eye along the optic nerve (green arrow)



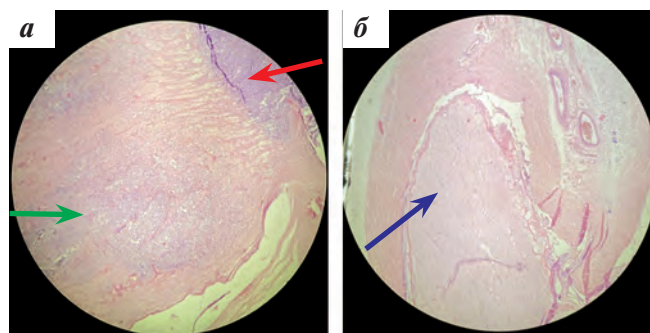


**Рис. 4.** МРТ с КУ орбит в аксиальной плоскости: а — T2-ВИ FS: в ОС неоднородные гипоинтенсивные опухолевые массы (красная стрелка), МР-сигнал от ретроламинарного отдела ЗН изменен (зеленая стрелка); б — T1-ВИ FS: МР-сигнал от всего СТ ОС неравномерно повышенной интенсивности; в — T1-ВИ FS postcontrast: в ОС и ретроламинарно по ходу ЗН (зеленая стрелка) отмечаются неравномерно повышенной интенсивности опухолевые ткани, накапливающие контрастный препарат (красная стрелка)

**Fig. 4.** MRI in axial plane: а — T2-WI FS: in the OS there are hypointense heterogeneous tumor masses (red arrow), the MR-signal from the optic nerve is altered (green arrow); б — T1-WI FS: MR-signal from the vitreous body of the OS is of unevenly increased intensity; в — T1-WI FS postcontrast: in the OS and retrolaminar along the optic nerve (green arrow), hyperintense tumor tissues, unevenly accumulating contrast agent (red arrow)

### Клинический пример № 3

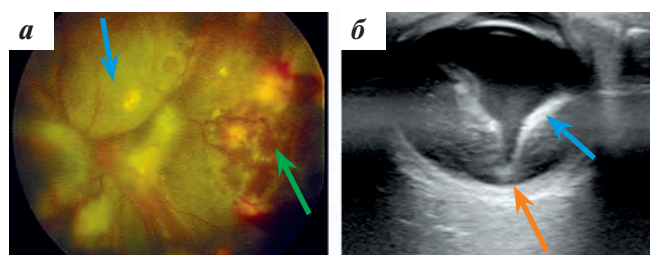
**Мальчик, 4 года 5 месяцев.** Диагноз — БК. В детском саду после травмы ребенок пожаловался на боль в левом глазу, появились птоз века и покраснение конъюнктивы. При осмотре врач-офтальмолог предположил контузию или опухоль глаза. Ребенок направлен на консультацию в НИИ ДОУГ.



**Рис. 5.** Гистологическое исследование. Недифференцированная РБ: а — ретроламинарная инвазия опухолевыми клетками ЗН (зеленая стрелка); преламинарная инвазия (красная стрелка). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ; б — край резекции ЗН без опухолевых клеток (стрелка)

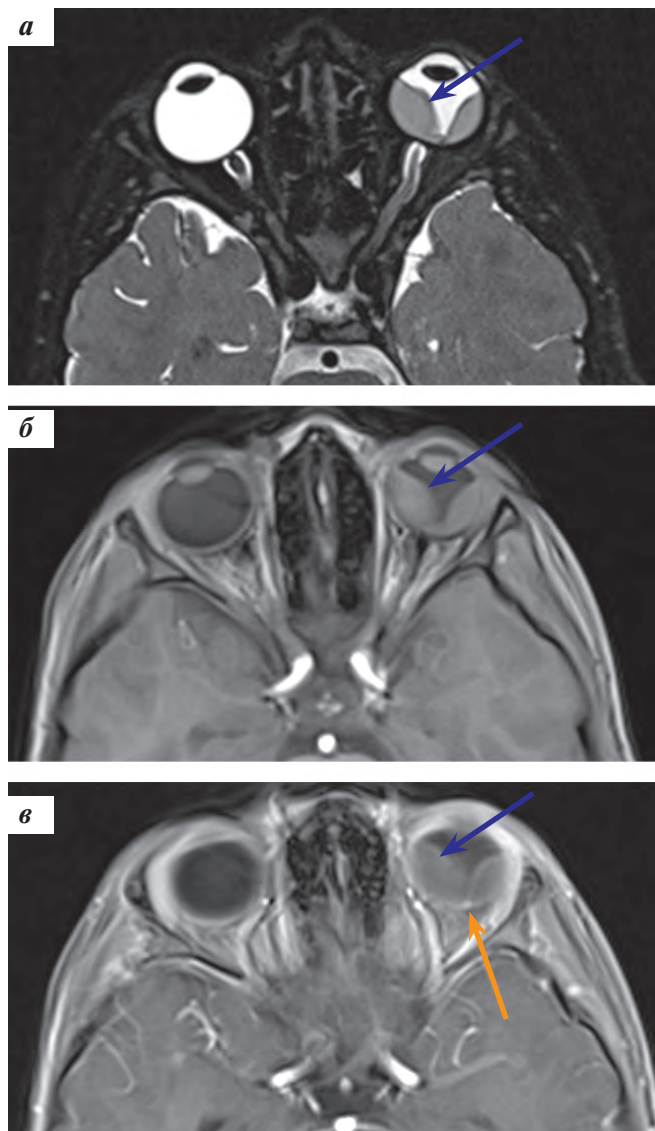
**Fig. 5.** Histological examination. Undifferentiated retinoblastoma: а — retrolaminar invasion by tumor cells of optic nerve (green arrow); prelaminar invasion (red arrow). Stained with hematoxylin and eosin,  $\times 100$ ; б — optic nerve resection margin without tumor cells (arrow)

При осмотре онкоофтальмологом выявлены лейкокория, наличие вторичной гипертензии, тотальная экссудативная отслойка сетчатки с кровоизлияниями (рис. 6а). На УЗИ глаза визуализируется неравномерно утолщенная и тотально отслоенная сетчатка, под сетчаткой — жидкостное содержимое с мелкодисперсной взвесью, в области макулы — единичное включение повышенной эхогенности (субфовеальный узел) (рис. 6б). На МРТ с КУ орбит в T2-ВИ FS в левом глазу определяется тотально отслоенная сетчатка. СТ и передний сегмент глаза не изменены. На T1-ВИ precontrast отмечается жидкостное содержимое под отслоенной сетчаткой с высокобелковым компонентом. На T1-ВИ postcontrast отмечено повышение ИС от сетчатки и единичного узла в области макулы (субфовеальный узел) (рис. 7). Опухоль левого поражения не выявлено.



**Рис. 6.** Мальчик, 4 года 5 месяцев. БК: а — офтальмоскопия: экссудативная отслойка сетчатки (голубая стрелка), микрокровоизлияния сосудов сетчатки (зеленая стрелка); б — УЗИ ОС: тотально отслоенная и утолщенная сетчатка (голубая стрелка), под сетчаткой определяется жидкость с мелкодисперсной взвесью, в области макулы единичное включение повышенной эхогенности — субфовеальный узел (оранжевая стрелка)

**Fig. 6.** Boy, 4 years 5 months. Coats' disease: а — ophthalmoscopy: exudative retinal detachment (blue arrow), microbleeds of retinal vessels (green arrow); б — ultrasound OS: totally detached and thickened retina (blue arrow), under the retina, a liquid with a finely dispersed suspension is determined, in the macula area a single inclusion of increased echogenicity is a subfoveal node (orange arrow)



**Рис. 7.** МРТ с КУ орбит в аксиальной плоскости: а — T2-ВИ FS: в ОС определяется высокая отслойка сетчатки (синяя стрелка), передний сегмент глаза не изменен; б — T1-ВИ FS: под отслоенной сетчаткой присутствует жидкость с высокобелковым компонентом; в — T1-ВИ FS postcontrast: ОС — отмечается усиление ИС от самой сетчатки и субфовеального узла (оранжевая стрелка)

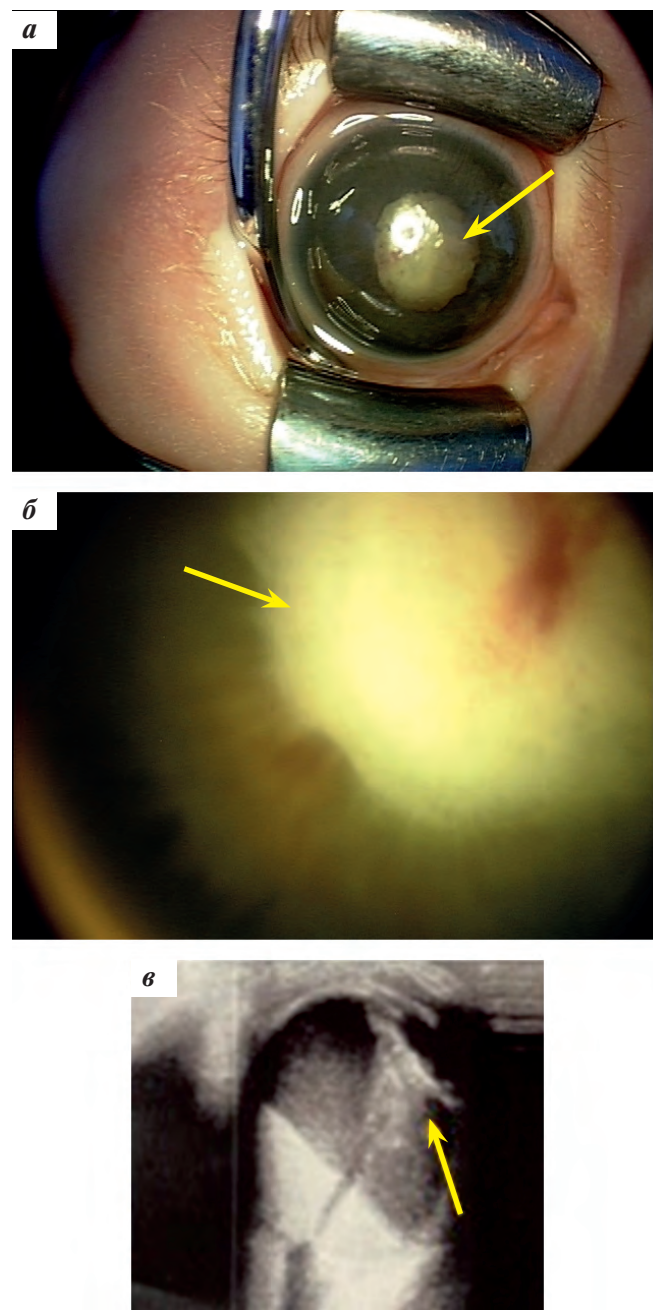
**Fig. 7.** MRI in axial plane: a — T2-WI FS: in the OS a high retinal detachment is determined (blue arrow), the anterior segment of the eye is not changed; б — T1-WI FS: under the detached retina there is a liquid with a high-protein component; в — T1-WI FS postcontrast: OS — an increase in the signal intensity from the detached retina and subfoveal node (orange arrow)

#### Клинический пример № 4

**Девочка, 3 месяца, ППГСТ.** При плановом осмотре у врача-офтальмолога по месту жительства были выявлены изменения на глазном дне, заподозрена РБ, ребенок направлен на консультацию в НИИ ДОиГ.

При осмотре онкоофтальмологом определялась лейкокория справа, выявлены признаки отека эндотелия роговицы, зрачковый край радужки фестончатый, непосредственно за хрусталиком — рефлекс неоднородного желтого цвета и субстрата в виде мембраны, глазное дно не просматривается (рис. 8а, б). При УЗИ в СТ визуализируется жидкость с мелкодисперсной взвесью, от ДЗН до задней капсулы хрусталика определяется тяж

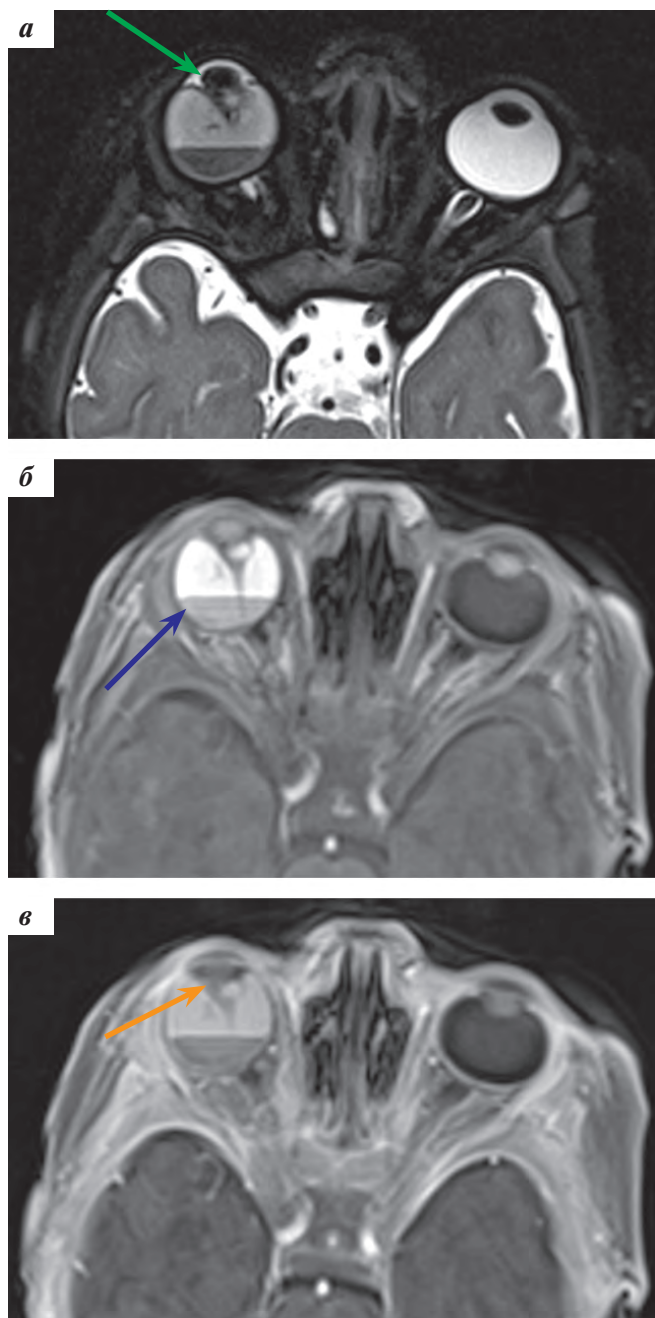
с трубчатой структурой в толще (фетальная артерия), позади хрусталика прилегают дополнительные ткани — ретролентальная мембрана (рис. 8в). На МРТ отмечается увеличение размера ОД, деформация хрусталика, тяж от ДЗН до задней капсулы хрусталика и атрофия ЗН (рис. 9).



**Рис. 8.** Девочка, 3 месяца. ППГСТ: а — офтальмоскопия: лейкокория; б — офтальмоскопия: за хрусталиком желтоватая мембрана, глазное дно не просматривается; в — УЗИ ОД: определяется тяж, идущий от диска ЗН к задней капсуле хрусталика. За хрусталиком — ретролентальная мембрана (стрелка). В СТ — жидкость с мелкодисперсной взвесью и осадком в задних отделах глаза

**Fig. 8.** Girl, 3 months. PHPV: а — ophthalmoscopy: leucocoria; б — ophthalmoscopy: a yellowish membrane behind the lens, the fundus of the eye is not visible; в — ultrasound OD: cord is determined, going from the optic disc to the posterior capsule of the lens. Behind the lens is a retro-lental membrane (arrow). In the vitreous body — a liquid with a fine suspension and sediment in the posterior parts of the eye





**Рис. 9.** МРТ с КУ орбит в аксиальной плоскости: а – T2-ВИ FS: OD увеличен, хрусталик деформирован (зеленая стрелка), тяж от ДЗН до задней капсулы хрусталика, ретролентальная мембрана, уровень жидкости; б – T1-ВИ FS: в OD – содержимое с уровнем жидкость/жидкость (синяя стрелка) с высокобелковым компонентом; в – T1-ВИ FS postcontrast: позади хрусталика ретролентальная мембрана (оранжевая стрелка)

**Fig. 9.** MRI in axial plane: а – T2-VI FS: OD eye is enlarged, the lens is deformed (green arrow), the retrolental cord from the optic nerve head to the posterior capsule of the lens with a thickening behind the lens, fluid level; б – T1-WI FS: in the OD – fluid/fluid level (blue arrow), a liquid with a high-protein component; в – T1-WI FS postcontrast: retrolental membrane behind the lens (orange arrow)

## Обсуждение

Проблеме дифференциальной диагностики РБ и других заболеваний со схожей клинической и визуальной картиной посвящены работы ряда авторов (таблица).

*Исследования, посвященные лучевой диагностике РБ и имитирующих ее заболеваний*

*Research on radiodiagnosis of Rb and diseases that mimic it*

| Источник<br>Source        | Число пациентов<br>Number of patients | Год<br>Year |
|---------------------------|---------------------------------------|-------------|
| R.W. Jansen et al. [23]   | 68                                    | 2020        |
| M.A. Apushkin et al. [22] | 17                                    | 2005        |
| A.A. Razeq et al. [16]    | 14                                    | 2010        |

Офтальмоскопия является первым этапом диагностики РБ, однако для подтверждения и оценки распространенности опухоли, а также для дифференциальной диагностики с имитирующими ее заболеваниями проводится обследование визуализирующими методами (УЗИ и МРТ с КУ).

В представленных нами примерах основным клиническим проявлением РБ, БК и ППГСТ была лейкокория, трактовка офтальмоскопической картины была затруднена по различным причинам: большой объем опухоли, высокая отслойка сетчатки, наличие ретролентальной мембраны. Комплекс дополнительных исследований (УЗИ и МРТ с КУ) позволил провести дифференциальную диагностику опухолевой и неопухолевой патологий.

В 2 клинических наблюдениях были продемонстрированы типичные для УЗИ и МРТ с КУ признаки РБ: наличие в глазу солидной васкуляризированной опухоли с кальцинацией, отслойка сетчатки и инвазия ЗН. БК характеризовалась отслойкой сетчатки и субфовеальным узлом, наличие которого в последнее время описывается как ее типичный признак. В случае с ППГСТ характерными признаками были наличие фиброваскулярного тяжа, атрофии ЗН и деформация хрусталика.

## Выводы

Современный алгоритм диагностики РБ включает в себя офтальмоскопию с использованием ретинальной камеры, УЗИ глаз и мягких тканей орбит высокочастотными датчиками, МРТ с КУ орбит и головного мозга.

УЗИ дает достоверную оценку интраокулярной опухоли и позволяет заподозрить ее экстраокулярное распространение. МРТ с КУ является более информативным методом в оценке состояния оболочек глаза и экстраокулярной распространенности РБ.

При сходных клинической и офтальмоскопической картинах УЗИ и МРТ позволяют провести дифференциальный диагноз с заболеваниями, имитирующими РБ, такими как БК и ППГСТ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации ID:71. Интраокулярная ретинобластома. Год утверждения – 2020. [Электронный ресурс]: <https://specialist.nnood.ru/wp-content/uploads/sites/3/2020/11/Intraokulyarnaya-retinoblastoma-KR71.pdf>. (дата обращения 20.01.2021). [Clinical Recommendations ID:71. Intraocular retinoblastoma. Year of approval – 2020. [Electronic resource]: <https://specialist.nnood.ru/wp-content/uploads/sites/3/2020/11/Intraokulyarnaya-retinoblastoma-KR71.pdf>. (appeal date 20.01.2021). (In Russ.)].
2. AlAli A., Kletke S., Gallie B., Lam W.C. Retinoblastoma for pediatric ophthalmologists. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2018;7(3):160–8. doi: 10.22608/APO.201870.
3. de Graaf P., Görlicke S., Rodjan F., Galluzzi P., Maeder Ph., Castelijns J.A., Brisse H.J.; European Retinoblastoma Imaging Collaboration (ERIC). Guidelines for imaging retinoblastoma: imaging principles and MRI standartization. Pediatr Radiol. 2012;42(1):2–14. doi: 10.1007/s00247-011-2201-5.
4. Shields C.L., Schoenberg E., Kocher K., Shukla S.Y., Kaliki S., Shields J.A. Lesions simulating retinoblastoma (pseudoretinoblastoma) in 604 cases results based on age at presentation. Ophthalmology. 2013;120(2):311–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.067.
5. Wu W.C., Lam W.C. A quick guide to pediatric retina. Springer Nature Singapore Pte Ltd., 2021. Pp. 159–166.
6. Mendoza P.R., Grossniklaus H.E. The Biology of Retinoblastoma. Progress in molecular Biology and Translational Science. Prog Mol Biol Transl Sci. 2015;134:503–16. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.06.012.
7. Янченко Т.В., Громакина Е.В. Эпидемиологические аспекты ретинобластомы. Медицина в Кубани. 2015;14(2):4–9. [Yanchenko T.V., Gromakina E.V. Epidemiological aspects of retinoblastoma. Meditsina v Kubani = Medicine in Kuban. 2015;14(2):4–9. (In Russ.)].
8. 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., Aliiev M.D. Epidemiology of malignant neoplasms in children in Russia. Onkopediatriya. = Onkopediatria. 2014;1:7–12. (In Russ.)].
9. Ушакова Т.Л., Тузова Е.А., Шутова А.Д., Горюцова О.В., Гаспарян Т.Г., Бекашев А.Х., Поляков В.Г. Расширенные хирургические вмешательства у детей с ретинобластомой при инвазии зрительного нерва. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021;8(2):50–60. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-50-60. [Ushakova T.L., Tuzova E.A., Shutova A.D., Gorovtsova O.V., Gasparyan T.G., Bekyashev A.Kh., Polyakov V.G. Extended surgical interventions in children with retinoblastoma invasion into the optic. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii. = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(2):50–60. (In Russ.)].
10. Ушакова Т.Л., Павловская А.И., Поляков В.Г. Морфологические факторы прогноза у детей с односторонней ретинобластомой после инициальной энуклеации. Онкохирургия. 2011;3(4):4–8. [Ushakova T.L., Pavlovskaya A.I., Polyakov V.G. Morphological prognostic factors in children with unilateral retinoblastoma after initial enucleation. Onkokhirugiya. = Oncosurgery. 2011;3(4):4–8. (In Russ.)].
11. Global Retinoblastoma Study Group; Fabian I.D., Abdallah E., Abdullahi S.U., Abdulqader R.A., Boubacar S.A. et al. Global Retinoblastoma Presentation and Analysis by National Income Level. JAMA Oncol. 2020;6(5):685–95. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6716.
12. Silvera V.M., Guerin J.B., Brinjikji W., Dalvin L.A. Retinoblastoma: What the neuroradiologist needs to know. AJNR Am J Neuroradiol. 2021;42(4):618–26. doi: 10.3174/ajnr.A6949.
13. de Jong M.C., de Graaf P., Nij D.P., Görlicke S., Maeder Ph., Galluzzi P., Brisse H.J., Moll A.C., Castelijns J.A.; European Retinoblastoma Imaging Collaboration (ERIC). Diagnostic Performance of Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography for Advanced Retinoblastoma a Systematic Review and Meta-analysis. Ophthalmology. 2014;121(5):1109–18. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.11.021.
14. Диагностический ультразвук. Офтальмология. Практическое руководство под редакцией А.В. Зубарева. М., 2002. С. 235–239. [Diagnostic ultrasound. Ophthalmology. Practical guide edited by A.V. Zubarev. M., 2002. Pp. 235–239. (In Russ.)].
15. Mukhija R., Pujari A., Singh R., Nayak S., Singh V., Tandon R. Role of ultrasound in childhood eye diseases in a tertiary care setting: indication and scope. Trop Doct. 2020;50(1):3–8. doi: 10.1177/0049475519875016.
16. Razek A.A.K.A., Elkhamary S. MRI of retinoblastoma. Br J Radiol. 2011;84(1005):775–84. doi: 10.1259/bjr/32022497.
17. Яровой А.А., Ушакова Т.Л., Шишкова К.Г., Яровая В.А. Псевдоретинобластома: спектр патологии, частота. Анализ десятилетнего опыта. Современные технологии в офтальмологии. 2018;1:451–4. [Yarovoy A.A., Ushakova T.L., Shishkova K.G., Yarovaya V.A. Pseudoretinoblastoma: spectrum of pathology, frequency. Analysis of ten years of experience. Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii. = Modern technologies in ophthalmology. 2018;1:451–4. (In Russ.)].
18. Яровой А.А., Котова Е.С., Котельникова А.В. Дифференциальная диагностика ретинита Коатса и ретинобластомы. Медицинский вестник Башкортостана. 2020;15(4):44–7. [Yarovoy A.A., Kotova E.S., Kotelnikova A.V., Yarovaya V.A. Differential Diagnosis of Coats retinitis and retinoblastoma. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana. = Medical Bulletin of Bashkortostan. 2020;15(4):44–7. (In Russ.)].
19. Shields C.L., Udyaver S., Dalvin L.A., Lim L.A.S., Atalay H.T., Khoo C.T.L., Mazloumi M., Shields J.A. Coats' disease in 351 eyes: analysis of features and outcomes over 45 years (by decade) at a single center. Indian J Ophthalmol. 2019;67(6):772–83. doi: 10.4103/ijo.IJO\_449\_19.
20. Daruich A.L., Moulin A.L., Tran H.V., Matet A., Munier F.L. SUBFOVEAL NODULE IN COATS' DISEASE: Toward an Updated Classification Predicting Visual Prognosis. Retina. 2017;37(8):1591–8. doi: 10.1097/IAE.0000000000001399.
21. Hu A., Pei X., Ding X., Li J., Li Y., Liu F., Li Z., Zhan Z., Lu L. Combined Persistent Fetal Vasculature: A Classification Based on High Resolution B-Mode Ultrasound and Color Doppler Imaging. Ophthalmology. 2016;123(1):19–25. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.001.
22. Apushkin M.A., Apushkin M.A., Shapiro M.J., Mafee M.F. Retinoblastoma and simulating lesions: role of imaging. Neuroimaging Clin N Am. 2005;15(1):49–67. doi: 10.1016/j.nic.2005.02.003.
23. Jansen R.W., de Bloeme C.M., Brisse H.J., Galluzzi P., Cardoen L., Görlicke S., Maeder P., Cassoux N., Gauthier A., Schlueter S., Hadjistilianou T., Munier F.L., Castelijns J.A., van der Valk P., Moll A.C., de Jong M.C., de Graaf P. MR imaging features to differentiate retinoblastoma from Coats' disease and persistent fetal vasculature. Cancers (Basel). 2020;12(12):3592. doi: 10.3390/cancers12123592.

Статья поступила в редакцию: 01.12.2021. Принята в печать: 24.01.2022.

Article was received by the editorial staff: 01.12.2021. Accepted for publication: 24.01.2022.



# Клинические и лабораторные особенности сбора гемопоэтических стволовых клеток у детей раннего возраста с солидными злокачественными новообразованиями весом 15 кг и менее

Н.Г. Степанян<sup>1</sup>, Н.В. Матинян<sup>1</sup>, А.С. Слинин<sup>2</sup>, Г.Б. Сагоян<sup>1</sup>, А.Д. Палладина<sup>1</sup>, М.В. Рубанская<sup>1</sup>, Н.В. Сидорова<sup>3</sup>, Е.Б. Мачнева<sup>1,3</sup>, К.И. Киргизов<sup>1</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

<sup>3</sup>Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117

**Контактные данные:** Нара Гарегиновна Степанян [nara19922@yandex.ru](mailto:nara19922@yandex.ru)

**Актуальность.** Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является неотъемлемой частью терапии пациентов со злокачественными новообразованиями высокой группы риска. Однако проведение мобилизации и сбора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) для пациентов весом до 15 кг является сложной задачей, которая требует особого подхода и мультидисциплинарного взаимодействия.

**Цель исследования** — представление опыта сбора ГСК у детей раннего возраста весом до 15 кг в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Материалы и методы.** В исследование включены 30 пациентов с массой тела до 15 кг, получавших лечение с января 2020 г. по май 2021 г. в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Медиана возраста составила 30,6 (12–48) мес, медиана массы тела — 12,2 (7,8–15) кг. Аферезы у детей весом до 15 кг выполнялись в отделении реанимации и интенсивной терапии с условием предварительного заполнения контура клеточного сепаратора донорской облученной эритроцитной взвесью для профилактики гиповолемических осложнений. Было проведено 32 афереза на клеточном сепараторе типа «Спектра Оптика». Для мобилизации ГСК применялись препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора с основным действующим веществом филграстим.

**Результаты.** Двадцать восемь процедур афереза ГСК были успешными с первой попытки, 2 пациентам проведен повторный аферез (итого выполнено 32 процедуры). Медиана количества полученных CD34<sup>+</sup>-клеток составила  $13,9 \times 10^6/\text{кг}$  (0,04–92,0  $\times 10^6/\text{кг}$ ), медиана продолжительности афереза — 251 (160–415) мин. У 2 детей в процессе процедуры потребовалась немедленная организация повторного венозного доступа.

**Выводы.** Выполнение афереза ГСК у детей с весом до 15 кг и раннего возраста является безопасной и эффективной методикой при участии мультидисциплинарной команды. Предложенный нами алгоритм афереза позволяет осуществить качественный сбор CD34<sup>+</sup>-клеток, достаточный для проведения ауто-ТГСК.

**Ключевые слова:** гемопоэтические стволовые клетки, аферез, дети, мобилизация, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, высокодозная химиотерапия

**Для цитирования:** Степанян Н.Г., Матинян Н.В., Слинин А.С., Сагоян Г.Б., Палладина А.Д., Рубанская М.В., Сидорова Н.В., Мачнева Е.Б., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Клинические и лабораторные особенности сбора гемопоэтических стволовых клеток у детей раннего возраста с солидными злокачественными новообразованиями весом 15 кг и менее. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(1):21–8.

## Информация об авторах

Н.Г. Степанян: врач-трансфузиолог отделения детской онкологии и гематологии с блоком трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [nara19922@yandex.ru](mailto:nara19922@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7939-5129>

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

А.С. Слинин: заведующий научно-организационным отделом по работе с регионами НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [alekseislinin@gmail.com](mailto:alekseislinin@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-2021-0465>

Г.Б. Сагоян: научный сотрудник, 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: [sagoyan-garik@mail.ru](mailto:sagoyan-garik@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159

А.Д. Палладина: врач клинической лабораторной диагностики лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [alexandra.93@mail.ru](mailto:alexandra.93@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9400-7347>

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](mailto:marishvecova@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

Н.В. Сидорова: врач-анестезиолог-реаниматолог отделения трансплантации костного мозга РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: [valerevna25@mail.ru](mailto:valerevna25@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3797-5808>, SPIN-код: 7729-5713

Е.Б. Мачнева: к.м.н., врач-гематолог отделения детской онкологии и гематологии с блоком трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: [lena.machneva@yandex.ru](mailto:lena.machneva@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>, SPIN-код: 6143-8644

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

#### Вклад авторов

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

Н.В. Матинян, А.С. Слинин: анализ полученных данных, изучение разных групп пациентов

Г.Б. Сагоян, А.Д. Палладина, М.В. Рубанская, Н.В. Сидорова, Е.Б. Мачнева: предоставление теоретических и лабораторных данных

К.И. Киргизов: руководитель проекта, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

С.Р. Варфоломеева: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

## Clinical features of methods for collecting hematopoietic stem cells in patients with malignant neoplasms weighing up to 15 kg and early age

N.G. Stepanyan<sup>1</sup>, N.V. Matinyan<sup>1</sup>, A.S. Slinin<sup>2</sup>, G.B. Sagoyan<sup>1</sup>, A.D. Palladina<sup>1</sup>, M.V. Rubanskaya<sup>1</sup>, N.V. Sidorova<sup>3</sup>, E.B. Machneva<sup>1,3</sup>, K.I. Kirgizov<sup>1</sup>, S.R. Varfolomeeva<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;

1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; <sup>3</sup>Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia

**Relevance.** Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is an integral part of the treatment of patients with high-risk malignancies. However, carrying out the mobilization and collection of hematopoietic stem cells (HSC) for patients weighing up to 15 kg is a complex task that requires a special approach and multidisciplinary interaction.

**The purpose of the study** is to present the experience of collecting HSC in young children weighing up to 15 kg at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia.

**Materials and methods.** The study included 30 patients weighing up to 15 kg who received treatment from January 2020 to May 2021 at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia. Median age was 30.6 (12–48) months, median body weight was 12.2 (7.8–15) kg. Apheresis in children weighing up to 15 kg was performed in the resuscitation and intensive care unit with the condition of pre-filling the cell separator circuit with a donor irradiated erythrocyte suspension to prevent hypovolemic complications. Thirty two apheresis was performed on a cell separator of the "Spectra Optia" type. To mobilize HSC, preparations of granulocyte colony-stimulating factor with the main active ingredient filgrastim were used.

**Results.** Twenty eight HSC apheresis procedures were successful on the first attempt, 2 patients underwent repeated apheresis (a total of 32 procedures were performed). The median number of CD34<sup>+</sup> cells obtained was  $13.9 \times 10^6/\text{kg}$  ( $0.04\text{--}92.0 \times 10^6/\text{kg}$ ), and the median apheresis duration was 251 (160–415) min. In 2 children during the procedure, an immediate organization of repeated venous access was required.

**Conclusions.** Performing HSC apheresis in children weighing up to 15 kg and young children is a safe and effective technique with the participation of a multidisciplinary team. The apheresis algorithm proposed by us makes it possible to carry out a high-quality collection of CD34<sup>+</sup> cells, sufficient for auto-HSCT.

**Key words:** hematopoietic stem cells, apheresis, children, mobilization, hematopoietic stem cell transplantation, high-dose chemotherapy

**For citation:** Stepanyan N.G., Matinyan N.V., Slinin A.S., Sagoyan G.B., Palladina A.D., Rubanskaya M.V., Sidorova N.V., Machneva E.B., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Clinical features of methods for collecting hematopoietic stem cells in patients with malignant neoplasms weighing up to 15 kg and early age. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(1):21–8.

#### Information about the authors

N.G. Stepanyan: Transfusiologist of the Department of Pediatric Oncology and Hematology with a Bone Marrow Transplant Unit of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nara19922@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7939-5129>

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

A.S. Slinin: Head of Department for Scientific and Organizational Work with Regions at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alekseislinin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2021-0465>

G.B. Sagoyan: Researcher, 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: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-code: 6304-0159

A.D. Palladina: Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of the Laboratory of Hematopoiesis Immunology N.N. Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexandra.93@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9400-7347>

N.V. Sidorova: Anesthesiologist-resuscitator of the Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: valerevna25@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3797-5808>, SPIN-code: 7729-5713

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

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

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>

#### Authors' contributions

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

N.V. Matinyan, A.S. Slinin: analysis of the data obtained, analysis of different groups of patients

G.B. Sagoyan, A.D. Palladina, M.V. Rubanskaya, N.V. Sidorova, E.B. Machneva E.V. Ogorodnikova: provision of theoretical and laboratory data

K.I. Kirgizov: project leader, article design development, scientific edition of the article

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

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

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

#### Актуальность

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является неотъемлемой составляющей терапии злокачественных новообразований у детей. Гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) периферической крови (ПК) являются одним из основных источников клеток-предшественников для проведения ауто-ТГСК [1]. Проведение сбора ГСК у детей с массой тела менее 15 кг и раннего возраста сопряжено с рядом рисков: низкий объем циркулирующей крови (ОЦК) и связанные с этим возможные осложнения в виде гемодинамических нарушений, частое развитие гиперкоагуляции в процессе афереза, сложности постановки центрального венозного доступа, который требует высокой квалификации службы анестезиологии-реанимации [2]. Для проведения ТГСК необходимо заготовить достаточное количество CD34<sup>+</sup>-клеток, не менее  $1,5-2 \times 10^6/\text{кг}$ , что требует эффективной мобилизации и последующего проведения афереза. Одной из ключевых особенностей работы с маловесными детьми раннего возраста является проведение по возможности одного афереза, хотя и длительного [3].

На текущий момент опыт проведения аферезов у детей раннего возраста с низкой массой тела ограничен и требует всестороннего изучения. Нашей целью стало представление опыта сбора ГСК у детей раннего возраста весом до 15 кг в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

#### Материалы и методы

В статье приводится ретроспективный анализ аферезов, выполненных в НИИ детской онко-

логии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с января 2020 г. по май 2021 г. у детей раннего возраста с массой тела до 15 кг. В целях проведения процедур был определен алгоритм, определяющий показания для ее выполнения, вопросы мобилизации и сбора ГСК.

В анализ были включены 30 пациентов с медианой возраста 30,6 (12–48) мес, медиана массы тела пациентов составила 12,2 (7,8–15,0) кг. Основные характеристики включенных в исследование больных представлены в табл. 1. Среди пациентов, которым было необходимо проведение афереза ГСК, в основном (73,3 %) преобладали дети с установленным диагнозом нейробластомы, что отражено на рис. 1.

**Таблица 1.** Обобщенные характеристики пациентов, включенных в исследование

**Table 1.** Generalized characteristics of patients included in the study

| Характеристики<br>Characteristics                                                                                                                                                                                                  | Значение<br>Significance |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Число пациентов<br>Number of patients                                                                                                                                                                                              | 30                       |
| Пол<br>Gender                                                                                                                                                                                                                      |                          |
| мужской<br>male                                                                                                                                                                                                                    | 13                       |
| женский<br>female                                                                                                                                                                                                                  | 17                       |
| Медиана возраста, мес<br>Median of age, month                                                                                                                                                                                      | 30,6 (12–48)             |
| Медиана веса, кг<br>Median of weight, kg                                                                                                                                                                                           | 12,2 (7,8–15)            |
| ОЦК (методика расчета соответствует рекомендациям Ассоциации анестезиологов США), мл<br>Circulating blood volume (the calculation method complies with the recommendations of the Association of Anesthesiologists of the USA), ml | 920 (585–1125)           |



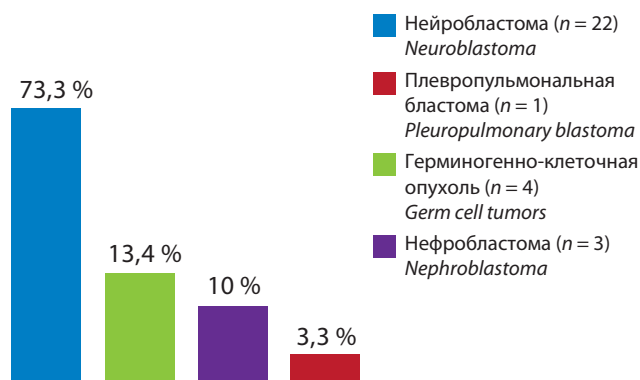


Рис. 1. Диагнозы пациентов, включенных в исследование

Fig. 1. Diagnoses of patients included in the study

### Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток

Мобилизацию CD34<sup>+</sup>-клеток начинали всем пациентам при наличии восстановления лейкоцитарного роста после программы полихимиотерапии (ПХТ), начиная от показателя 0,8–1 тыс/мкл. Все дети, включенные в данное исследование, получили 2–4 блока химиотерапии (ХТ). Двум пациентам из 30 на момент старта мобилизации ГСК не санировали костный мозг на фоне ХТ. Для мобилизации использовались препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). В нашем исследовании применялся филграстим 3 различных производителей (Нейпомакс, ОАО «ФАРМСТАНДАРТ-УфаВита», Россия; Лейкостим, ЗАО «Биокад», Россия; Зарсио, Ай Ди Ти Биология ГмБХ, Германия) в режиме дозирования 10 мкг/кг подкожно в сутки в утренние часы с ежедневным контролем прироста количества лейкоцитов в ПК и контролем CD34<sup>+</sup> с использованием иммунофенотипирования (ИФТ) клеток с 3-го дня мобилизации. При низком количестве клеток CD34<sup>+</sup> решался вопрос об эскалации дозы Г-КСФ или включения в режим мобилизации дополнительных агентов, таких как антагонисты CXCR-4 (плериксафор).

### Подготовка пациента к процедуре афереза гемопоэтических стволовых клеток

Процедура сбора ГСК проводится на следующий день после достижения необходимого уровня CD34<sup>+</sup> в ПК по данным ИФТ. Успешным значением мобилизации в клиническом протоколе считается регистрация 15–20 CD34<sup>+</sup>-клеток и более в 1 мкл. Подобное значение достигалось на 2–5-й (в среднем 3,5) дни мобилизации. Но зачастую такого уровня стволовых клеток достигнуть не удастся даже при условии эскалации дозы Г-КСФ, поэтому коллегиально в нашем Центре может быть принято решение о проведении афереза ГСК и у таких пациентов. Также в день афереза важно учитывать целевые лабораторные гематологические показатели: уровень гемоглобина (более 90 г/л) и уровень тромбоцитов ( $50 \times 10^9$ /л и более). Учитывая частые эпизоды развития гиперкоагуляции на процедуре сбора ГСК, необходим мониторинг показателей коагулограммы на весь период мобилизации и афе-

реза. У всех 30 детей, включенных в исследование, дважды проводился контроль следующих показателей системы гемостаза: фибриногена (целевые значения — 5,5–10,6 мкмоль/л), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (22–34 с), D-димера (125–325 нг/мл). В день предполагаемого афереза выполняли установку центрального венозного катетера (ЦВК). Постановка ЦВК осуществлялась под ультразвуковым контролем. Детям с массой тела менее 15 кг в нашем Центре при условии наличия подключичного доступа устанавливается бедренный катетер «Цертофикс» 16G (производства компании Б. Браун, Германия). Если же центрального доступа у ребенка не было, то проводилась установка подключичного одноканального катетера «Цертофикс» 18G или 18/20G и бедренного ЦВК «Цертофикс» 16G, который удалялся после процедуры сбора ГСК. На момент проведения афереза ГСК никто из пациентов не получал инфузионную терапию.

Аферезы ГСК детям с массой тела менее 15 кг проводились в отделении реанимации и интенсивной терапии для обеспечения мониторинга основных показателей жизнедеятельности пациентов и незамедлительной их коррекции при необходимости. Все сборы проходили в присутствии родителей больных, что обеспечивало психологический комфорт. Перед каждой процедурой было получено информированное согласие законного представителя ребенка на проведение афереза ГСК.

### Процедура сбора гемопоэтических стволовых клеток

Перед аферезом ГСК проводилась заправка контура системы донорской эритроцитной взвесью с предварительной биологической пробой накануне сбора в объеме 50 мл эритроцитной взвеси в течение 30 мин. Процедура сбора ГСК проводилась на клеточном сепараторе типа «Спектра Оптима» (Terumo BCT Inc, США). Использовались программы (в зависимости от выбранной сет-системы) «Сбор мононуклеаров» или «Непрерывный сбор мононуклеаров». Последний вариант выбирался при необходимости проведения афереза с большим объемом экстракорпорального контура сепаратора, что составляет порядка 300 мл. Для обеспечения оптимального афереза ГСК автоматические программы сбора учитывают пол, рост, вес, ОЦК, а также лабораторные показатели (гематокрит, количество лейкоцитов и тромбоцитов в день афереза). Успешность процедуры ГСК определялась достижением целевой дозы CD34<sup>+</sup>-клеток —  $5 \times 10^6$ /кг [4]. Средним значением CD34<sup>+</sup> у пациентов исследуемой группы было  $13,9 \times 10^6$ /кг, что говорит о качественном сборе ГСК.

Стартовый параметр соотношения крови к АСД-А пациента составлял 12:1, но при гиперкоагуляции данные показатели корректировались в сторону 10:1 и 8:1. При явлениях гиперкоагуляции выполнялось усиление подачи антикоагулянтов в систему сбора.

### Лабораторные исследования

Для определения количества  $CD34^+$ -клеток в ПК в период мобилизации и образцах лейкоконцентрата используется протокол ISHAGE (International Society of Hemotherapy and Graft Engineering) [5]. Результат представлялся как в процентном, так и в абсолютном значении. Количество ГСК определялось по экспрессии мембранных маркеров  $CD34$  и  $CD45$  в реакции прямой иммунофлуоресценции.

Во время анализа на проточном цитофлуориметре мы сталкивались с различными вариантами сбора. Нами фиксировались как сборы с достаточным (рис. 2), так и с малым (рис. 3) количеством ГСК. Данные оценивались в рамках анализа популяции ГСК  $CD34$  PE-A. Также при проведении исследования необходимо учитывать тот факт, что часть ГСК отрицательна по  $CD45$ , результаты контролировали по уровню ядросодержащих клеток с использованием нуклеотропного красителя Syto 16 [6].

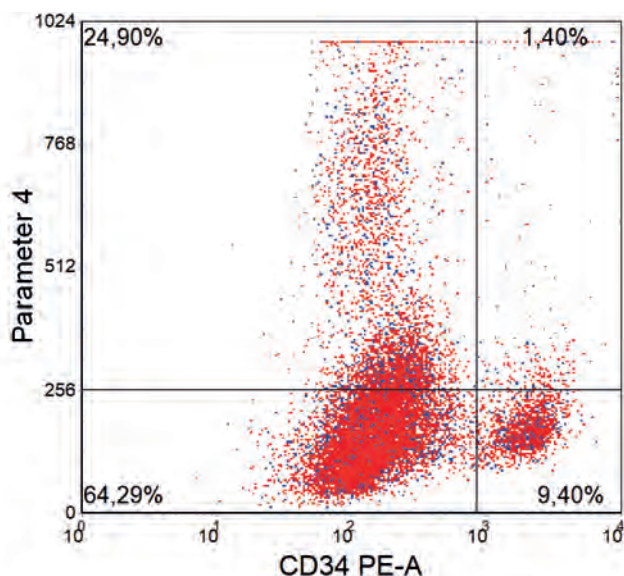


Рис. 2. Популяция клеток  $CD34^+$  в продукте афереза при качественном сборе ГСК:  $CD34$  (%) = 9,4 %,  $CD34$  (абс.) = 331,1 кл/мкл

Fig. 2. Population of  $CD34^+$  cells in the apheresis product during qualitative collection of HSC:  $CD34$  (%) = 9,4 %,  $CD34$  (abs.) = 331.1 cell/mkl

### Статистический анализ

В целях статистического анализа пациенты, включенные в исследование, разделялись в группы по полу, весу и возрасту. С учетом медианы веса нами была выделена группа детей с массой тела до 12 кг и более 12 кг. Анализировались 3 возрастные группы — до 12 месяцев, от 12 до 24 месяцев, старше 24 месяцев.

Анализ проводился на программном обеспечении SPSS Statistics 23.0 с применением методов описательной статистики, непараметрических критериев. Применялись методы Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса.

Всем пациентам процедура афереза ГСК проводилась при условии наличия в ПК уровня тромбоцитов более  $50 \times 10^9/\text{л}$ , у 6 детей предварительно перед процедурой проводились заместительные трансфузии тромбоцитарного концентрата.

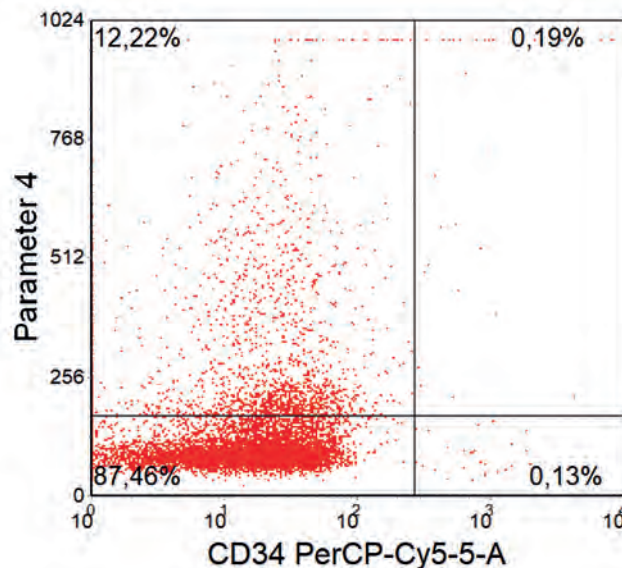


Рис. 3. Популяция клеток  $CD34^+$  в продукте при неудачной мобилизации и аферезе ГСК:  $CD34$  (%) = 0,13 %,  $CD34$  (абс.) = 14,5 кл/мкл

Fig. 3. Population of  $CD34^+$  cells in the apheresis product from failed HSC:  $CD34$  (%) = 0.13 %,  $CD34$  (abs.) = 14.5 cell/mkl

### Результаты

В рамках оценки результатов исследования проанализированы как факторы, предшествующие аферезу, так и факторы, связанные с аферезом ГСК. Одним из факторов, предшествующих аферезу, выбрано количество проведенных курсов ПХТ. Так, все 30 пациентов получили более 2 курсов ПХТ, а медиана количества дней от начала последнего курса ХТ до начала мобилизации составила 10 (8–16). Двум больным понадобился повторный аферез ГСК. Результаты мобилизации представлены в табл. 2, а характеристики проведенных аферезов — в табл. 3. В среднем было обработано 2,7 ОЦК с медианой продолжительности афереза 259 мин.

Таблица 2. Результаты мобилизации ГСК у пациентов, включенных в исследование

Table 2. Results of HSC mobilization in patients included in the study

| Критерий<br>Significance                                                                                                              | Медиана<br>Median |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Число лейкоцитов в ПК в день афереза, $\times 10^9$<br>Count of leukocytes in peripheral blood on the day of apheresis, $\times 10^9$ | 16,8 (0,52–38,9)  |
| $CD34^+$ в ПК в день афереза, %<br>Count of $CD34^+$ in peripheral blood on the day of apheresis, %                                   | 1,08 (0,03–8,46)  |
| $CD34^+$ в ПК в день афереза, абс.<br>Absolute count of $CD34^+$ in peripheral blood on the day of apheresis                          | 150 (0,5–862,9)   |

Таблица 3. Характеристика проведенных аферезов

Table 3. Characteristics of the performed apheresis

| Критерий<br>Significance                                                                                                        | Медиана<br>Median  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Обработано ОЦК, л<br>Processed volume of circulating blood, L                                                                   | 2,7 (1,8–3,9)      |
| Продолжительность афереза, мин<br>Apheresis duration, min                                                                       | 259 (160–415)      |
| Абсолютное количество нуклеаров, $\times 10^9$<br>Absolute amount of total nucleon cells, $\times 10^9$                         | 13,8 (2,2–25,6)    |
| CD34 <sup>+</sup> в продукте афереза, %<br>Count of CD34 <sup>+</sup> in apheresis product, %                                   | 1,5 (0,13–5,75)    |
| Абсолютное количество лейкоцитов в продукте афереза, $\times 10^9$<br>Absolute count of WBC in apheresis product, $\times 10^9$ | 129,1 (45,1–241,4) |

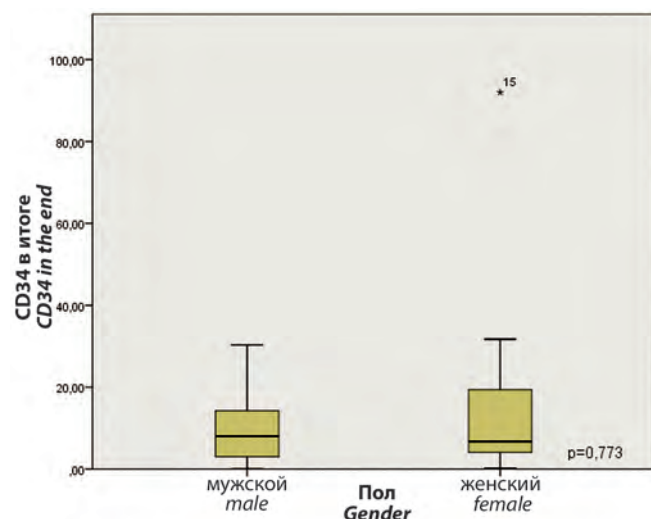


Рис. 4. Зависимость количества CD34 в итоговом продукте (в абсолютных значениях) от пола ребенка

Fig. 4. Dependence the absolute count of CD34 in the final product on the gender of the child

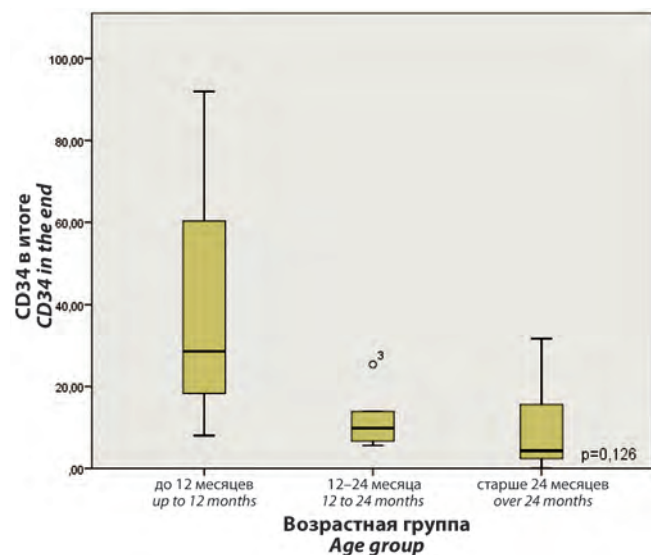


Рис. 5. Зависимость количества CD34 в итоговом продукте (в абсолютных значениях) от возраста ребенка

Fig. 5. Dependence the absolute count of CD34 in the final product on the age of the child

### Различия в сборе в зависимости от характеристик пациентов

При проведении статистического анализа в зависимости от указанных выше характеристик пациентов и количества CD34 в итоговом продукте (в абсолютных значениях) не было выявлено статистически значимого различия в зависимости от пола ( $p = 0,773$ ) (рис. 4), возраста ( $p = 0,126$ ) (рис. 5) и массы тела ( $p = 0,275$ ) (рис. 6).

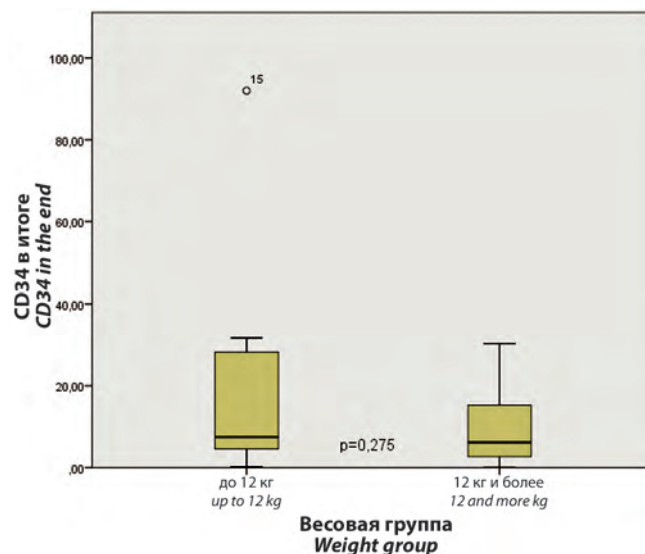


Рис. 6. Зависимость количества CD34 в итоговом продукте (в абсолютных значениях) от веса ребенка

Fig. 6. Dependence the absolute count of CD34 in the final product on the weight age of the child

При анализе различий в группах пациентов с массой тела до 12 кг и более 12 кг определено статистически значимое различие в объеме обработанного ОЦК (рис. 7). Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациента весом более 12 кг процедура длится дольше и требует большего объема обработки ОЦК.

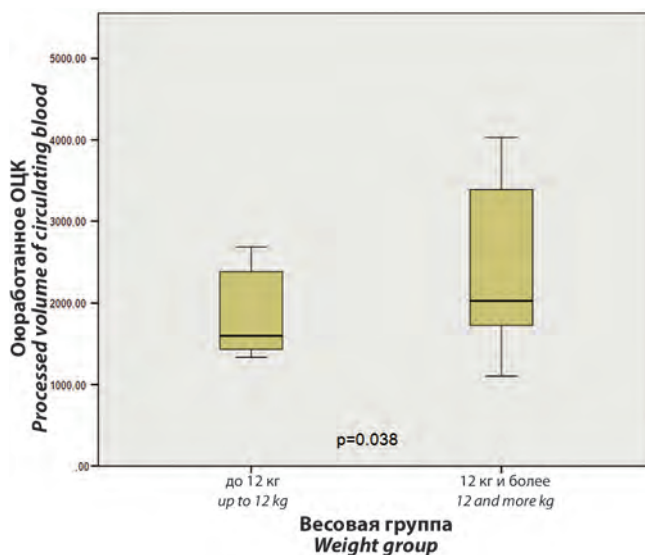


Рис. 7. Различия в объеме обработанного ОЦК (в мл) в 2 группах пациентов – с массой тела до 12 кг и более 12 кг

Fig. 7. Difference of the processed volume of circulating blood in two groups of patients – weighing up to 12 kg and more than 12 kg



Для пациентов с меньшей массой тела процедура является не менее безопасной, чем для детей с большим весом.

### **Осложнения**

На фоне мобилизации ГСК ни у одного из пациентов не было отмечено повышения температуры тела до фебрильных значений.

У 2 из 30 больных зафиксирована потеря ЦВК в процессе проведения процедуры, что потребовало остановки сеанса афереза и повторной организации сосудистого доступа в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. У 1 из 30 пациентов уровень тромбоцитов опустился ниже  $20 \times 10^9/\text{л}$ , что потребовало проведения заместительной трансфузии тромбоцитарного концентрата в день афереза, но до начала процедуры ГСК. Цитратных реакций в виде судорожных подергиваний различных групп мышц, тремора, нарушения ритма дыхания, снижения артериального давления, сердечной недостаточности, брадикардии ни у одного из детей отмечено не было. Профилактики в виде введения 10 % раствора глюконата кальция (10 мл) не проводилось.

Эпизодов кровотечений при постановке ЦВК или его удалении, а также кровотечения в ходе процедуры не было отмечено ни у одного из детей, включенных в данное клиническое наблюдение.

### **Обсуждение**

Проведение аферезов ГСК у детей раннего возраста с массой тела менее 15 кг связано с определенными рисками. Наиболее опасные из них — гемодинамические осложнения. В рамках нашего анализа показано, что их зафиксировано не было. Одним из факторов достижения безопасности в нашей работе явилась оценка рисков перед процедурой сбора ГСК, участие мультидисциплинарной команды и применение клеточного сепаратора «Спектра Оптима», который обеспечивает безопасную скорость подачи антикоагулянта ACD-A, что минимизирует риски цитратной реакции [6].

Большое внимание в подготовке к аферезу нами уделялось мобилизации ГСК для того, чтобы уменьшить время проведения афереза и обеспечить достаточный объем трансплантата за одну процедуру. При подготовке протокола мы рассматривали различные известные варианты мобилизации ГСК (только Г-КСФ, ПХТ и Г-КСФ, Г-КСФ и плериксафор),

в исследовании все пациенты поступали для проведения афереза ГСК после ПХТ, что показывает соответствие нашего подхода международной практике [7, 8]. Однако применение плериксафора в нашем исследовании не потребовалось. Роль данного препарата у детей раннего возраста и с массой тела до 15 кг требует дальнейшего изучения.

В ходе процедуры афереза и после нее мы не сталкивались с эпизодами гиповолемии и/или гипотензии, что говорит о безопасности процедуры [9]. Данные по возврату крови (18 из 30 пациентов возврат проведен только кровью, без подключения физиологического раствора) свидетельствуют о ее безопасности, что соответствует литературным данным [9, 10]. В нашем исследовании было показано, что даже у больных раннего возраста и с весом менее 12 кг удается достигать высоких параметров безопасности, таких как стабильная гемодинамика, стабильный уровень сатурации, адекватные режимы распределения антикоагулянта и контроль за развитием цитратных реакций. Результаты не отличались в сравнении с показателями группы пациентов с массой тела более 12 кг.

Наше исследование показало возможность сбора ГСК у детей раннего возраста и весом до 15 кг на сепараторе «Спектра Оптима» с применением программы сбора моноклеаров, что соответствует ведущему мировому опыту [10]. Однако требует решения вопрос относительно безопасности применения антикоагулянтов в детской практике и определения режимов их подачи. В нашем исследовании осложнений, связанных применением антикоагулянтов, выявлено не было. Однако, по литературным данным, эта проблема характерна для детской популяции и требует дальнейшего изучения [11]. Для пациентов раннего возраста и с массой тела менее 15 кг мы применяли 2 описанные выше программы сбора моноклеаров, позволившие профилировать гиповолемические осложнения, что соответствует международным рекомендациям [11, 12].

### **Заключение**

Выполнение аферезов у детей с весом до 15 кг и раннего возраста является безопасной и эффективной процедурой при участии мультидисциплинарной команды. Предложенный нами алгоритм афереза позволяет осуществить качественный сбор CD34<sup>+</sup>-клеток для последующего проведения ауто-ТГСК.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Truong T.H., Prokopishyn N.L., Luu H., Guilcher G.M.T., Lewis V.A. Predictive factors for successful peripheral blood stem cell mobilization and collection in children. *J Clin Apher.* 2019;34(5):598–606. doi: 10.1002/jca.21738.
2. Ahmetovic-Karic C., Catovic-Baralija E., Sofo-Hafizovic A. Characteristics of autologous peripheral blood stem cells collection over a one-year period. *Med Glas (Zenica).* 2020;17(2):290–6. doi: 10.17392/1171-20.
3. Takaue Y., Kawano Y., Abe T., Okamoto Y., Suzue T., Shimizu T., Sato J., Makimoto A., Nakagawa R. et al. Collection and transplantation of autologous peripheral blood stem cells in very small children weighing 20 kg or less. *Blood.* 1995;86(1):372–80. PMID: 7795246.
4. Barrett D., Fish J.D., Grupp S.A. Autologous and allogeneic cellular therapies for high-risk pediatric solid tumors. *Pediatr Clin North Am.* 2010;57(1):47–66. doi: 10.1016/j.pcl.2010.01.001.
5. Sutherland D.R., Anderson L., Keeney M., Nayar R., Chin-Yee I. The ISHAGE guide- lines for CD34<sup>+</sup> cell determination by flow cytometry. *International Society of Hemotherapy and Graft Engineering. J Hematother.* 1996;5(3):213–26. doi: 10.1089/scd.1.1996.5.213.
6. Гривцова Л.Ю., Тупицын Н.Н. Модифицированный метод оценки количества клеток-предшественников в кроветворной ткани. *Медицинский алфавит.* 2016;3(30):50–3. [Grivtsova L.Yu., Tupitsyn N.N. A modified method for assessing the number of progenitor cells in hematopoietic tissue. *Meditinskiy alfavit.* = *Medical Alphabet.* 2016;3(30):50–3. (In Russ.)].
7. Modak S., Cheung I.Y., Kushner B.H., Kramer K., Reich L., Cheung N.K. Plerixafor plus granulocyte colony stimulating factor for autologous hematopoietic stem cell mobilization in patients with metastatic neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58(3):469–71. doi: https://doi.org/10.1002/pbc.23132.
8. Koc O.N., Gerson S.L., Cooper B.W., Laughlin M., Meyerson H., Kutteh L., Fox R.M., Szekely E.M., Tainer N., Lazarus H.M. Randomized cross-over trial of progenitor-cell mobilization: high-dose cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus granulocytemacrophage colony-stimulating factor plus G-CSF. *J Clin Oncol.* 2000;18(9):1824–30. doi: 10.1200/JCO.2000.18.9.1824.
9. Курникова Е.Е., Хамин И.Г., Щукин В.В., Шаманская Т.В., Фадеева М.С., Першин Д.Е., Трахтман П.Е. Аферез гемопоэтических стволовых клеток у детей с экстремально низкой массой тела, как это делаем мы: опыт НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2020;19(2):152–9. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-152-159. [Kurnikova E.E., Khamin I.G., Shchukin V.V., Shamanskaya T.V., Fadeeva M.S., Pershin D.E., Trakhtman P.E. Apheresis of peripheral blood stem cells in children with very low body weight: a single centre experience. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii.* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2020;19(2):152–9. (In Russ.)].
10. Brust P., Schubert C., Blohm M., Winkler B. Successful Stem Cell Apheresis Using Spectra Optia in a 6 kg Child with Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020;42(7):e692–5. doi: 10.1097/MPH.0000000000001745.
11. Cherqaoui B., Rouel N., Auvrignon A., Defachelles A.S., Kanold J., Merlin E. Peripheral blood stem cell collection in low-weight children: retrospective comparison of two apheresis devices. *Transfusion.* 2014;54(5):1371–8. doi: 10.1111/trf.12448.
12. Sörensen J., Jarisch A., Smorta C., Köhl U., Bader P., Seifried E., Böning H. Pediatric apheresis with a novel apheresis device with electronic interface control. *Transfusion.* 2013;53(4):761–5. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03823.x.

Статья поступила в редакцию: 12.11.2021. Принята в печать: 26.03.2022.

Article was received by the editorial staff: 12.11.2021. Accepted for publication: 26.03.2022.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2022-9-1-29-44>

## Спектр синдромов избыточного роста, связанных с мутацией *PIK3CA*. Обзор литературы

Г.Б. Сагоян<sup>1</sup>, И.С. Клецкая<sup>2</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>3</sup>, Ю.М. Мареева<sup>4</sup>, Н.В. Жуков<sup>4</sup>, Р.А. Хагуров<sup>5</sup>, А.М. Сулейманова<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;<sup>2</sup>РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117;<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;<sup>4</sup>ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;<sup>5</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123001, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15Контактные данные: Гарик Барисович Сагоян [sagoyan-garik@mail.ru](mailto:sagoyan-garik@mail.ru)

*Спектр синдромов избыточного роста, связанных с мутацией *PIK3CA* (*PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum, PROS), – термин, объединяющий редкие заболевания, которые характеризуются пороками развития и чрезмерным разрастанием тканей. Эти нарушения вызваны соматическими мутациями в гене *PIK3CA*, произошедшими на этапе эмбриогенеза. В статье рассмотрены патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение данного спектра синдромов.*

*В работе часть использованных иллюстраций заимствована, права авторов учтены и не нарушены. Заимствование разрешено журналами, где были опубликованы статьи.*

**Ключевые слова:** синдром избыточного роста, PROS, дети, ингибиторы фосфатидилинозитола-3-киназы

**Для цитирования:** Сагоян Г.Б., Клецкая И.С., Имянитов Е.Н., Мареева Ю.М., Жуков Н.В., Хагуров Р.А., Сулейманова А.М. Спектр синдромов избыточного роста, связанных с мутацией *PIK3CA*. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(1):29–44.

### Информация об авторах

Г.Б. Сагоян: научный сотрудник, 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: [sagoyan-garik@mail.ru](mailto:sagoyan-garik@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159

И.С. Клецкая: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: [ikletskeya@gmail.com](mailto:ikletskeya@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-8552-7682>

Е.Н. Имянитов: член-корр. РАН, д.м.н., профессор, руководитель научного отдела биологии опухолевого роста и лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: [evgeny@imyanitov.spb.ru](mailto:evgeny@imyanitov.spb.ru); <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, SPIN-код: 1909-7323

Ю.М. Мареева: врач-детский онколог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [7261610@mail.ru](mailto:7261610@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-0652-6049>

Н.В. Жуков: д.м.н., профессор, руководитель отдела мультидисциплинарной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [lcancerdoctor1@gmail.com](mailto:lcancerdoctor1@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, SPIN-код: 8151-9305, ResearcherID: I-3833-2018

Р.А. Хагуров: к.м.н., врач-детский хирург отделения микрохирургии ДГКБ им. Н.Ф. Филатова, e-mail: [dr.khagurov@gmail.com](mailto:dr.khagurov@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0001-7944-8438>

А.М. Сулейманова: научный сотрудник, 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: [aminasuleymanova313@gmail.com](mailto:aminasuleymanova313@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

### Вклад авторов

Г.Б. Сагоян, И.С. Клецкая, Ю.М. Мареева, Р.А. Хагуров, А.М. Сулейманова: анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Е.Н. Имянитов, Н.В. Жуков, А.М. Сулейманова: научное редактирование статьи

## A spectrum of overgrowth syndromes associated with the *PIK3CA* mutation. Literature review

G.B. Sagoyan<sup>1</sup>, I.S. Kleetskaya<sup>2</sup>, E.N. Imyanitov<sup>3</sup>, Yu.M. Mareeva<sup>4</sup>, N.V. Zhukov<sup>4</sup>, R.A. Khagurov<sup>5</sup>, A.M. Suleymanova<sup>1</sup><sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;<sup>2</sup>Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow, 117997, Russia; <sup>3</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia; <sup>4</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia;<sup>5</sup>N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital, Moscow Department of Health; 15 Sadovaya-Kudrinskaya St., Moscow, 123001, Russia

*PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS) refers to rare syndromes, which are characterized by malformations and excessive tissue growth and caused by somatic mutations in the *PIK3CA* gene occurring during embryogenesis. This article discusses the pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of these syndromes.*

*Some of the illustrations used in this article are copied from other resources, the rights of the authors are respected and not violated. The appropriate permissions from the journals have been obtained.*



**Key words:** overgrowth syndrome, PROS, children, phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors

**For citation:** Sagoyan G.B., Kletskaya I.S., Imyaninov E.N., Mareeva Yu.M., Zhukov N.V., Khagurov R.A., Suleymanova A.M. A spectrum of overgrowth syndromes associated with the *PIK3CA* mutation. Literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(1):29–44.

#### Information about the authors

G.B. Sagoyan: Researcher, 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: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-code: 6304-0159

I.S. Kletskaya: Pathologist Pathology Department at Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: ikletskaya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8552-7682>

E.N. Imyaninov: Corresponding Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Department of Biology of Tumor Growth and the Laboratory of Molecular Oncology at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: evgeny@imyaninov.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, SPIN-code: 1909-7323

Yu.M. Mareeva: Pediatric Oncologist of Advisory Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 7261610@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0652-6049>

N.V. Zhukov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Multidisciplinary Oncology Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 1cancerdoctor1@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, ResearcherID: I-3833-2018, SPIN-code: 8151-9305

R.A. Khagurov: Surgeon of the Department of Reconstructive Microsurgery at N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital, Moscow Department of Health, e-mail: dr.khagurov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7944-8438>

A.M. Suleymanova: Researcher, 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: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

#### Authors' contributions

G.B. Sagoyan, I.S. Kletskaya, Yu.M. Mareeva, R.A. Khagurov, A.M. Suleymanova: analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

E.N. Imyaninov, N.V. Zhukov, A.M. Suleymanova: 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

*PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum (PROS) (спектр синдромов избыточного роста, связанный с мутацией *PIK3CA*) — термин, предложенный на семинаре Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health, NIH) в 2013 г. и объединяющий редкие заболевания, которые характеризуются пороками развития и чрезмерным разрастанием тканей. Эти синдромы вызваны соматическими мутациями в гене *PIK3CA*, произошедшими на этапе эмбриогенеза [1, 2].

## Эпидемиология

Учитывая редкость, широкий фенотипический спектр и трудность диагностики PROS, сведения об эпидемиологии этого заболевания крайне скудные [1].

## Патогенез

PI3K/Akt/mTOR — это каскад молекулярных реакций, регулирующих обмен веществ в клетках, их дифференцировку, миграцию, рост, жизнеспособность, старение и апоптоз. Патологическая активация этого сигнального каскада считается одной из самых частых причин нарушений, ведущих к развитию опухолей, сосудистых аномалий и синдромов чрезмерного роста (рис. 1) [3, 4]. Необходимо отметить, что данный путь взаимодействует и с другими сигнальными путями, включая RAS/RAF/MEK/MAPK [3–6].

Стимуляция PI3K-Akt-mTOR осуществляется несколькими механизмами, один из которых — активация молекулы *PI3K* (фосфатидил-инозитол-3-ки-

наза). Молекула *PI3K* — важнейший регуляторный белок, находящийся на пересечении различных сигнальных путей и контролирующий ключевые функции клетки [6, 7]. Молекула *PI3K* состоит из 2 субъединиц — каталитической и регуляторной, каждая из которых кодируется разными генами. В настоящее время выделяются 3 основных типа *PI3K*. *PI3K* типов II и III содержат 3 фермента (*PI3K-C2α*,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) и 1 фермент (*hVPS34*) соответственно, а также группу серин/треониновых киназ, включая mTOR [8–10].

*PI3K* типа I активируются рецепторами фактора роста тромбоцитов (PDGFR), эпидермального фактора роста (EGFR), инсулиноподобного фактора роста (IGFR) и инсулина (INSR) [8, 9].

Ген *PIK3CA* локализуется на хромосоме 3p26. Он кодирует белок p110 $\alpha$  (каталитическая субъединица молекулы *PI3K*). Мутации в гене *PIK3CA* приводят к активации p110 $\alpha$  и являются наиболее частой причиной гиперстимуляции *PI3K*-опосредованного сигнального каскада [6, 8].

Соматические мутации в гене *PIK3CA* в большинстве случаев локализованы в экзонах 9 и 20. Наиболее частая мутация в гене *PIK3CA* — H1047R [2].

Мутации гена *PIK3CA* с различной частотой встречаются во многих опухолях человека, включая рак молочной железы, рак простаты, колоректальный рак, рак матки, рак яичников, рак легкого, опухоли головы и шеи, лимфомы, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак пищевода, рак мочевого пузыря, рак щитовидной железы, рак печени и глиобластома [8, 11].

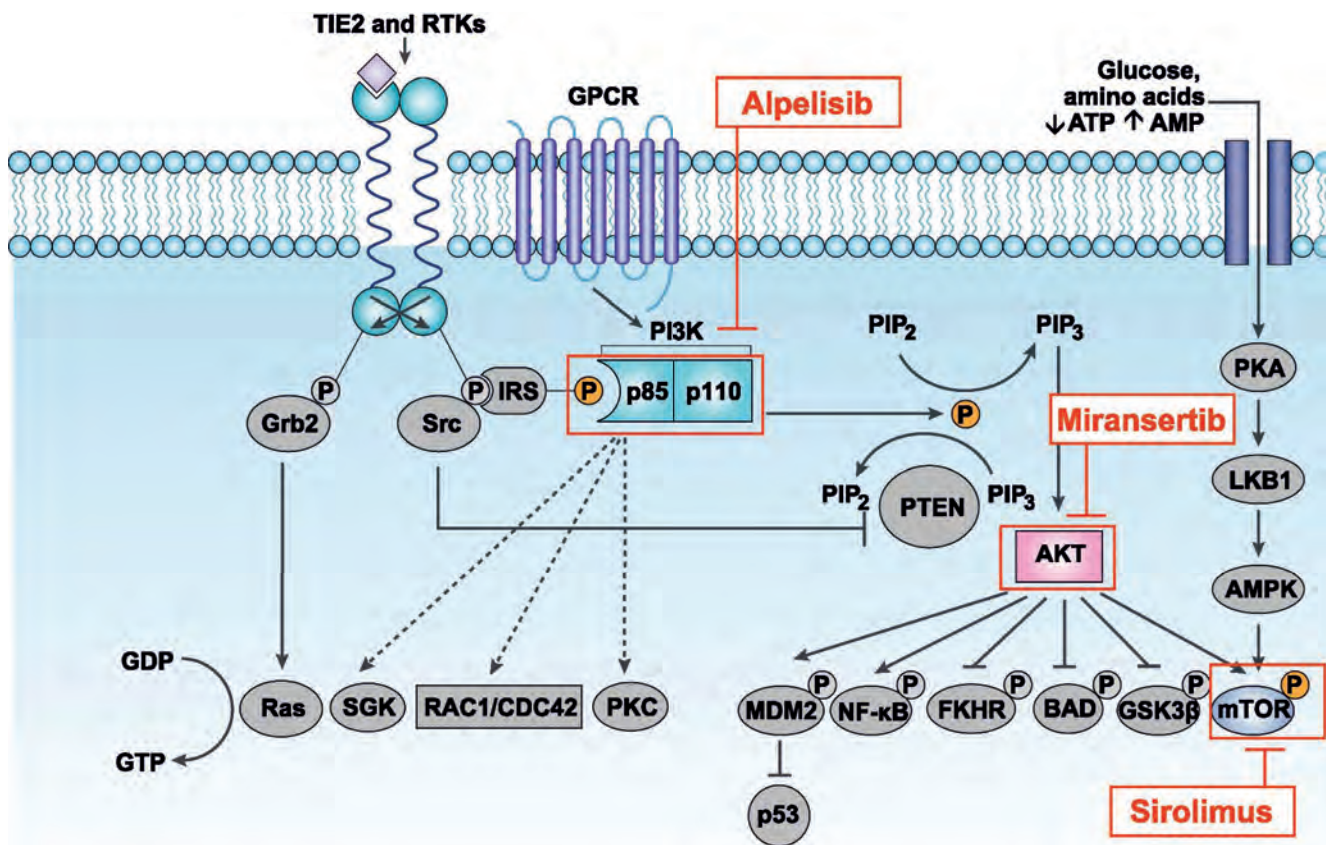


Рис. 1. Сигнальный путь PI3K и ингибиторы. Адаптировано с разрешения В.Т. Hennessy, 2005 [4]

Fig. 1. PI3K signaling pathway and inhibitors. Adapted with permission from B.T. Hennessy, 2005 [4]

AKT: protein kinase B (протеинкиназа B); AMP: adenosine monophosphate (аденозинмонофосфат); AMPK: AMP-activated protein kinase (AMP-активируемая протеинкиназа); ATP: adenosine triphosphate (аденозинтрифосфат); BAD: Bcl-2-associated death promoter (ассоциированный с Bcl-2 промотор смерти); CDC42: Cell division control protein 42 homolog (гомолог белка 42 контроля клеточного деления); ERK: extracellular signal regulated kinase (киназа, регулируемая внеклеточным сигналом); FKHR: forkhead; GDP: guanosine diphosphate (гуанозиндифосфат); GPCR, G protein-coupled receptor (рецептор, связанный с G-белком); Grb2: growth factor receptor-bound protein 2 (белок 2, связанный с рецептором фактора роста); GSK3: glycogen synthase kinase 3 (киназа 3 гликогенсинтазы); GTP: guanosine-5'-triphosphate (гуанозин-5'-трифосфат); IRS: insulin receptor substrate (субстрат рецептора инсулина); LKB1: liver kinase B1 (киназа печени B1); MAPK: mitogen-activated protein kinase (митоген-активируемая протеинкиназа); MDM2: mouse double minute 2 (мышинный двухминутный онкоген); mTOR: mammalian target of rapamycin (мишень рапамицина млекопитающих); NF-κB: nuclear factor kappa B (ядерный фактор каппа B); P: phosphate (фосфат); PI3K: phosphatidylinositol-3-kinase; PI3Kα: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha (каталитическая субъединица альфа фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы); PIP2: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат); PIP3: phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate (фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат); PKA: protein kinases A (протеинкиназы A); PKC: protein kinase C (протеинкиназа C); PTEN: phosphatase and tensin homolog (гомолог фосфатазы и тензина); RAC1: Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 (внутриклеточный белок); Ras: rat sarcoma; RTK, receptor tyrosine kinase (рецептор тирозинкиназы); SGK: serum- and glucocorticoid-inducible kinase (киназа, индуцируемая сывороткой и глюкокортикоидами); Src: rous sarcoma; TIE2, angiopoietin-1 receptor (рецептор ангиопоэтина-1).

Несмотря на то, что варианты мутаций в опухолях и при развитии синдромов из группы PROS практически идентичны, речь идет о совершенно различных группах заболеваний. В отличие от карцином, проявления PROS не относятся к категории злокачественных новообразований. Примечательно, что мутации *PIK3CA*, ведущие к развитию PROS, возникают уже на постзиготном этапе, при этом для них характерен мозаицизм.

Таким образом, поскольку у пациентов с PROS ген *PIK3CA* обычно представлен мозаичным патогенным вариантом, возникшим *de novo*, большинство пробандов представляют собой единичные случаи в семье [2, 3].

#### Классификация

В PROS выделяют 3 большие группы заболеваний. К 1-й категории относятся синдромы, связанные

с избыточным ростом тканей; ко 2-й – сосудистые мальформации, а к 3-й – заболевания без сосудистых мальформаций. Подробная классификация представлена в табл. 1 [2, 12–17].

В рамках литературного обзора мы приведем в пример несколько синдромов.

**Синдром CLAPO** (Capillary malformation of the lower lip, Lymphatic malformation of the face and neck, Asymmetry of the face and limbs, and Partial or generalized Overgrowth) (OMIM #613089) (рис. 2) – редкое сосудистое заболевание, впервые описанное в 2008 г., которое включает: капиллярную мальформацию нижней губы, лимфатическую мальформацию лица и шеи, асимметрию лица и конечностей, частичное или генерализованное разрастание [18, 19].

**Синдром CLOVES** (Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal naevi,



**Рис. 2.** Ребенок с синдромом CLAPO: а — капиллярная мальформация нижней губы; б — асимметричные фиолетово-макулярные очаги на правой голени, увеличение диаметра голени [19]

**Fig. 2.** Child with CLAPO syndrome: а — capillary malformation of the lower lip; б — asymmetric violet-macular lesions on the right leg, an increase in the diameter of the leg [19]

Scoliosis/skeletal and spinal syndrome) (OMIM #612918) был независимо описан J.S. Saap et al. в 2007 г.

и А.И. Аломари в 2009 г. (рис. 3). Данный синдром характеризуется липоматозом (множественное разрастание жировой ткани), гипертрофией, асимметрией тела и конечностей, наличием сосудистой мальформации (капиллярная, венозная, артериовенозная, лимфатическая), наличием эпидермального невуса и сколиозом или другими аномалиями развития скелета [20–22].

**Синдром Клиппеля–Треноне** (Klippel–Trenaunay Syndrome) (рис. 4) — это редкое, тяжелое, врожденное сосудистое заболевание, относящееся к группе комбинированных сосудистых мальформаций. Заболевание имеет 3 характерные особенности:

1. Появление на коже (чаще на пораженной конечности) капиллярной мальформации («винные пятна») (см. рис. 4).
2. Гипертрофия костей и мягких тканей, которая проявляется в течение первых месяцев или лет жизни.

**Таблица 1.** Классификация заболеваний, связанных с PIK3CA [13]

**Table 1.** Classification of diseases associated with PIK3CA [13]

| Заболевания, связанные с PIK3CA<br>PIK3CA-related disorders |                                                                                                           |                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PROS                                                        | Сосудистые мальформации, связанные с PIK3CA<br>PIK3CA-related Vascular Malformations                      | Заболевания без сосудистых мальформаций, связанные с PIK3CA<br>PIK3CA-related Nonvascular Lesions |
| CLAPO-синдром<br>Syndrome CLAPO                             | Простые сосудистые мальформации:<br>Simple vascular malformations:<br>- Common (cystic) LM<br>- Common VM | Доброкачественный лихеноидный кератоз<br>Benign lichenoid keratosis                               |
| CLOVES-синдром<br>Syndrome CLOVES                           | Комбинированные сосудистые мальформации:<br>Combined vascular malformations:<br>- LVM<br>- CLVM           | Эпидермальный невус<br>Epidermal nevi                                                             |
| DCMO                                                        | Сложные лимфатические аномалии:<br>Complicated lymphatic anomalies:<br>- GIA                              | Очаговая кортикальная дисплазия<br>Focal cortical dysplasia                                       |
| DMEG                                                        |                                                                                                           | Себорейный кератоз<br>Seborrheic keratoses                                                        |
| FAO/HHML                                                    |                                                                                                           |                                                                                                   |
| FAVA                                                        |                                                                                                           |                                                                                                   |
| FIL                                                         |                                                                                                           |                                                                                                   |
| HMEG                                                        |                                                                                                           |                                                                                                   |
| Синдром Клиппеля–Треноне<br>Klippel–Trenaunay syndrome      |                                                                                                           |                                                                                                   |
| LON                                                         |                                                                                                           |                                                                                                   |
| Макродактилия<br>Macrodactyly                               |                                                                                                           |                                                                                                   |
| MCAP/M-CM                                                   |                                                                                                           |                                                                                                   |
| Мышечная гемигипертрофия<br>Muscular hemihypertrophy        |                                                                                                           |                                                                                                   |

**Примечание/Note.** CLAPO: capillary malformation of the lower lip, lymphatic malformation of the face and neck, asymmetry and partial/generalized overgrowth (капиллярная мальформация нижней губы, лимфатическая мальформация лица и шеи, асимметрия и частичное/генерализованное разрастание); CLOVES: congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, scoliosis/skeletal and spinal (врожденное липоматозное разрастание, сосудистые мальформации, эпидермальные невусы, сколиоз/скелетные аномалии); CLVM: combined capillary-lymphatic-venous malformation (комбинированная капиллярно-лимфатическо-венозная мальформация); DCMO: diffuse capillary malformation with overgrowth (диффузная капиллярная мальформация с разрастанием); DMEG: dysplastic megalencephaly (диспластическая мегалэнцефалия); FAO/HHML: fibroadipose hyperplasia or overgrowth/hemihyperplasia-multiple lipomatosis (фиброзно-жировая гиперплазия или избыточный рост/гемигиперплазия-множественный липоматоз); FAVA: fibroadipose vascular anomaly (фиброзно-жировая сосудистая аномалия); FIL: fibroadipose or facial infiltrating lipomatosis (фиброадипозный или инфильтрирующий липоматоз лица); GIA: generalized lymphatic anomaly (генерализованная лимфатическая аномалия); HH: hemihyperplasia (гемигиперплазия); HMEG: hemimegalencephaly (гемимегалэнцефалия); LM: lymphatic malformation (лимфатическая мальформация); LON: lipomatosis of nerve (липоматоз нерва); LVM: combined lymphatic-venous malformation (комбинированная лимфатическо-венозная мальформация); MCAP: megalencephaly-capillary malformation (мегалэнцефалия-капиллярная мальформация); VM: venous malformation (венозная мальформация).





**Рис. 3.** Ребенок с синдромом CLOVES: а — большое липоматозное образование туловища, которое распространяется на окружающие ткани, и наличие капиллярной мальформации; б — макродактилия левой стопы [22]

**Fig. 3.** Child with CLOVE syndrome: a — large lipomatous mass of the trunk that extends to the surrounding tissues and the presence of a capillary malformation; б — macrodactyly of the left foot [22]

ни. Возникает чаще всего в нижних конечностях, но может обнаруживаться на руках, лице, голове, туловище и даже внутренних органах. У таких пациентов появляются жалобы на боли, чувство тяжести и ограничение движений в пораженной области. Отмечается удлинение или укорочение длины пораженной конечности, что может привести к проблемам с ходьбой.

3. Появление венозной (варикозное расширение эмбриональных и поверхностных вен) и/или лимфатической мальформаций, иногда в сочетании с лимфедемой (рис. 5) [23, 24].

Гистологическая картина синдрома Клиппеля—Треноне представлена на рис. 6, 7.

**FAVA** (FibroAdipose Vascular Anomaly) — редкая сосудистая аномалия, наиболее распространенными ее симптомами являются сильная боль и трудности с движением в пораженной конечности, а также контрактуры (например, фиксированное сгибание руки или сгибание голеностопного сустава) и незначительное увеличение конечности

с видимыми венами (рис. 8). Гистологически (рис. 9) FAVA представляет собой многокомпонентное внутримышечное образование, имеющее в своей структуре фиброзированную соединительную и жировую ткани, а также сосудистый компонент. Патологические сосуды представлены эктазированными венами, многочисленными артериями с концентрической гипертрофией стенки, эктазированными тонкостенными полнокровными кровеносными сосудами, расположенными компактно, и лимфатическими сосудами. Отмечаются периваскулярный отек и очаговая лимфоцитарная инфильтрация с формированием фолликулоподобных структур. Часто присутствуют «вмурованные» нервные стволы [25–27].

**MCAP** (Megalencephaly-capillary malformation syndrome) — синдром мегалэнцефалии-капиллярной мальформации включает множество характеристик, которые наблюдаются при рождении, в том числе: кожные сосудистые мальформации, особенно капиллярные мальформации лица и мраморность кожи, полидактилию, дисплазию соединительной ткани и очаговый или сегментарный избыточный рост. Кроме того, MCAP иногда может быть связан с асимметричным увеличением головного мозга (гемимегалэнцефалией), а также сегментарным избыточным ростом тела (гемигипертрофия) [28].

#### Клинические проявления PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum

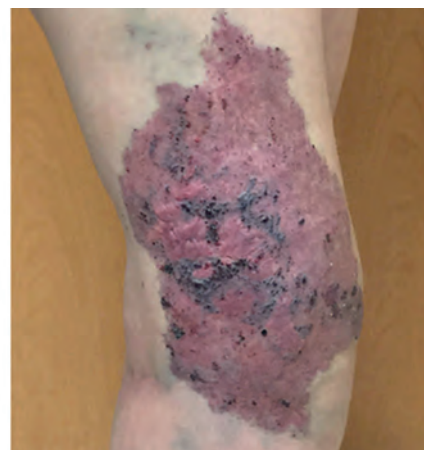
PROS имеет широкий спектр клинических проявлений, при этом 3 из них представляются наиболее важными (см. табл. 1) [1, 2, 29]:

1. Избыточный рост/разрастание жировой, мышечной, нервной или костной тканей — в большинстве случаев является врожденным или разви-



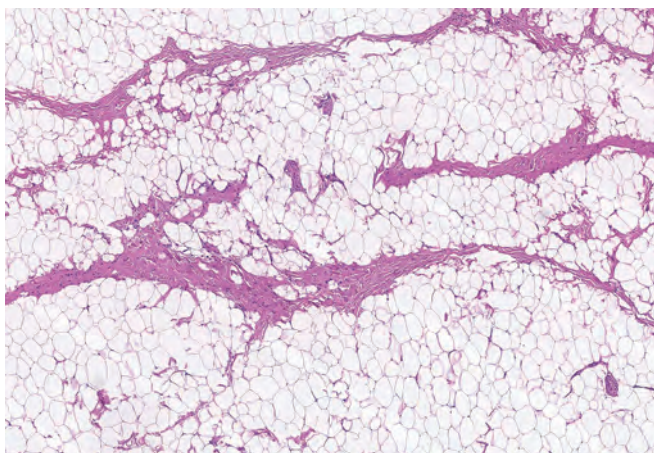
**Рис. 4.** Большое, четко очерченное, темно-красное, географическое сосудистое пятно на латеральной поверхности левого бедра (фото взято с UpToDate, предоставлено для использования Ilona Frieden, MD)

**Fig. 4.** Large, well-circumscribed, dark red, geographic vascular patch on the left lateral thigh (photo taken from UpToDate, courtesy of Ilona Frieden, MD)



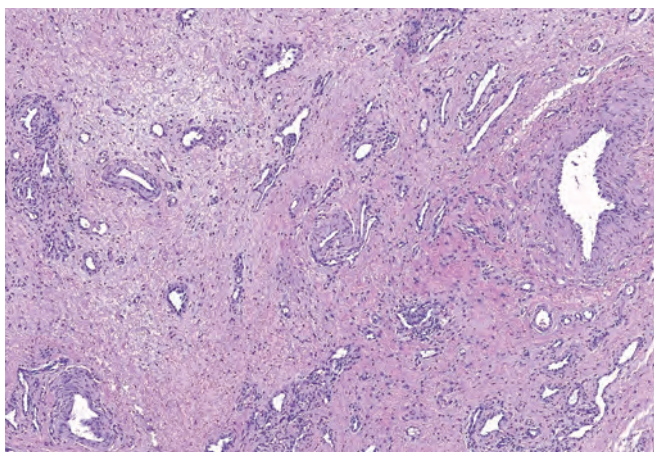
**Рис. 5.** Большое, географическое, красно-фиолетовое сосудистое пятно с множеством мелких сосудистых пузырьков с варикозным расширением вен (фото взято с UpToDate, предоставлено для использования Ilona Frieden, MD)

**Fig. 5.** Large, geographic, red-purple vascular patch with multiple small vascular vesicles presenting with varicose veins (photo taken from UpToDate, courtesy of Ilona Frieden, MD)



**Рис. 6.** Избыточный рост жировой ткани. Зрелая жировая ткань, разделенная на дольки широкими соединительнотканными септами (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 150$ ) (фото из личного архива И.С. Клецкой)

**Fig. 6.** Lipomatous overgrowth. Mature adipose tissue, with wide fibrous interlobular septae (stained with hematoxylin and eosin,  $\times 150$ ) (photo from the personal archive of I.S. Kleiskaya)



**Рис. 7.** Комбинированная сосудистая мальформация, содержащая разнокалиберные артериальные, венозные и лимфатические сосуды (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ) (фото из личного архива И.С. Клецкой)

**Fig. 7.** Combined vascular malformation, composed of arterious, venous and lymphatic vessels (stained with hematoxylin and eosin,  $\times 200$ ) (photo from the personal archive of I.S. Kleiskaya)

вается в раннем постнатальном периоде. Наиболее часто отмечается в головном мозге, а также на конечностях (включая пальцы рук и ног), туловище (брюшная полость и грудная клетка) и лице. Односторонний процесс встречается чаще, чем двусторонний.

2. Сосудистые мальформации, включая капиллярные, венозные, артериовенозные или лимфатические.

3. Кожные проявления, включая эпидермальные невусы (рис. 10) и гиперпигментированные пятна.

К другим проявлениям PROS можно отнести наличие единичных или множественных аномалий пальцев рук или ног (например, макродактилия, синдактилия, полидактилия, щель между пальцами ног), пороки развития почек, а также очаговое увеличение размеров головного мозга (с фокальной кортикальной



**Рис. 8.** Магнитно-резонансная томография мягких тканей ягодичной области (фото из личного архива). В структуре большой ягодичной мышцы справа визуализируется дополнительное новообразование неправильной вытянутой формы, жидкостный, жировой и сосудистый компоненты структуры с достаточно четкими контурами, размерами до  $50 \times 13 \times 30$  мм, без признаков перифокального отека. На фоне контрастного усиления отмечается накопление контрастного препарата за счет сосудистого компонента

**Fig. 8.** MRI of the soft tissues of the gluteal region (photo from the personal archive). In the structure of the right gluteus maximus muscle, an additional neoplasm of an irregularly elongated shape, liquid, fat and vascular components of a structure with fairly clear contours, up to  $50 \times 13 \times 30$  mm in size, without signs of perifocal edema, is visualized. Against the background of contrast enhancement, accumulation of the contrast agent due to the vascular component is noted

дисплазией или без нее) (рис. 11), включая гемимегалэнцефалию, фокальную кортикальную дисплазию, диспластическую мегалэнцефалию.

У некоторых пациентов могут быть сколиоз, аномалии позвонков, порок развития позвоночника (Spina bifida) и/или аномалии грудной клетки, также у ряда больных может отмечаться гипермобильность суставов из-за дисплазии соединительной ткани [22].

К редким проявлениям PROS относятся гипогликемия, гипотиреоз и дефицит гормона роста [22].

В зависимости от спектра проявлений PROS выделяют 2 категории заболеваний [22, 29, 30]:

1. Изолированные — порок развития в одной ткани или органе (табл. 2).

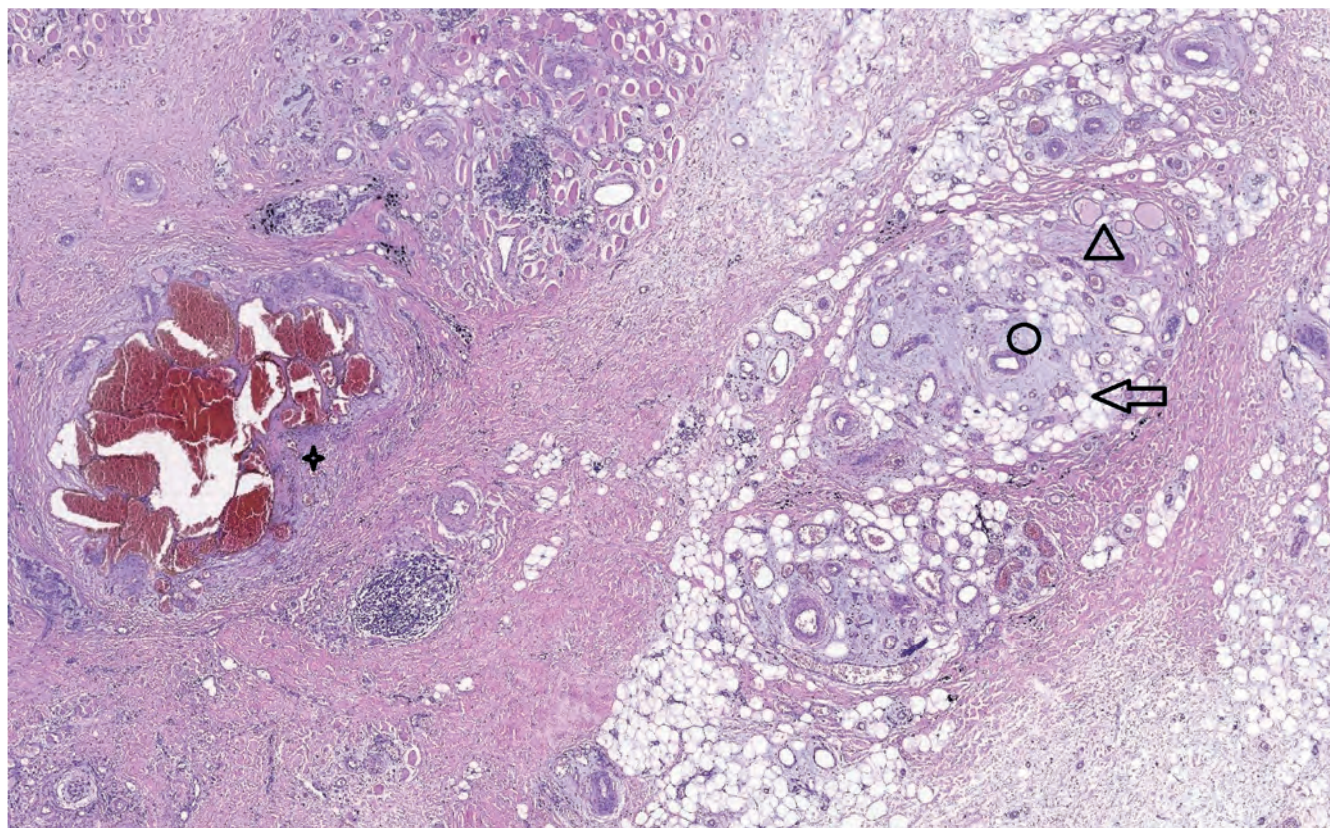
2. Синдромальные — наличие избыточного роста и, по крайней мере, 2 порока развития в 2 системах (табл. 3).

### PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum и опухоли

В единичных клинических случаях описана ассоциация PROS со злокачественными опухолями [31, 32], в большинстве случаев такими, как нефробластома. Также было зарегистрировано несколько пациентов с PROS, у которых развились другие виды онкологических заболеваний: лейкоemia (у лиц с фенотипом MCAP), вестибулярная шваннома, ретинобластома [33–35].

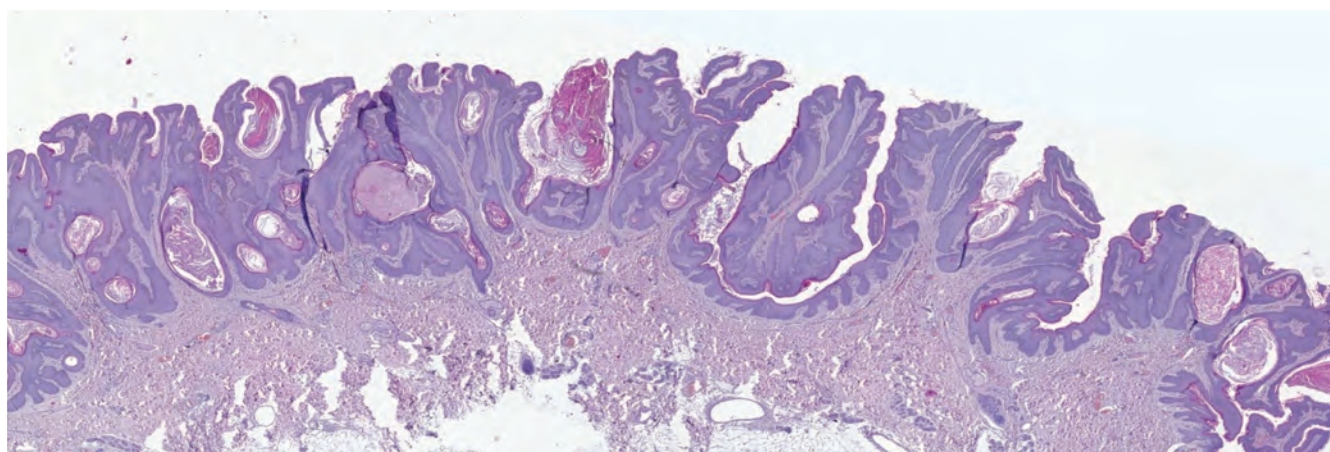
В настоящее время недостаточно данных, чтобы с уверенностью говорить о корреляции между PROS и развитием этих типов новообразований. Вероятнее всего, данные сообщения представляют собой редкое сочетание PROS с опухолями.





**Рис. 9.** Фибро-адипозная васкулярная аномалия. В окружении скелетной мышечной ткани определяются тонкостенные полнокровные кровеносные сосуды (звездочка), мелкие артерии с гипертрофированными мышечными стенками (круг), лимфатические сосуды (треугольник), расположенные среди фиброзной и жировой ткани (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 100$  (фото из личного архива И.С. Клецкой)

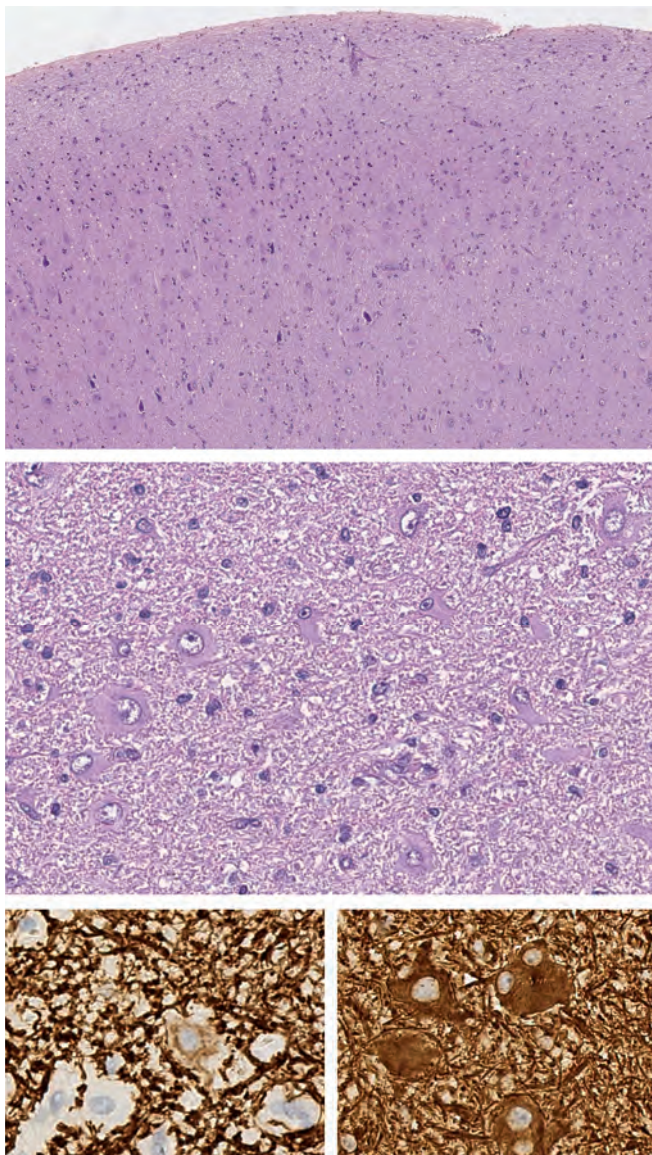
**Fig. 9.** Fibro-adipose vascular anomaly. Surrounded by skeletal muscle, there are thin-walled blood vessels (asterisk), small arteries with concentric hypertrophy of muscular wall (circle), lymphatic channels (triangle) among fibrous and adipose (arrow) tissue. Stained with hematoxylin and eosin, magnification  $\times 100$  (photo from the personal archive of I.S. Kleetskaya)



**Рис. 10.** Эпидермальный невус. Эпидермис с выраженным гиперкератозом с формированием кератиновых кист, папилломатозом, акантозом. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$  (фото из личного архива И.С. Клецкой)

**Fig. 10.** Epidermal nevus. Epidermis with prominent hyperkeratosis with multiple keratin-filled cysts formation, papillomatosis, acanthosis. Stained with hematoxylin and eosin,  $\times 100$  (photo from the personal archive of I.S. Kleetskaya)





**Рис. 11.** Фокальная кортикальная дисплазия, тип IIb: а – нарушение цитоархитектоники коры головного мозга (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ); б – наличие в белом веществе дисморфичных нейронов и баллонных клеток (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 300$ ); в – экспрессия Neurofilament в дисморфичном нейроне ( $\times 400$ ); г – экспрессия Vimentin в цитоплазме баллонных клеток ( $\times 400$ ). Случай предоставлен А.П. Шехтман, О.В. Романовой

**Fig. 11.** Focal cortical dysplasia, type IIb: а – disruption of cortical lamination (stained with hematoxylin and eosin,  $\times 100$ ); б – presence of dysmorphic neurons and balloon cells in white matter (stained with hematoxylin and eosin,  $\times 300$ ); в – Neurofilament expression in a dysmorphic neuron ( $\times 400$ ); г – cytoplasmic Vimentin expression in balloon cells ( $\times 400$ ). Courtesy of A.P. Shechtman, O.V. Romanova

### Диагностика

Диагностика PROS требует тщательного подхода к обследованию пациента. При несвоевременной постановке диагноза PROS увеличивается риск осложнений [1, 2, 6, 35–38].

К осложнениям относят тяжелые функциональные нарушения, болевой синдром, сосудистые осложнения, коагулопатии или изменения коагуляции, кровотечения, тромбоэмболию, инфекции,

неврологические осложнения, вентрикуломегалию или гидроцефалию, эктопию миндалин мозжечка, сдавление ствола мозга, судороги, задержку развития, гипотонию, поражения кожи, мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта или эндокринной системы/обмена веществ [2, 36–38].

В 2013 г. на семинаре NIH были разработаны диагностические критерии А и В [2]:

А) 2 и более из следующих симптомов: разрастание жировой, мышечной, нервной или костной тканей; сосудистые мальформации (капиллярные, венозные, артериовенозные, лимфатические); эпидермальный невус.

В) хотя бы 1 из следующих симптомов: макродактилия; разрастание тканей конечностей; разрастание тканей в абдоминальной области; разрастание жировой ткани туловища; крупные сосудистые мальформации; гемимегалэнцефалия или диспластическая мегалэнцефалия, или фокальная кортикальная дисплазия; эпидермальный невус.

### Молекулярная диагностика

За прошедшие несколько лет благодаря развитию методов молекулярно-генетического тестирования стала очевидной связь различных генетических событий с синдромами, характеризующимися избыточным ростом [39–41].

В 2011 г. было обнаружено, что в патогенезе синдрома Протея лежат активирующие соматические мутации *AKT1*. Дальнейшее изучение мутаций сигнальных белков пути RTK/PI3K/AKT/mTOR позволило определить взаимосвязь между целым рядом синдромов, характеризующихся избыточным ростом [2, 40, 42–44]. Мутации в гене *PIK3CA* относятся к постзиготным мутациям, возникающим на ранних стадиях эмбриогенеза, они зачастую приводят к мозаичным формам заболевания. В свою очередь, мозаицизм характеризуется наличием генетически различных клеточных популяций, имеющих общее происхождение [45]. Благодаря данным характеристикам молекулярная диагностика PROS сопряжена с рядом проблем. Одной из них является характер биологических образцов, т. е. определение оптимальной ткани для биопсии. При мозаичных формах заболеваний детекция мутаций зависит не только от специфических эффектов этой мутации, но также от ее распределения в ткани. Поэтому идентификация соматической мутации низкого титра может потребовать новых аналитических методов, обладающих более высокой чувствительностью в сравнении со стандартными методами генетического тестирования [2, 11, 22, 41, 45].

Материалом для исследования *PIK3CA* является образец пораженной ткани (кожа, липоматозные разрастания и т. д.) [2]. Для проведения исследования может быть использован материал, фиксированный формалином и залитый в парафин (FFPE) (парафиновый блок) [2, 41].

Таблица 2. Проявления изолированной формы PROS [22]

Table 2. Selected isolated PIK3CA-Related Overgrowth phenotypes by affected organ or tissue [22]

| Орган или ткань<br>Organ or Tissue | Фенотип<br>Phenotype                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Комментарий<br>Comment                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Мозг/голова<br>Brain/head          | Гемимегалэнцефалия: дисплазия головного мозга, обусловленная унилатеральными нарушениями нейронной миграции и пролиферации, результатом которых является одностороннее диспластическое увеличение одной из гемисфер<br><i>Hemimegalencephaly: brain dysplasia caused by unilateral disorders of neuronal migration and proliferation, resulting in unilateral dysplastic enlargement of one of the hemispheres</i> | Когнитивные нарушения и нарушения развития<br><i>Cognitive and developmental disabilities</i><br>Часто случаются судороги<br><i>Seizures are common</i><br>Могут присутствовать очаговые неврологические нарушения<br><i>Focal neurologic deficits may be present</i><br>Асимметрия лица<br><i>May result in facial asymmetry</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                    | Фокальная корковая дисплазия<br><i>Focal cortical dysplasia</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Типы I, II, III*<br><i>Types I, II, III*</i><br>Избыточный рост менее выражен, чем при гемимегалэнцефалии<br><i>Overgrowth not as exaggerated as in hemimegalencephaly</i><br>Может присутствовать эпилепсия, не контролируемая лекарственными препаратами<br><i>May → epilepsy, which may be refractory to medications if childhood onset</i><br>Когнитивные нарушения<br><i>Cognitive impairment</i>                                                                                                                                                                                                              |
|                                    | DMEG: очаговый избыточный рост головного мозга с корковой дисплазией; корковая дисплазия может быть двусторонней<br><i>DMEG: focal brain overgrowth w/cortical dysplasia; cortical dysplasia may be bilateral</i>                                                                                                                                                                                                  | Отставание в развитии<br><i>Developmental delay</i><br>Часто тяжелая эпилепсия в первые несколько месяцев жизни<br><i>Frequently severe epilepsy w/in 1st few months of life</i><br>Могут присутствовать очаговые неврологические нарушения<br><i>Focal neurologic deficits may be present</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                    | Инфильтрирующий липоматоз лица<br><i>Facial infiltrating lipomatosis</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Односторонняя гипертрофия мягких тканей лица (чаще всего щеки) с жировой инфильтрацией<br><i>Unilateral hypertrophy of soft tissues of the face (most commonly cheek) w/underlying fat infiltration</i><br>Может включать костную гипертрофию<br><i>May include bony hypertrophy</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Конечности<br>Limb                 | Гемигиперплазия<br><i>Hemihyperplasia</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Может включать всю конечность, часть конечности или только кисть или стопу (акральное разрастание)<br><i>May include whole limb, part of limb, or only hand or foot (acral overgrowth)</i><br>Может поражать мягкие ткани, мышцы и/или кости<br><i>May involve soft tissue, muscle, and/or bone</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                    | Макродактилия<br><i>Macroductyly</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Может поражать ≥ 1 пальца на руке или ноге<br><i>May affect ≥ 1 digits on hand or foot</i><br>Может поражать мягкие ткани, мышцы и/или кости<br><i>May involve soft tissue, muscle and/or bones</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                    | Фибро-адипозная васкулярная аномалия<br><i>Fibroadipose vascular anomaly</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Фиброзно-жировая ткань с расширенными венами (флебэктазия), заменяющая мышечные волокна<br><i>Fibrofatty tissue w/dilated veins (phlebectasia) replaces muscle fibers</i><br>Венозная или лимфатическая мальформация с низким кровотоком<br><i>Low-flow venous or lymphatic malformation</i><br>Может проявляться в виде болезненного уплотнения, как правило, в икроножной мышце<br><i>May present as painful lump, typically of the gastrocnemius</i><br>Может быть связано с тыльным сгибанием голеностопного сустава и контрактурой голени<br><i>May be associate w/ankle dorsiflexion and calf contracture</i> |
|                                    | Макродактилия<br><i>Macroductyly</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Увеличение фиброзно-жировой ткани и костные разрастания в области нерва (например, верхних или нижних конечностях, кистей и стоп) с увеличением длины и окружности периферического нерва<br><i>Fibroadipose tissue enlargement &amp; bony overgrowth w/in a nerve territory (e.g., upper or lower limbs, hands and feet) w/↑ length &amp; circumference of peripheral nerve</i><br>Рост может быть статическим (пропорциональным) или поступательным (непропорциональным)<br><i>Growth can be static (proportionate) or progressive (disproportionate)</i>                                                          |
| Лимфатическая ткань<br>Lymphatics  | Изолированные лимфатические мальформации: расширенные сосудистые каналы, выстланные лимфатическими эндотелиальными клетками<br><i>Isolated lymphatic malformations: dilated vascular channels lined by lymphatic endothelial cells</i>                                                                                                                                                                             | Жидкостные кисты обычно растут пропорционально росту больного человека; может быть боль и/или болезненность, если они инфильтративные<br><i>Fluid-filled cysts usually grow proportionally w/growth of affected person; may → pain and/or morbidity if they are infiltrative</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Сосудистая ткань<br>Vascular       | Сосудистые мальформации<br><i>Vascular malformations</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Включая капиллярные, венозные или смешанные мальформации<br><i>Include capillary, venous, or mixed malformations</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Кожа<br>Skin                       | Доброкачественный лихеноидный кератоз<br><i>Benign lichenoid keratosis</i><br>Эпидермальные невусы<br><i>Epidermal nevi</i><br>Себорейный кератоз<br><i>Seborrheic keratosis</i>                                                                                                                                                                                                                                   | Поражения кожи, как правило, доброкачественные<br><i>Skin lesions are typically benign</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

**Примечание.** DMEG — диспластическая мегалэнцефалия; \* — Тип I: изолированные очаговые поражения с архитектурными аномалиями; Тип II: изолированные очаговые поражения с архитектурными и дисморфическими аномалиями; Тип III: корковая дезорганизация, связанная с другими основными поражениями или рядом с ними.

**Note.** DMEG — dysplastic megalencephaly; \* — Type I: isolated focal lesions with architectural anomalies; Type II: isolated focal lesions with architectural and dysmorphic abnormalities; Type III: cortical disorganization associated with or near other major lesions.

Таблица 3. Синдромальные фенотипы избыточного роста, связанные с PIK3CA [22] (начало)

Table 3. Selected syndromic PIK3CA-Related Overgrowth phenotypes [22] (beginning)

| Фенотип<br><i>Phenotype</i> | Тип чрезмерного роста<br><i>Type of overgrowth</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Пороки развития/аномалии<br><i>Malformations/anomalies</i>                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | кожные и сосудистые<br><i>cutaneous and vascular</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                   | опорно-двигательные<br><i>musculoskeletal</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | висцеральные<br><i>visceral</i>                                                                                                                                                                           | неврологические<br><i>neurological</i>                                         |
| CLOVES                      | Асимметричный<br><i>Asymmetric</i><br>Врожденное липоматозное разрастание конечностей или туловища<br><i>Congenital lipomatous overgrowth of limb or on trunk</i><br>Рука и/или нога<br><i>Hand and/or foot</i><br>Подошвенно-ладонные разрастания<br><i>Plantar-palmar overgrowth</i>                                                                     | Типично низкий лимфатический поток в зонах избыточного роста<br><i>Typically lymphatic low flow in areas of overgrowth</i><br>Линейный эпидермальный невус<br><i>Linear epidermal nevi</i><br>Болезненные параспинальные поражения с высоким потоком и расширение вен<br><i>Morbid paraspinal high-flow lesions &amp; phlebectasia</i> | Сколиоз<br><i>Scoliosis</i><br>Расщелина позвоноч-ника<br><i>Spina bifida</i><br>Деформация грудной клетки<br><i>Pectus deformities</i><br>Варусная деформация большого пальца стопы<br><i>Sandal-gap toes</i><br>Растопыренные пальцы ног<br><i>Splayed toes</i><br>Макро-, поли- и син-дактилия<br><i>Macro-, poly-, and syndactyly</i><br>Хондромалиция надко-ленника<br><i>Chondromalacia patellae</i><br>Вывихнутые колени<br><i>Dislocated knees</i> | Агенезия/гипопла-зия почек<br><i>Renal agenesis/hypoplasia</i><br>Поражение селе-зенки<br><i>Splenic lesions</i><br>Нефробластома<br><i>Wilms tumor</i>                                                   | Гемимегалэнцефалия<br><i>Hemimegalencephaly</i><br>Судороги<br><i>Seizures</i> |
| CLAPO                       | Частичное/генерализо-ванное поражение мягких тканей и костей<br><i>Partial/generalized of soft tissues and bones</i>                                                                                                                                                                                                                                       | Капиллярная мальфор-мация нижней губы без прогрессирования<br><i>Lower-lip capillary malformation w/o progression</i><br>Лимфатическая мальформация лица/шеи и верхней части туловища<br><i>Lymphatic malformation of face/neck &amp; upper body</i>                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                |
| FH или/<br>or FAO           | Сегментарное и прогрес-сирующее разрастание подкожной и висцеральной фиброзно-жировой ткани<br><i>Segmental and progressive overgrowth of subcutaneous and visceral fibroadipose tissue</i><br>Иногда разрастание скелета<br><i>Occasional skeletal overgrowth</i><br>Непропорциональное линейное разрастание<br><i>Disproportionate linear overgrowth</i> | Сосудистая мальфор-мация<br><i>Vascular malformation</i><br>Эпидермальные невусы<br><i>Epidermal nevi</i>                                                                                                                                                                                                                              | Прогрессирующее разрастание скелета (сохраненная архитек-тура)<br><i>Progressive skeletal overgrowth (preserved architecture)</i><br>Полидактилия<br><i>Polydactyly</i><br>Липоматозная инфиль-трация мышц<br><i>Lipomatous infiltration of muscles</i>                                                                                                                                                                                                    | Кисты яичка или придатка яичка и гидроцеле<br><i>Testicular or epididymal cysts and hydrocele</i><br>Разрастание вну-тренних органов без селезенки/тимуса<br><i>Non-spleen/thymus visceral overgrowth</i> |                                                                                |
| HNML                        | Асимметричное разраста-ние части тела или сегмента тела<br><i>Asymmetric overgrowth of a body part or body segment</i><br>Разрастание может быть статичным или умеренно прогрессирующим<br><i>Overgrowth may be static or mildly progressive</i>                                                                                                           | Множественные липомы<br><i>Multiple lipomas</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                |



Таблица 3. Синдромальные фенотипы избыточного роста, связанные с PIK3CA [22] (окончание)

Table 3. Selected syndromic PIK3CA-Related Overgrowth phenotypes [22] (end)

| Фенотип<br><i>Phenotype</i> | Тип чрезмерного роста<br><i>Type of overgrowth</i>                                                                                                     | Пороки развития/аномалии<br><i>Malformations/anomalies</i>                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                    |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             |                                                                                                                                                        | кожные и сосудистые<br><i>cutaneous and vascular</i>                                                                                                                                           | опорно-двигательные<br><i>musculoskeletal</i>                                                                                                                                                      | висцеральные<br><i>visceral</i>                    | неврологические<br><i>neurological</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| МСАР<br>или/or<br>М-СМ      | Мегалэнцефалия и HMEG<br><i>Megalencephaly and HMEG</i><br>Генерализованный чрезмерный рост (макросомия)<br><i>Generalized overgrowth (macrosomia)</i> | Кожные сосудистые мальформации, особенно мраморная кожа и капиллярные мальформации лица<br><i>Cutaneous vascular malformation, esp cutis marmorata and capillary malformations of the face</i> | Кожная синдактилия и постаксиальная полидактилия или полисиндактилия<br><i>Cutaneous syndactyly and postaxial polydactyly or polysyndactyly</i><br>Подкожные липомы<br><i>Subcutaneous lipomas</i> | Нефробластома (редко)<br><i>Wilms tumor (rare)</i> | Гипотония<br><i>Hypotonia</i><br>Судороги<br><i>Seizures</i><br>Аутичные черты<br><i>Autistic features</i><br>Умственная отсталость легкой и тяжелой степени<br><i>Mild-to-severe intellectual disability</i><br>Поведенческие проблемы<br><i>Behavioral problems</i><br>Симптомы менингиомы (редко)<br><i>Meningioma-assoc symptoms (rare)</i> |
| МРРН                        | Разрастание мозга<br><i>Brain overgrowth</i>                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                | Синдактилия<br><i>Syndactyly</i><br>Вдавленная переносица<br><i>Depressed nasal bridge</i>                                                                                                         |                                                    | Задержка развития<br><i>Developmental delay</i><br>Умственная отсталость<br><i>Intellectual disability</i><br>Гипотония<br><i>Hypotonia</i><br>Судороги<br><i>Seizures</i><br>Медуллобластома-ассоциированные клинические признаки (очень редко)<br><i>Medulloblastoma-assoc clinical features (very rare)</i>                                  |

**Примечание/Note.** CLAPO — capillary malformation of the lower lip, lymphatic malformation of the face and neck, asymmetry and partial/generalized overgrowth (капиллярная мальформация нижней губы, лимфатическая мальформация лица и шеи, асимметрия и частичное/генерализованное разрастание); CLOVES — congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, scoliosis/skeletal and spinal (врожденное липоматозное разрастание, сосудистые мальформации, эпидермальные невусы, сколиоз или другие аномалии развития скелета); FH or FAO — fibroadipose hyperplasia or overgrowth (фибро-жировая гиперплазия или разрастание); HHML — hemihyperplasia multiple lipomatosis (множественный липоматоз гемигиперплазии); HMEG — hemimegalencephaly (гемимегалэнцефалия); KTS — Klippel-Trenaunay syndrome (синдром Клиппеля-Треноне); МСАР или/or М-СМ — megalencephaly-capillary malformation (мегалэнцефалия-капиллярная мальформация); МРРН — megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus syndrome (синдром мегалэнцефалии-полимикрогирии-полидактилии-гидроцефалии).

Оптимизация методов молекулярно-генетического тестирования для пациентов с PROS является предметом дальнейшего исследования и сравнения различных методик. Стоит отметить, что отсутствие мутации *PIK3CA* не исключает клинический диагноз PROS у пациентов, отвечающих клиническим критериям, так как это может быть связано с ограничениями методов тестирования (низкий уровень мозаицизма), а также ввиду отсутствия оптимального количества материала.

### Терапия пациентов с *PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum

Одной из основных терапевтических опций у пациентов с PROS длительное время являлось хирургическое лечение. В большинстве случаев хирургическое лечение способствовало купированию симптомов, сопровождающих различные формы PROS, а также носило косметический характер. Стоит отметить, что оно могло быть предложено весьма ограниченному числу больных с PROS. В настоящее время хирургическое лечение пациентов с PROS включает в себя корректирующую хирургию, удаление разрастания тканей, ампутацию, также эти методы могут быть комбинированы с интервенционным подходами (эмболизация сосудистой мальформации). Согласно исследованию M. Sarah et al., из 16 проанализированных исследований чрезмерный рост тканей лечили хирургическим путем в 13 (81,3 %) случаях [48].

Использование хирургических методов лечения широко описано у пациентов с макродактилией. Так, основываясь на данных анализа M. Sarah et al., 69,3 % исследований описывали результаты хирургических вариантов лечения у пациентов с макродактилией [46]. В исследование F. Cerrato et al. был включен 21 пациент с изолированной врожденной макродактилией кисти. Большинство больных имели множественное поражение пальцев (12/21, 57 %). В 67 % случаев поражение локализовалось в области среднего пальца рук. В среднем было выполнено 3,2 этапных корректирующих операций, включая уменьшение объема мягких тканей (19/21, 90 %), частичную ампутацию и остеэктомию для уменьшения объема (9/21, 43 %), закрывающую клиновидную остеотомию (11/21, 52 %), эпифизеодез (7/21, 33 %), перенос пальцев (3/21, 14 %), перенос пальцев стопы (1/21, 5 %) и лучевая ампутация (6/21, 29 %). Различий между типами макродактилии по полу, пораженной стороне, скорости роста, пораженным пальцам или количеству процедур отмечено не было [47].

В исследование J. Hardwicke et al. вошли 32 пациента с макродактилией. Локализация поражения в 20 случаях включала верхние конечности, в 13 — нижние конечности, в 1 наблюдении локализация поражения включала верхние и нижние конечности. Статистически значимой разницы в распределении макродакти-

лии в зависимости от латеральности или пораженной конечности получено не было ( $p > 0,05$ ). Локализация поражения чаще всего была представлена поражением среднего пальца. Хирургическое лечение было проведено в 26 случаях — 11 макродактилий нижних конечностей и 16 — верхних конечностей. В остальных наблюдениях проводилась консервативная терапия. В 14/26 случаях отмечалось прогрессирование заболевания. В группе пациентов, которым было выполнено хирургическое лечение, в среднем было проведено 2,5 операции (разброс — 1–6). Важно отметить, что статическое заболевание потребовало значительно меньшего количества операций ( $p < 0,01$ ), чем прогрессирующее (в среднем 1,8 и 3,1 операций соответственно) [48].

В ретроспективном исследовании J.A. Couto et al. в качестве хирургического лечения пациентов с PROS сообщалось о методах аспирации из гипертрофированных частей тела. В исследование были включены 17 пациентов в возрасте от 2 до 34 лет. Причины избыточного роста включали инфильтрирующий липоматоз ( $n = 7$ ), капиллярную мальформацию ( $n = 6$ ), гемигипертрофию ( $n = 1$ ), инфантильную гемангиому ( $n = 1$ ), липедему ( $n = 1$ ) и мегалэнцефалию-капиллярную мальформацию ( $n = 1$ ). Использование методов аспирации привело к уменьшению размеров гипертрофированных частей тела с улучшением функции и качества жизни у всех пациентов [49].

Системные агенты, используемые в настоящее время для лечения пациентов с PROS, нацелены на различные компоненты сигнального пути PI3K. К ним относятся ингибиторы mTOR, AKT и PI3K. Использование системной терапии mTOR-ингибитором (сиролимус) изучалось сразу в нескольких клинических исследованиях у лиц со сложными лимфатическими аномалиями, сосудистыми мальформациями и избыточным ростом [1, 5, 22, 50, 51]. Так, в исследование V.E. Parker et al. были включены 39 пациентов с PROS со средним возрастом 16,6 года (разброс — 3–48 лет). Всем больным проводилась терапия сиरोлимусом в течение 26 нед с целевым уровнем концентрации в плазме крови 2–6 нг/мл. Семь пациентов были исключены из исследования в связи с развитием серьезных нежелательных явлений (НЯ) и 2 больных после длительной паузы в лечении на 23 нед. Во время лечения сиролимусом наблюдалось значительное изменение объема пораженных тканей — 7,2 % ( $p = 0,04$ ). В 28/39 (72 %) случаях было по крайней мере одно НЯ, которое считалось возможно, вероятно или определенно связанным с сиролимусом. Наиболее распространенным классом НЯ была инфекция (16/39 пациентов, 41 %), за которой следовали заболевания крови или лимфатической системы (8/39, 21 %). Клинически значимые НЯ включали нейтропению IV степени (количество нейтрофилов  $0,02 \times 10^9/\text{л}$ ), интерстициальный пневмонит и синдром

гиперчувствительности к сиролимусу. В ходе данного исследования авторы отметили, что терапия сиролимусом оказывала наибольшее влияние на активно растущую ткань и не было отмечено значительного снижения роста тканей в непораженных участках, это свидетельствует о том, что сиролимус в низких дозах не ингибирует нормальный клеточный рост [1].

В ретроспективном исследовании S. Sandbank et al. также была показана эффективность терапии сиролимусом. В исследование включены 7 пациентов с PROS, что составило 36,8 % всей исследуемой популяции. В 6/7 случаях проводилась пероральная терапия сиролимусом (2 пациента с синдромом CLOVES и 4 с синдромом Клиппеля—Треноне) и в 1 наблюдении с синдромом Клиппеля—Треноне — только местная терапия. У 1 пациента с синдромом CLOVES (14,3 %) после 22 мес лечения сиролимусом отмечалось почти полное разрешение кистозных мальформаций кровеносных и лимфатических сосудов грудной стенки и избыточного роста конечностей. В 1 (14,3 %) случае объективного ответа зафиксировано не было и в 5 (71,4 %) наблюдалось частичное исчезновение исходных симптомов, включая пациента с синдромом Клиппеля—Треноне при местном лечении сиролимусом. Токсический профиль включал в себя инфекционные осложнения, гиперхолестеринемию, повышение уровня ферментов печени, боль в животе, тошноту [52].

В настоящее время использование алпелисиба продемонстрировало эффективность и хорошую переносимость у пациентов с онкологическими заболеваниями с мутацией в гене *PIK3CA*. Основываясь на опыте использования алпелисиба в онкологической

практике, в 2018 г. Q. Venot et al. изучили его терапевтический потенциал при PROS [53]. Первоначально в исследование были включены 2 пациента с синдромом CLOVES, проведение терапии алпелисибом позволило добиться значительного регресса гипертрофированных участков тела и улучшения качества жизни больных при хорошей переносимости. В последующем в исследование были включены еще 17 пациентов с PROS. Объективный ответ на терапию был задокументирован в 100 % случаев, при этом среднее уменьшение окружности пораженной области составило  $12,6 \pm 3,8$  % и  $16,3 \pm 3,9$  % через 3 и 6 мес лечения соответственно. Дозовый режим для детей составлял 50 мг 1 раз/сут, для взрослых пациентов — 250 мг 1 раз/сут. Побочные эффекты отмечены в 29,4 % случаев и были представлены дискретными язвами во рту, транзиторной гипергликемией [53].

Таким образом, ингибиторы пути PI3K показали многообещающие результаты с удовлетворительным профилем токсичности у пациентов с PROS. Однако пока данные по эффективности и безопасности при использовании этих препаратов в реальных условиях ограничены. С учетом их использования в педиатрической практике крайне важны данные проспективных клинических исследований о долгосрочной безопасности и возможной отдаленной токсичности. Врачам-клиницистам также необходимо определить, как оптимально интегрировать эти новые таргетные препараты в текущие стратегии лечения, разрабатывая рекомендации по их применению, мониторингу токсичности и НЯ в процессе лечения.



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Parker V.E.R., Keppler-Noreuil K.M., Faivre L., Luu M., Oden N.L., De Silva L., Sapp J.C., Andrews K., Bardou M., Chen K.Y., Darling T.N., Gautier E., Goldspiel B.R., Hadj-Rabia S., Harris J., Kounidas G., Kumar P., Lindhurst M.J., Loffroy R., Martin L., Phan A., Rother K.L., Widemann B.C., Wolters P.L., Coubes Ch., Pinson L., Willems M., Vincent-Delorme C., PROMISE Working Group, Vabres P., Semple R.K., Biesecker L.G. Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the *PIK3CA*-related overgrowth spectrum. *Genet Med*. 2019;21(5):1189–98. doi: 10.1038/s41436-018-0297-9.
- Keppler-Noreuil K.M., Rios J.J., Parker V.E.R., Semple R.K., Lindhurst M.J., Sapp J.C., Alomari A., Ezaki M., Dobyns W., Biesecker L.G. *PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(2):287–95. doi: 10.1002/ajmg.a.36836.
- Hillmann P., Fabbro D. PI3K/mTOR pathway inhibition: opportunities in oncology and rare genetic diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5792. doi: 10.3390/ijms20225792.
- Hennessy B.T., Smith D.L., Ram P.T., Lu Y., Mills G.B. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4(12):988–1004. doi: 10.1038/nrd1902.
- Adams D.M., Ricci K.W. Vascular anomalies: diagnosis of complicated anomalies and new medical treatment options. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33(3):455–70. doi: 10.1016/j.hoc.2019.01.011.
- Keppler-Noreuil K.M., Parker V.E., Darling T.N., Martinez-Agosto J.A. Somatic overgrowth disorders of the PI3K/AKT/mTOR pathway & therapeutic strategies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2016;172(4):402–21. doi: 10.1002/ajmg.c.31531.
- Nguyen H.L., Boon L.M., Vikkula M. Vascular anomalies caused by abnormal signaling within endothelial cells: targets for novel therapies. *Semin Intervent Radiol*. 2017;34(3):233–8. doi: 10.1055/s-0037-1604296.
- Fruman D.A., Chiu H., Hopkins B.D., Bagrodia S., Cantley L.C., Abraham R.T. The PI3K pathway in human disease. *Cell*. 2017;170(4):605–35. doi: 10.1016/j.cell.2017.07.029.
- Goncalves M.D., Hopkins B.D., Cantley L.C. Phosphatidylinositol 3-kinase, growth disorders, and cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2052–62. doi: 10.1056/NEJMr1704560.
- Liu P., Cheng H., Roberts T.M., Zhao J.J. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8(8):627–44. doi: 10.1038/nrd2926.
- Gymnopoulos M., Elsliger M.A., Vogt P.K. Rare cancer-specific mutations in *PIK3CA* show gain of function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(13):5569–74. doi: 10.1073/pnas.0701005104.
- International Society for the Study of Vascular Anomalies. ISSVA classification for vascular anomalies. Revised 2018. <https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf>.
- Canaud G., Hammill A.M., Adams D., Vikkula M., Keppler-Noreuil K.M. A review of mechanisms of disease across *PIK3CA*-related disorders with vascular manifestations. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):306. doi: 10.1186/s13023-021-01929-8.
- Wassef M., Blei F., Adams D., Alomari A., Baselga E., Berenstein A., Burrows P., Frieden I.J., Garzon M.C., Lopez-Gutierrez J.C., Lord D.J., Mitchel S., Powell J., Prendiville J., Vikkula M., ISSVA Board and Scientific Committee. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015;136(1):e203–14. doi: 10.1542/peds.2014-3673.
- Goss J.A., Konczyk D.J., Smits P., Sudduth C.L., Bischoff J., Liang M.G., Greene A.K. Diffuse capillary malformation with overgrowth contains somatic *PIK3CA* variants. *Clin Genet*. 2020;97(5):736–40. doi: 10.1111/cge.13702.
- Hughes M., Hao M., Luu M. *PIK3CA* vascular overgrowth syndromes: an update. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32(4):539–46. doi: 10.1097/MOP.0000000000000923.
- Rodriguez-Laguna L., Agra N., Ibañez K., Oliva-Molina G., Gordo G., Khurana N., Hominick D., Beato M., Colmenero I., Herranz G., Torres Canizalez J.M., Rodríguez Pena R., Vallespín E., Martín-Arenas R., Del Pozo Á., Villaverde C., Bustamante A., Ayuso C., Lapunzina P., Lopez-Gutierrez J.C., Dellinger M.T., Martínez-Glez V. Somatic activating mutations in *PIK3CA* cause generalized lymphatic anomaly. *J Exp Med*. 2019;216(2):407–18. doi: 10.1084/jem.20181353.
- López-Gutiérrez J.C., Lapunzina P. New Syndrome Capillary Malformation of the Lower Lip, Lymphatic Malformation of the Face and Neck, Asymmetry and Partial/Generalized Overgrowth (CLAPO): Report of Six Cases of a New Syndrome/Association. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(20):2583–8. doi: 10.1002/ajmg.a.32517.
- Flores-Terry M.Á., Zamberk-Majlis P., Cortina-de la Calle M.P., García-Arpa M. CLAPO Syndrome. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109:180. doi: 10.1016/j.adengl.2017.12.016.
- Sapp J.C., Turner J.T., van de Kamp J.M., van Dijk F.S., Lowry R.B., Biesecker L.G. Newly delineated syndrome of congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, and epidermal nevi (CLOVE syndrome) in seven patients. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(24):2944–58. doi: 10.1002/ajmg.a.32023.
- Alomari A.I. Characterization of a distinct syndrome that associates complex truncal overgrowth, vascular, and acral anomalies: a descriptive study of 18 cases of CLOVES syndrome. *Clin Dysmorphol*. 2009;18(1):1–7. doi: 10.1097/MCD.0b013e328317a716.
- Mirzaa G., Graham J.M. Jr, Keppler-Noreuil K., Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Mirzaa G.M., Amemiya A. *PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 23946963.
- Wang S.K., Drucker N.A., Gupta A.K., Marshalleck F.E., Dalsing M.C. Diagnosis and management of the venous malformations of Klippel-Trénaunay syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017;5(4):587–95. doi: 10.1016/j.jvsv.2016.10.084.
- Gloviczki P., Driscoll D.J. Klippel-Trenaunay syndrome: current management. *Phlebology*. 2007;22(6):291–8. doi: 10.1258/026835507782655209.
- Alomari A.I., Spencer S.A., Arnold R.W., Chaudry G., Kasser J.R., Burrows P.E., Govender P., Padua H.M., Dillon B., Upton J., Taghinia A.H., Fishman S.J., Mulliken J.B., Fevurly R.D., Greene A.K., Landrigan-Ossar M., Paltiel H.J., Trenor C.C., Kozakewich H.P. Fibro-adipose vascular anomaly: clinical-radiologic-pathologic features of a newly delineated disorder of the extremity. *J Pediatr Orthop*. 2014;34:109–17. doi: 10.1097/BPO.0b013e3182a1f0b8.
- Shaikh R., Alomari A.I., Kerr C.L., Miller P., Spencer S.A. Cryoablation in fibro-adipose vascular anomaly (FAVA): a minimally invasive treatment option. *Pediatr Radiol*. 2016;46:1179–86. doi: 10.1007/s00247-016-3576-0.
- Fernandez-Pineda I., Marcilla D., Downey-Carmona F.J., Roldan S., Ortega-Laureano L., Bernabeu-Wittel J. Lower extremity fibro-adipose vascular anomaly (FAVA): a new case of a newly delineated disorder. *Ann Vasc Dis*. 2014;7:316–9. doi: 10.3400/avd.cr.14-00049.
- Garde A., Guibaud L., Goldenberg A., Petit F., Dard R., Roume J., Mazereeuw-Hautier J., Chassaing N., Lacombe D., Morice-Picard F., Toutain A., Arpin S., Boccara O., Touraine R., Blanchet P., Coubes C., Willems M., Pinson L., Van Kien P.K., Chiaverini C., Giuliano F., Alessandri J.-L., Mathieu-Dramard M., Morin G., Bursztejn A.C., Mignot C., Doummar D., Rocco F.D., Cornaton J., Nicolas C., Gautier E., Luu M., Bardou M., Sorlin A., Philippe C., Edery P., Rossi M., Carmignac V., Thauvin-Robinet C., Vabres P., Faivre L. Clinical and neuroimaging findings in 33 patients with MCAP syndrome: A survey to evaluate relevant endpoints for future clinical trials. *Clin Genet*. 2021;99(5):650–61. doi: 10.1111/cge.13918.
- Mirzaa G., Timms A.E., Conti V., Boyle E.A., Girisha K.M., Martin B., Kircher M., Olds C., Juusola J., Collins S., Park K., Carter M., Glass I., Krägeloh-Mann I., Chitayat D., Parikh A.S., Bradshaw R., Torti E., Braddock S., Burke L., Ghedia S., Stephan M., Stewart F., Prasad C.,

- Napier M., Saitta S., Straussberg R., Gabbett M., O'Connor B.C., Keegan C.E., Yin L.J., Lai A.H.M., Martin N., McKinnon M., Addor M.C., Boccuto L., Schwartz C.E., Lanoel A., Conway R.L., Devriendt K., Tatton-Brown K., Pierpont M.E., Painter M., Worgan L., Reggin J., Hennekam R., Tsuchiya K., Pritchard C.C., Aracena M., Gripp K.W., Cordisco M., Van Esch H., Garavelli L., Curry C., Goriely A., Kayserilli H., Shendure J., Guerrini R., Dobyns W.B. *PIK3CA*-associated developmental disorders exhibit distinct classes of mutations with variable expression and tissue distribution. *JCI Insight*. 2016;1(9):e87623. doi: 10.1172/jci.insight.87623.
30. Couto J.A., Konczyk D.J., Vivero M.P., Kozakewich H.P.W., Upton J., Fu X., Padwa B.L., Mulliken J.B., Warman M.L., Greene A.K. Somatic *PIK3CA* mutations are present in multiple tissues of facial infiltrating lipomatosis. *Pediatr Res*. 2017;82:850–4. doi: 10.1038/pr.2017.155.
31. Peterman C.M., Fevurly R.D., Alomari A.I., Trenor C.C., Adams D.M., Vadeboncoeur S., Liang M.G., Greene A.K., Mulliken J.B., Fishman S.J. Sonographic screening for Wilms tumor in children with CLOVES syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(12). doi: 10.1002/pbc.26684.
32. Postema F.A.M., Hopman S.M.J., Aalfs C.M., Berger L.P.V., Bleeker F.E., Dommers C.J., Jongmans M.C.J., Letteboer T.G.W., Olderode-Berends M.J.W., Wagner A., Hennekam R.C., Merks J.H.M. Childhood tumours with a high probability of being part of a tumour predisposition syndrome: reason for referral for genetic consultation. *Eur J Cancer*. 2017;80:48–54. doi: 10.1016/j.ejca.2017.04.021.
33. Moore C.A., Toriello H.V., Abuelo D.N., Bull M.J., Curry C.J., Hall B.D., Higgins J.V., Stevens C.A., Twersky S., Weksberg R., Dobyns W.B. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita: a distinct disorder with developmental delay and connective tissue abnormalities. *Am J Med Genet*. 1997;70:67–73. PMID: 9129744.
34. Schwartz I.V.D., Felix T.M., Riegel M., Schüler-Faccini L. Atypical macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita with retinoblastoma. *Clin Dysmorphol*. 2002;11:199–202. doi: 10.1097/00019605-200207000-00010.
35. Mills J.R., Moyer A.M., Kipp B.R., Poplawski A.B., Messiaen L.M., Babovic-Vuksanovic D. Unilateral vestibular schwannoma and meningiomas in a patient with *PIK3CA*-related segmental overgrowth: Co-occurrence of mosaicism for 2 rare disorders. *Clin Genet*. 2018;93:187–90. doi: 10.1111/cge.13099.
36. Piacitelli A.M., Jensen D.M., Brandling-Bennett H., Gray M.M., Batra M., Gust J., Thaker A., Paschal C., Tsuchiya K., Pritchard C.C., Perkins J., Mirzaa G.M., Bennett J.T. Characterization of a severe case of *PIK3CA*-related overgrowth at autopsy by droplet digital polymerase chain reaction and report of *PIK3CA* sequencing in 22 patients. *Am J Med Genet A*. 2018;176(11):2301–8. doi: 10.1002/ajmg.a.40487.
37. Mirzaa G.M., Conway R.L., Gripp K.W., Lerman-Sagie T., Siegel D.H., de Vries L.S., Lev D., Kramer N., Hopkins E., Graham J.M., Dobyns W.B. Megalencephaly-capillary malformation (MCAP) and megalencephaly-polydactyly-polymicrogyria-hydrocephalus (MPPH) syndromes: two closely related disorders of brain overgrowth and abnormal brain and body morphogenesis. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(2):269–91. doi: 10.1002/ajmg.a.34402.
38. Domp Martin A., Acher A., Thibon P., Tourbach S., Hermans C., Deneys V., Pocock B., Lequerrec A., Labbé D., Barrellier M.T., Vanwijck R., Vikkula M., Boon L.M. Association of localized intravascular coagulopathy with venous malformations. *Arch Dermatol*. 2008;144(7):873–7. doi: 10.1001/archderm.144.7.873.
39. Venot Q., Canaud G. [Segmental overgrowth syndromes and therapeutic strategies]. *Med Sci (Paris)*. 2020;36(3):235–42. doi: 10.1051/medsci/2020023.
40. Lindhurst M.J., Sapp J.C., Teer J.K., Johnston J.J., Finn E.M., Peters K., Turner J., Cannons J.L., Bick D., Blakemore L., Blumhorst C., Brockmann K., Calder P., Cherman N., Deardorff M.A., Everman D.B., Golas G., Greenstein R.M., Kato B.M., Keppler-Noreuil K.M., Kuznetsov S.A., Miyamoto R.T., Newman K., Ng D., O'Brien K., Rothenberg S., Schwartzentruber D.J., Singhal V., Tirabosco R., Upton J., Wientroub S., Zackai E.H., Hoag K., Whitewood-Neal T., Robey P.G., Schwartzberg P.L., Darling T.N., Tosi L.L., Mulliken J.C., Biesecker L.G. A mosaic activating mutation in *AKT1* associated with the Proteus syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365(7):611–9. doi: 10.1056/NEJMoa1104017.
41. Rivière J.B., Mirzaa G.M., O'Roak B.J., Beddaoui M., Alcantara D., Conway R.L., St-Onge J., Schwartzentruber J.A., Gripp K.W., Nikkel S.M., Worthylake T., Sullivan C.T., Ward T.R., Butler H.E., Kramer N.A., Albrecht B., Armour C.M., Armstrong L., Caluseriu O., Cyttrynbaum C., Drolet B.A., Innes A.M., Lauzon J.L., Lin A.E., Mancini G.M., Meschino W.S., Reggin J.D., Saggar A.K., Lerman-Sagie T., Uyanik G., Weksberg R., Zirn B., Beaulieu C.L. Finding of Rare Disease Genes (FORGE) Canada Consortium, Majewski J., Bulman D.E., O'Driscoll M., Shendure J., Graham J.M., Boycott K.M., Dobyns W.B. *De novo* germline and postzygotic mutations in *AKT3*, *PIK3R2* and *PIK3CA* cause a spectrum of related megalencephaly syndromes. *Nat Genet*. 2012;44(8):934–40. doi: 10.1038/ng.2331.
42. Kurek K.C., Luks V.L., Ayturk U.M., Alomari A.I., Fishman S.J., Spencer S.A., Mulliken J.B., Bowen M.E., Yamamoto G.L., Kozakewich H.P., Warman M.L. Somatic mosaic activating mutations in *PIK3CA* cause CLOVES syndrome. *Am J Hum Genet*. 2012;90(6):1108–15. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.05.006.
43. Lee J.H., Huynh M., Silhavy J.L., Kim S., Dixon-Salazar T., Heiberg A., Scott E., Bafna V., Hill K.J., Collazo A., Funari V., Russ C., Gabriel S.B., Mathern G.W., Gleeson J.G. *De novo* somatic mutations in components of the PI3K-AKT3-mTOR pathway cause hemimegalencephaly. *Nat Genet*. 2012;44(8):941–5. doi: 10.1038/ng.2329.
44. Poduri A., Evrony G.D., Cai X., Elhosary P.C., Beroukheim R., Lehtinen M.K., Hills L.B., Heinzen E.L., Hill A., Hill R.S., Barry B.J., Bourgeois B.F., Riviello J.J., Barkovich A.J., Black P.M., Ligon K.L., Walsh C.A. Somatic activation of *AKT3* causes hemispheric developmental brain malformations. *Neuron*. 2012;74(1):41–8. doi: 10.1016/j.neuron.2012.03.010.
45. Biesecker L.G., Spinner N.B. A genomic view of mosaicism and human disease. *Nat Rev Genet*. 2013;14(5):307–20. doi: 10.1038/nrg3424.
46. Bernhard S.M., Adam L., Atef H., Häberli D., Bramer W.M., Minder B., Döring Y., Laine J.E., Muka T., Rössler J., Baumgartner I. A systematic review of the safety and efficacy of currently used treatment modalities in the treatment of patients with *PIK3CA*-related overgrowth spectrum. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2022;10(2):527–38.e2. doi: 10.1016/j.jvsv.2021.07.008.
47. Cerrato F., Eberlin K.R., Waters P., Upton J., Taghinia A., Labow B.I. Presentation and treatment of macrodactyly in children. *J Hand Surg Am*. 2013;38(11):2112–23. doi: 10.1016/j.jhsa.2013.08.095.
48. Hardwicke J., Khan M.A., Richards H., Warner R.M., Lester R. Macrodactyly – options and outcomes. *J Hand Surg Eur Vol*. 2013;38(3):297–303. doi: 10.1177/1753193412451232.
49. Couto J.A., Maclellan R.A., Greene A.K. Management of Vascular Anomalies and Related Conditions Using Suction-Assisted Tissue Removal. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(4):511e–4. doi: 10.1097/PRS.0000000000001558.
50. Jacob A.G., Driscoll D.J., Shaughnessy W.J., Stanson A.W., Clay R.P., Gloviczki P. Klippel-Trénaunay syndrome: spectrum and management. *Mayo Clin Proc*. 1998;73(1):28–36. doi: 10.1016/S0025-6196(11)63615-X.
51. Adams D.M., Trenor C.C., Hammill A.M., Vinks A.A., Patel M.N., Chaudry G., Wentzel M.S., Mobberley-Schuman P.S., Campbell L.M., Brookbak C., Gupta A., Chute C., Eile J., McKenna J., Merrow A.C., Fei L., Hornung L., Seid M., Dasgupta A.R., Dickie B.H., Elluru R.G., Lucky A.W., Weiss B., Azizkhan R.G. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20153257. doi: 10.1542/peds.2015.3257.
52. Sandbank S., Molho-Pessach V., Farkas A., Barzilai A., Greenberger S. Oral and Topical Sirolimus for Vascular Anomalies: A Multicentre Study and Review. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(11):990–6. doi: 10.2340/00015555-3262.

53. Venot Q., Blanc T., Rabia S.H., Berteloot L., Ladraa S., Duong J.P., Blanc E., Johnson S.C., Huguin C., Boccara O., Sarnacki S., Boddaert N., Pannier S., Martinez F., Magassa S., Yamaguchi J., Knebelmann B., Merville P., Grenier N., Joly D., Cormier-Daire V., Michot C., Bole-Feysot C., Picard A., Soupre V., Lyonnet S.,

Sadoine J., Slimani L., Chaussain C., Laroche-Raynaud C., Guibaud L., Broissand C., Amiel J., Legendre C., Terzi F., Canaud G. Targeted therapy in patients with *PIK3CA*-related overgrowth syndrome. *Nature*. 2018;558(7711):540–6. doi: 10.1038/s41586-018-0217-9.

Статья поступила в редакцию: 20.01.2022. Принята в печать: 29.03.2022.

*Article was received by the editorial staff: 20.01.2022. Accepted for publication: 29.03.2022.*



## Посттромботический синдром у детей (обзор литературы)

Т.Ю. Яфوشкина<sup>1,2</sup>, П.А. Жарков<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница»; Россия, 143003, Московская область, Одинцовский район, ул. Маршала Бирюзова, 5

**Контактные данные:** Татьяна Юрьевна Яфوشкина [yafoshkina.tatyana@gmail.com](mailto:yafoshkina.tatyana@gmail.com)

Посттромботический синдром (ПТС) — это отсроченное осложнение тромбоза глубоких вен (ТГВ), в основе которого лежит развитие хронической венозной недостаточности. ПТС приводит к потере венозного доступа, снижению качества жизни из-за ограничений в физической и/или повседневной активности, а также к косметическим дефектам. Учитывая, что в случае развития ПТС после ТГВ дети будут страдать от различных физических и социальных последствий в течение многих десятилетий, проблемы своевременного выявления и профилактики ПТС являются очень важной задачей. Обзор содержит данные о распространенности, патогенезе, факторах риска и диагностике ПТС.

**Ключевые слова:** посттромботический синдром у детей, тромбоз, осложнения тромбоза глубоких вен, венозные тромбозы у детей

**Для цитирования:** Яфوشкина Т.Ю., Жарков П.А. Посттромботический синдром у детей (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(1):45–51.

### Информация об авторах

Т.Ю. Яфوشкина: аспирант НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, врач-гематолог отделения детской гематологии Одинцовской областной больницы, e-mail: [yafoshkina.tatyana@gmail.com](mailto:yafoshkina.tatyana@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-2719-1233>

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

### Вклад авторов

Т.Ю. Яфوشкина: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи, составление резюме

П.А. Жарков: анализ научного материала, научное редактирование статьи

## Post-thrombotic syndrome in children (review)

T. Yu. Yafoshkina<sup>1,2</sup>, P.A. Zharkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia; <sup>2</sup>Odintsovo Regional Hospital; 5 Marshala Biryuzova St., Odintsovsky district, Moscow region, 143003, Russia

Post-thrombotic syndrome (PTS) is a long-term consequence of deep vein thrombosis. The development of PTS leads to the loss of venous access, cosmetic defects and poor quality of life due to restrictions in physical and/or daily activities. The review contains data on the prevalence, pathogenesis, prognostic factors and evaluation of PTS. Understanding the occurrence and prevention is very serious because if PTS develops after deep vein thrombosis, children can suffer from various physical and social consequences that may last for many years. The review contains data on the prevalence, pathogenesis, risk factors and diagnosis of PTS.

**Key words:** post-thrombotic syndrome in children, thrombosis, complications of deep vein thrombosis, venous thrombosis in children

**For citation:** Yafoshkina T.Yu., Zharkov P.A. Post-thrombotic syndrome in children (review). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(1):45–51.

### Information about the authors

T. Yu. Yafoshkina: Postgraduate Student of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, Hematologist Department of Pediatric Hematology of the Odintsovo Regional Hospital, e-mail: [yafoshkina.tatyana@gmail.com](mailto:yafoshkina.tatyana@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-2719-1233>

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

### Authors' contributions

T. Yu. Yafoshkina: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing the text of the article, composing a resume

P.A. Zharkov: analysis of scientific material, 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

За последние несколько десятилетий возросло количество венозных тромбозов, особенно среди госпитализированных детей [1, 2]. Вероятно, это результат прогресса в области ухода за тяжелобольными детьми, а также повышения осведомленности врачей о тромботических осложнениях [1]. Возникновение тромбозов глубоких вен (ТГВ) приводит к ухудшению качества жизни пациента, удлинению сроков его пребывания в стационаре, а также повышает стоимость лечения [2]. Осложнения ТГВ классифицируют в зависимости от локализации тромба. Они включают в себя:

- посттромботический синдром (ПТС), который может возникнуть после ТГВ верхней или нижней конечности (основные симптомы: отек, боль, варикозное расширение вен, в тяжелых случаях — язвы);
- последствия тромбоэмболии легочной артерии (повышение давления в легочной артерии и, соответственно, развитие сердечно-легочной недостаточности);
- последствия тромбозов вен редких локализаций (центральная нервная система, тромбозы внутренних органов). Симптомы включают в себя нарушение функции пораженного органа, вплоть до атрофии [3].

ПТС — это наиболее распространенное отсроченное осложнение ТГВ у детей, в основе которого лежит развитие хронической венозной недостаточности [4].

Распространенность ПТС в различных исследованиях оценивается довольно вариабельно. По данным систематического обзора литературы, частота встречаемости различалась для проспективных и ретроспективных исследований (17 % и 43 % соответственно), также важно было учитывать, применялись ли стандартизированные методы оценки для постановки диагноза ПТС. Средневзвешенная частота ПТС составила 26 % [4]. Оценить частоту в отдельных группах детей, например, при канцерогенном и катетер-ассоциированном тромбозе, было затруднительно из-за недостатка клинических исследований в этой области [4].

В настоящее время исследования в области аспектов патогенеза, факторов риска и лабораторных маркеров развития ПТС набирают актуальность. Поиск биомаркеров поможет прогнозировать риск развития ПТС, а также сыграет важную роль в создании риск-ассоциированных моделей [1]. Кроме того, заслуживают особого внимания исследования, оценивающие безопасность и эффективность терапевтических подходов к ТГВ, что могло бы снизить распространенность ПТС [1].

ПТС приводит к снижению качества жизни детей [1, 3, 5], а при тяжелом течении — повышает риск инвалидизации во взрослом возрасте, поэтому профилактика осложнений ТГВ является очень важной задачей.

## Патогенез

Данные о патофизиологии ПТС в основном получены из клинических исследований, выполненных среди взрослых. Патогенез складывается из 2 основных звеньев: это обструкция венозного оттока тромботическими массами и недостаточность венозных клапанов, допускающая рефлюкс. Из-за нарушения оттока просвет вены расширяется, а также создается повышенное давление в венозном русле. Затем в патологический процесс вовлекаются капилляры, происходит трансудация жидкости в окружающие ткани, в результате чего возникают отеки, гипоксия тканей, и впоследствии подкожный фиброз и изъязвление кожных покровов [1, 6].

Существует тесная связь между воспалением и тромбозом. Воспалительный процесс на уровне глубоких вен может способствовать разрушению венозных клапанов, рефлюксу и последующему развитию ПТС [7]. В литературе есть исследования о взаимосвязи воспалительных цитокинов и молекул адгезии с развитием ПТС.

Например, Н. Shbaklo et al. проспективно проанализировали связь между уровнями 4 цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10 и MCP-1), 2 молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM-1) и развитием ПТС у пациентов с симптоматическим ТГВ. Концентрации были оценены через 4 мес от возникновения симптомов ТГВ, далее пациенты находились под наблюдением в течение 2 лет, чтобы оценить, разовьется ли у них ПТС. Исследование показало, у пациентов с ПТС концентрации IL-6 и ICAM-1 были существенно выше, чем в группе без осложнений. Другие маркеры не коррелировали с развитием ПТС [8].

Е.М. Roumen-Klappe et al. оценили уровень воспалительных маркеров — IL-6 и С-реактивного белка (СРБ) — у пациентов с ТГВ в острой фазе и у пациентов с ПТС. В ходе исследования они продемонстрировали, что у пациентов с повышенной концентрацией IL-6 и СРБ в дебюте ТГВ отмечалось повышенное давление в венозном русле через 3 мес, а через год повышалась частота развития ПТС. У больных с высоким уровнем IL-6 возрастал риск неполной реканализации [9].

Реканализация является обычным явлением после острого ТГВ, но факторы, влияющие на нее, до конца не изучены. М.Н. Meissner et al. исследовали взаимосвязь между реканализацией и плазменными маркерами свертывания и фибринолиза, такими как протромбиновый фрагмент 1 + 2 (F1 + 2), активность тканевого активатора плазминогена (t-PA), активность ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) и концентрация антигена t-PA. Данные маркеры определяли перед началом антикоагулянтной терапии, затем через 14 дней, 1 мес и каждые 3 мес в течение 1 года после эпизода ТГВ. Процент реканализации был напрямую связан с исходными уровнями активности t-PA и обратно пропорционален F1 + 2, антигену t-PA и PAI-1 [10].

Также в реканализации и организации тромба принимают участие лейкоциты. Часто тромб плотно прилегает к стенке вены, соответственно, процессы, происходящие внутри тромба, неизбежно затрагивают венозную стенку. Так, в процессе организации тромба можно выделить 3 этапа [7]:

1. Острый период, характеризующийся миграцией нейтрофилов в тромб и венозную стенку, где они могут способствовать как тромболитическому процессу, так и вызывать повреждение венозной стенки и клапанов из-за секреции протеаз и провоспалительных цитокинов [7, 11].

2. Подострый период, где в процесс реконструкции тромба и неоваскуляризации вовлекаются моноциты [12].

3. Хронический, в котором активированные фибробласты вызывают ремоделирование венозной стенки и фиброз, в результате стенки вен становятся жесткими и неподатливыми, что приводит к повышению венозного давления и развитию симптомов, характерных для ПТС [7].

Похожие данные получили A. Chandrashekar et al. В своем исследовании они изучали ремоделирование стенок вен у пациентов в 3 группах: острый тромбоз без ПТС, пациенты с ПТС, а также в группе контроля (здоровые). Измерения проводились с помощью ультразвукового исследования с высоким разрешением. Это проспективное клиническое исследование показало, что как у пациентов с острым ТГВ, так и у пациентов с ПТС наблюдается утолщение стенок вен в пораженных сегментах по сравнению с контрольной группой.

Непораженные сегменты вен у пациентов с ПТС также были толще по сравнению с группой с острым ТГВ без ПТС и с группой здоровых исследуемых. Авторы статьи предполагают, что одной из возможных причин может быть развитие венозного рефлюкса у пациентов с ПТС [13].

Соответственно, быстрое и полное рассасывание тромба снижает риск повреждения стенок вен и клапанов и уменьшает или предотвращает развитие хронической венозной недостаточности [14–16].

### Факторы риска

В настоящее время выявлено несколько прогностических маркеров развития ПТС у детей.

Обращает на себя внимание, что выборки детей в исследованиях довольно разнородные и число пациентов невелико, что ограничивает возможности обобщения результатов [1].

Факторы риска развития ПТС можно классифицировать следующим образом [1]:

- **связанные с пациентом и его лечением:** индекс массы тела (ИМТ), сопутствующие заболевания, такие как врожденный порок сердца, наличие центрального венозного катетера (ЦВК).

У детей с повышенным ИМТ чаще развивается ПТС, однако данный показатель не является предиктором развития ПТС [17, 18]. Показатели ИМТ в нача-

ле исследования не коррелировали с риском развития ПТС; однако значения ИМТ, замеренные в конце исследования, показали достоверную корреляцию с развитием ПТС. Ожирение увеличивает риск развития тяжелого ПТС, а также приводит к ограничению физической активности. Снижение веса после ТГВ как средство профилактики развития ПТС остается привлекательной гипотезой для проверки в будущих исследованиях [17, 18].

Такие факторы, как пол и наличие врожденных пороков сердца, не коррелировали с развитием этого осложнения [19, 20].

Около 50 % случаев ТГВ у детей и почти 90 % наблюдений венозных тромбозов у новорожденных связаны с наличием ЦВК [1]. Большое количество случаев ЦВК-ассоциированных тромбозов протекают бессимптомно и поэтому не обнаруживаются [21], тем не менее развитие ПТС у детей после ЦВК-ассоциированного тромбоза не редкость [22]. В связи с чем важным аспектом является изучение вопроса: может ли профилактическая терапия у детей снизить количество ЦВК-ассоциированных тромбозов, и, соответственно, частоту как краткосрочных, так и долгосрочных осложнений?

Рентгенологически подтвержденный ЦВК-ассоциированный ТГВ и окклюзия ЦВК без установленного диагноза ТГВ являются прогностическими факторами развития ПТС [1, 22–24];

- **связанные с тромбом:** количество тромбированных вен, отсутствие разрешения ТГВ, рецидив ТГВ [18, 25].

R. Kumar et al. в последующем исследовании также подтверждают, что независимыми предикторами развития ПТС были степень венозного тромбоза (а именно количество тромбированных венозных сегментов на момент постановки диагноза), а также наличие рецидивирующего ипсилатерального тромбоза (при однофакторном анализе) [18].

Также довольно интересно оценить риск развития ПТС у пациентов с симптоматическим/асимптоматическим тромбозом. В исследованиях среди взрослых данные довольно противоречивы: J. Ginsberg et al. продемонстрировали, что частота ПТС, вероятно, ниже после бессимптомного ТГВ, обнаруженного при послеоперационном скрининге [26]. Однако в других работах показано, что бессимптомный послеоперационный ТГВ повышает риск развития ПТС [27].

По данным S. Kuhle et al., частота ПТС у детей с бессимптомным течением ТГВ была аналогична частоте ПТС у детей с симптоматическим ТГВ. Данный факт указывает на то, что долгосрочные осложнения ТГВ не менее часты даже при отсутствии симптомов тромбоза [28];

- **биомаркеры плазмы** (т. е. повышение концентрации D-димера, повышение активности фактора VIII, СРБ).

По данным исследования R. Kumar et al., маркеры тромбофилии, такие как дефицит протеина S, проте-



ина С, антитромбин III, наличие мутации в факторе V Leiden и факторе II G20210A, не повышают риск развития ПТС [18].

Повышенная концентрация фактора VIII в плазме ( $> 150$  МЕ/л), D-димера ( $> 500$  нг/мл) или обоих маркеров при постановке диагноза ТГВ и стойкое повышение хотя бы одного из этих показателей после завершения стандартного курса антикоагулянтной терапии (3–6 мес) являются предикторами развития осложнений, таких как отсутствие разрешения тромба, рецидив ТГВ, развитие ПТС [29].

N.A. Goldenberg et al. отмечают, что механизмы, с помощью которых повышенная концентрация фактора VIII способствует первичной и рецидивирующей венозной тромбоэмболии, неясны. Предполагают, что повышенная концентрация фактора VIII обусловлена наследственной предрасположенностью или является результатом гиперреактивности эндотелия в ответ на поражение сосудистой стенки (что может быть одной из причин тромбообразования) [29].

W. Kreuz et al. исследовали роль фактора VIII у детей с ТГВ. Они предполагают, что его высокая концентрация способствует повышению риска тромбоза за счет усиления образования тромбина или индукции приобретенной устойчивости фактора V к активированному протеину С. Однако молекулярные механизмы, которые приводят к повышению концентрации фактора VIII, до сих пор неясны [17].

В отличие от N.A. Goldenberg et al. W. Kreuz пришел к выводу, что повышение концентрации фактора VIII не оказывает влияния на развитие ПТС.

Выявление положительной пробы на волчаночный антикоагулянт в течение 2 недель после постановки диагноза ТГВ значимо увеличивало шансы развития ПТС [30];

- **связанные с лечением тромбоза** (т. е. время и продолжительность антикоагулянтной терапии [31–33], использование механического или фармакологического тромболизиса).

Применение тромболитической терапии приводит к более быстрому улучшению проходимости вен и уменьшению степени повреждения клапанов в сравнении с монотерапией антикоагулянтами [34, 35]. Однако все еще не достаточно данных для того, чтобы рекомендовать тромболизис в качестве 1-й линии терапии при ТГВ для профилактики развития ПТС у детей [36].

Разработана риск-ассоциированная модель для выявления взрослых пациентов с высоким риском развития ПТС. Предикторами высокого риска являются локализация ТГВ в подвздошной вене, ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> и степень тяжести по шкале Виллалта от средней до тяжелой при диагнозе ТГВ. По сравнению с пациентами с баллом 0, у больных с баллом  $\geq 4$  отношение шансов для развития ПТС составляло 5,9 [37].

Для применения в детской практике существует модель оценки ПТС, разработанная S. Kuhle. Она включает в себя 3 показателя:

- степень разрешения тромба (полная/частичная/отсутствует). Отсутствие реканализации или увеличение размеров тромба повышают шанс развития ПТС в 3,96 раза по сравнению с детьми с полным разрешением тромба.

Оценить влияние рецидива тромбоза на риск развития ПТС не представлялось возможным, так как число пациентов с рецидивирующими ТГВ в исследовании было довольно небольшим.

- количество затромбированных сосудов. Каждый дополнительный сосуд, вовлеченный в процесс тромбоза, повышает риск ПТС в 2,05 раза.

- длительность наблюдения за пациентом после эпизода ТГВ. С каждым годом после тромбоза риск развития ПТС повышался в 1,22 раза [25].

### Диагностика

Диагностика ПТС основывается на клинических симптомах, жалобах пациента и данных осмотра. В настоящее время нет лабораторных или инструментальных тестов, которые являются стандартом диагностики ПТС [1].

Симптомы могут беспокоить постоянно или периодически, возможно ухудшение клинической ситуации со временем. К основным признакам относятся отек, боль в ногах, варикозное расширение поверхностных вен, уплотнение кожи и в тяжелых случаях — появление язв [38].

Так как основные симптомы ПТС схожи с клиникой ТГВ, чтобы разграничить эти 2 состояния, необходимо уделить внимание времени установки диагноза. Международное общество по тромбозу и гемостазу предлагает ориентироваться на следующую схему при установке диагноза [3]:

- «возможный ПТС» — до 6 мес после острого ТГВ;
- «подтвержденный ПТС» — не менее 12 мес после диагностики ТГВ.

Для стандартизации оценки ПТС разработаны оценочные шкалы. Среди них шкала Виллалта и ее адаптированный вариант для применения в педиатрической практике (Villalta scale/Modified Villalta scale), клинико-этиолого-анатомо-патологическая шкала (CEAP) и шкала Манко-Джонсон (Mancos-Jonson instrument).

Данные по валидации шкалы опубликованы только для шкалы Манко-Джонсон [39, 40]. Использование данной шкалы возможно как у детей с ТГВ нижней конечности, так и после перенесенного ТГВ верхней конечности [39, 40]. Шкала Манко-Джонсон включает в себя шкалу CEAP для оценки симптомов хронической венозной недостаточности, а также шкалу боли Вонга—Бейкера для оценки болевого синдрома [41].

При использовании шкалы Манко-Джонсон производится оценка не только пораженной конечности, но и здоровой, затем можно сравнить данные. Сравнительный анализ включает в себя оценку клинических

признаков (отек, коллатеральное кровообращение, изменения и изъязвления кожи) и болевого синдрома (в покое, в течение ежедневной активности и во время упражнений) [41].

Модифицированная шкала Виллалта является производной от шкалы Виллалта, которая используется для оценки ПТС среди взрослых пациентов [41].

Шкала Виллалта для взрослых включает в себя оценку 5 субъективных симптомов, о которых сообщает пациент (спазм, боль, тяжесть, парестезии и зуд), 6 объективных признаков, которые оцениваются медицинским работником (отек, уплотнение кожи, гиперпигментация, эритема, расширение поверхностных вен и боль при сдавливании голени), и наличие или отсутствие венозных язв. Каждый из этих пунктов оценивается по шкале от 0 до 3, затем подсчитывается общий балл [42].

Модификации шкалы, проведенные для использования в педиатрической практике, включают в себя: уменьшение количества симптомов до 2 (боль и отек), добавление новых признаков: увеличение окружности конечности, наличие коллатеральных сосудов, также изменение системы оценки: каждый признак оценивается в 1 или 0 баллов (присутствует или отсутствует). Далее в зависимости от суммарного количества баллов возможно классифицировать ПТС как [25]:

- 0 баллов — отсутствует;
- от 1 до 3 баллов — легкий;
- от 3 до 8 баллов — умеренный;
- 8 баллов и более или при наличии венозной язвы — тяжелый ПТС.

В 2015 г. L. Raffini et al. провели сравнительное исследование 3 оценочных шкал: шкалы Манко-Джонсон, модифицированной шкалы Виллалта и шкалы Виллалта, применяющейся у взрослых пациентов. Результаты, полученные при применении первых 2 шкал, отлично коррелировали друг с другом, однако при сравнении с 3-й шкалой были отмечены значимые расхождения в чувствительности определения ПТС. Педиатрические шкалы демонстрировали высокую чувствительность при диагностике ПТС, при этом в большинстве случаев регистрировалось легкое течение [43]. Обнаружение незначительных изменений очень важно, так как выявленные в более раннем возрасте они могут превратиться в клиниче-

ски значимый ПТС в будущем, поэтому необходимо долгосрочное наблюдение за пациентами [43].

Согласно рекомендациям Международного общества тромбоза и гемостаза, нет никаких доказательств преимущества шкалы Манко-Джонсон над модифицированной шкалой Виллалта. Однако каждая из них имеет свои особенности.

Шкала Манко-Джонсон довольно проста в использовании, валидирована [41], но не позволяет оценить тяжесть ПТС. Также тот факт, что валидационные исследования были некрупными и моноцентровыми, снижает ее диагностическую ценность [1].

Модифицированную шкалу Виллалта легко применять в клинической практике [4], она позволяет дифференцировать степень тяжести ПТС, также исследования по применению шкалы являлись многоцентровыми. К отрицательным сторонам относят отсутствие нормативных данных по здоровым детям и отсутствие учебных материалов, которые облегчали бы ее реализацию [1].

Таким образом, в клинической практике и при организации исследований рекомендовано использовать оба инструмента. Конечной целью является разработка единого инструмента на основе оптимальных характеристик существующих шкал [4].

### **Заключение**

Несмотря на то, что понимание основных механизмов, которые приводят к развитию ПТС, улучшилось за последнее десятилетие, остаются пробелы в знаниях патофизиологии, факторов риска, профилактики и лечения ПТС в детской популяции [1]. Также необходимы эпидемиологические исследования, чтобы лучше охарактеризовать заболеваемость и естественное течение ПТС у детей [1]. В клинической практике, а также при проведении исследований важно стандартизировать подход к диагностике ПТС, определить продолжительность динамического наблюдения за пациентами после ТГВ в целях оценки отдаленных последствий. Учитывая, что в случае развития ПТС после ТГВ дети будут страдать от различных физических и социальных последствий в течение многих десятилетий, проблемы своевременного выявления и профилактики ПТС являются очень важной задачей [4].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Betensky M., Goldenberg N.A. Post-thrombotic syndrome in children. *Thromb Res.* 2018;164:129–35. doi: 10.1016/j.thromres.2017.07.024.
- Жарков П.А., Румянцев А.Г., Новичкова Г.А. Венозные тромбозы у детей со злокачественными новообразованиями (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2015;2(1):66–74. doi: 10.17650/2311-1267-2015-1-66-74. [Zharkov P.A., Rumyantsev A.G., Novichkova G.A. Venous thromboembolism in children with cancer. *Rossiyskiy zhurnal detskoj gematologii i onkologii.* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2015;2(1):66–74. (In Russ.)].
- Rajpurkar M., Sharathkumar A., Williams S., Lau K., Ling S.C., Chan A.K.C., Pediatric/Neonatal Hemostasis and Thrombosis Scientific and Standardization Subcommittee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Recommendations for the assessment of non-extremity venous thromboembolism outcomes: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13:477–80. doi: 10.1111/jth.12809.
- Goldenberg N.A., Brandao L.R., Journeycake J., Kahn S.R., Monagle P., Revel-Vilk S., Sharathkumar A., Chan A.K.C. Definition of post-thrombotic syndrome following lower extremity deep venous thrombosis and standardization of outcome measurement in pediatric clinical investigations. *J Thromb Haemost.* 2012;10:477–80. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04594.x.
- Kumar R., Rodriguez V., Matsumoto J.M., Khan S.P., Weaver A.L., McBane R.D., Beebe T.J., Heit J.A. Health-related quality of life in children and young adults with post-thrombotic syndrome: results from a cross-sectional study. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(3):546–51. doi: 10.1002/pbc.24840.
- Johnson B.F., Manzo R.A., Bergelin R.O., Strandness D.E. Jr. Relationship between changes in deep venous system and the development of the post-thrombotic syndrome after an acute episode of lower limb vein thrombosis: a one-to-six year follow-up. *J Vasc Surg.* 1995;21(2):307–12; discussion 313. doi: 10.1016/s0741-5214(95)70271-7.
- Wakefield T.W., Henke P.K. The role of inflammation in early and late venous thrombosis: are there clinical implications? *Semin Vasc Surg.* 2005;18(3):118–29. doi: 10.1053/j.semvasc.2005.05.003.
- Shbaklo H., Holcroft C.A., Kahn S.R. Levels of inflammatory markers and the development of the post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemost.* 2009;101(3):505. doi:10.1160/TH08-08-0511.
- Roumen-Klappe E.M., den Heijer M., van Uum S.H., van der Ven-Jongekrijg J., van der Graaf F., Wollersheim H. Inflammatory response in the acute phase of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 2002;35(4):701–6. doi: 10.1067/mva.2002.121746.
- Meissner M.H., Zierler B.K., Bergelin R.O., Chandler W.L., Strandness D.E. Jr. Coagulation, fibrinolysis, and recanalization after acute deep venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 2002;35(2):278–85. doi: 10.1067/mva.2002.121066.
- Varma M.R., Varga A.J., Knipp B.S., Sukheepod P., Upchurch G.R., Kunkel S.L., Wakefield T.W., Henke P.K. Neutropenia impairs venous thrombosis resolution in the rat. *J Vasc Surg.* 2003;38(5):1090–8. doi: 10.1016/S0741-5214(03)00431-2.
- Humphries J., McGuinness C.L., Smith A., Waltham M., Poston R., Burnand K.G. Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) accelerates the organization and resolution of venous thrombi. *J Vasc Surg.* 1999;30(5):894–9. doi: 10.1016/s0741-5214(99)70014-5.
- Chandrashekar A., Garry J., Gasparis A., Labropoulos N. Vein wall remodeling in patients with acute deep vein thrombosis and chronic post-thrombotic changes. *J Thromb Haemost.* 2017;15(10):1989. doi: 10.1111/jth.13793.
- O'Shaughnessy A.M., Fitzgerald D.E. The patterns and distribution of residual abnormalities between the individual proximal venous segments after an acute deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2001;33(2):379–84. doi: 10.1067/mva.2001.111983.
- Singh H., Masuda E.M. Comparing short-term outcomes of femoral-popliteal and iliofemoral deep venous thrombosis: early lysis and development of reflux. *Ann Vasc Surg.* 2005;19(1):74. doi: 10.1007/s10016-004-0133-3.
- Meissner M.H., Manzo R.A., Bergelin R.O., Markel A., Strandness D.E. Jr. Deep venous insufficiency: the relationship between lysis and subsequent reflux. *J Vasc Surg.* 1993;18(4):596–605; discussion 606–8. PMID: 8411467.
- Kreuz W., Stoll M., Junker R., Heinecke A., Schobess R., Kurnik K., Kelsch R., Nowak-Göttl U. Familial elevated factor VIII in children with symptomatic venous thrombosis and post-thrombotic syndrome: results of a multicenter study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(8):1901–6. doi: 10.1161/01.ATV.0000227510.36653.ed.
- Kumar R., Rodriguez V., Matsumoto J.M., Khan S.P., Weaver A.L., McBane R.D., Beebe T.J., Heit J.A. Prevalence and risk factors for post-thrombotic syndrome after deep vein thrombosis in children: a cohort study. *Thromb Res.* 2015;135(2):347–51. doi: 10.1016/j.thromres.2014.12.005.
- Sharathkumar A.A., Pipe S.W. Post-thrombotic syndrome in children: a single center experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30(4):261–6. doi: 10.1097/MPH.0b013e318162bcf5.
- Luceri M.J., Tala J.A., Weismann C.G., Silva C.T., Faustino E.V.S. Prevalence of post-thrombotic syndrome after cardiac catheterization. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(7):1222–7. doi: 10.1002/pbc.25438.
- Journeycake J.M., Buchanan G.R. Thrombotic complications of central venous catheters in children. *Curr Opin Hematol.* 2003;10(5):369–74. doi: 10.1097/00062752-200309000-00008.
- Revel-Vilk S., Menahem M., Stoffer C., Weintraub M. Post-thrombotic syndrome after central venous catheter removal in childhood cancer survivors is associated with a history of obstruction. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55(1):153–6. doi: 10.1002/pbc.22459.
- Polen E., Weintraub M., Stoffer C., Jaffe D.H., Burger A., Revel-Vilk S. Post-thrombotic syndrome after central venous catheter removal in childhood cancer survivors: a prospective cohort study. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(2):285–90. doi: 10.1002/pbc.25302.
- Avila M.L., Pullenayegum E., Williams S., Yue N., Brandão L.R. Post-thrombotic syndrome and other outcomes of lower extremity deep vein thrombosis in children. *Blood.* 2016;128(14):1862–9. doi: 10.1182/blood-2016-03-704585.
- Kuhle S., Koloshuk B., Marzinotto V., Bauman M., Massicotte P., Andrew M., Chan A., Abdoell M., Mitchell L. A cross-sectional study evaluating post-thrombotic syndrome in children. *Thromb Res.* 2003;111(4–5):227–33. doi: 10.1016/j.thromres.2003.09.008.
- Ginsberg J.S., Hirsh J., Julian J., Laande V., Vries M., Magier D., MacKinnon B., Gent M. Prevention and treatment of post-phlebotic syndrome: results of a 3-part study. *Arch Intern Med.* 2001;161(17):2105. doi: 10.1001/archinte.161.17.2105.
- Wille-Jorgensen P., Jorgensen L.N., Crawford M. Asymptomatic postoperative deep vein thrombosis and the development of post-thrombotic syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2005;93(2):236. doi: 10.1160/TH04-09-0570.
- Kuhle S., Spavor M., Massicotte P., Halton J., Cherrick I., Dix D., Mahoney D., Bauman M., Desai S., Mitchell L.G. Prevalence of post-thrombotic syndrome following asymptomatic thrombosis in survivors of acute lymphoblastic leukemia. *J Thromb Haemost.* 2008;6(4):589–94. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02901.
- Goldenberg N.A., Knapp-Clevenger R., Manco-Johnson M.J.; Mountain States Regional Thrombophilia Group. Elevated plasma factor VIII and D-dimer levels as predictors of poor outcomes of thrombosis in children. *N Eng J Med.* 2004;351(11):1081–8. doi: 10.1056/NEJMoa040161.
- Lyle C.A., Gibson E., Lovejoy A.E., Goldenberg N.A. Acute prognostic factors for post-thrombotic syndrome in children with limb DVT: a bi-institutional cohort study. *Thromb Res.* 2013;131(1):37–41. doi: 10.1016/j.thromres.2012.10.012.
- Ziegler S., Schillinger M., Maca T.H., Minar E. Post-thrombotic syndrome after primary event of deep venous thrombosis 10 to 20 years ago. *Thromb Res.* 2001;101(2):23–33. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004727.
- van Dongen C.J., Prandoni P., Frulla M., Marchiori A., Prins M.H., Hutten B.A. Relation between quality of anticoagulant treatment and



- the development of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2005;3(5):939. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01333.x.
33. Prandoni P., Frulla M., Sartor D., Concolato A., Girolami A. Vein abnormalities and the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2005;3(2):401–2. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.01106.x.
  34. Vedantham S. Valvular dysfunction and venous obstruction in the post-thrombotic syndrome. *Thromb Res.* 2009;123(Suppl 4):S62–5. doi: 10.1016/S0049-3848(09)70146-X.
  35. Comerota A.J., Grewal N., Martinez J.T., Chen J.T., Disalle R., Andrews L., Sepanski D., Assi Z. Post-thrombotic morbidity correlates with residual thrombus following catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2012;55(3):768–73. doi: 10.1016/j.jvs.2011.10.032.
  36. Kahn S.R., Comerota A.J., Cushman M., Evans N.S., Ginsberg J.S., Goldenberg N.A., Gupta D.K., Prandoni P., Vedantham S., Walsh M.E., Weitz J.I., American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. The post-thrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;130(18):1636–61. doi: 10.1161/CIR.0000000000000130.
  37. Rabinovich A., Cohen J.M., Cushman M., Wells P.S., Rodger M.A., Kovacs M.J., Anderson D.R., Tagalakakis V., Lazo-Langner A., Solymoss S., Miron M.J., Yeo E., Smith R., Schulman S., Kassis J., Kearon C., Chagnon I., Wong T., Demers C., Hanmiah R., Kaatz S., Selby R., Rathbun S., Desmarais S., Opatrny L., Ortel T.L., Ginsberg J.S., Kahn S.R. Inflammation markers and their trajectories after deep venous thrombosis in relation to risk of post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2015;13(3):398–408. doi: 10.1111/jth.12814.
  38. Kahn S.R. The post-thrombotic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):413–8. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.413.
  39. Goldenberg N.A., Durham J.D., Knapp-Clevenger R., Manco-Johnson M.J. A thrombolytic regimen for high-risk deep venous thrombosis may substantially reduce the risk of post-thrombotic syndrome in children. *Blood.* 2007;110(1):45–53. doi: 10.1182/blood-2006-12-061234.
  40. Goldenberg N.A., Pounder E., Knapp-Clevenger R., Manco-Johnson M.J. Validation of upper extremity post-thrombotic syndrome outcome measurement in children. *J Pediatr.* 2010;157 (5):852–5. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.07.003.
  41. Goldenberg N.A., Donadini M.P., Kahn S.R., Crowther M., Kenet G., Nowak-Göttl U., Manco-Johnson M.J. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. *Haematologica.* 2010;95(11):1952–9. doi: 10.3324/haematol.2010.026989.
  42. Kahn S.R. Measurement properties of the Villalta scale to define and classify the severity of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2009;7(5):884–8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03339.x.
  43. Raffini L., Davenport J., Bevilacqua L., Iosifescu S. Comparison of 3 post-thrombotic syndrome assessment scales demonstrates significant variability in children and adolescents with deep vein thrombosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37(8):611–5. doi: 10.1097/MPH.0000000000000399.

Статья поступила в редакцию: 25.01.2022. Принята в печать: 02.02.2022.

Article was received by the editorial staff: 25.01.2022. Accepted for publication: 02.02.2022.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2022-9-1-52-59>

## Фиброзная гамартома младенцев редкой локализации, клинические случаи

И.М. Каганцов, А.А. Сухоцкая, А.А. Щербаков, М.Г. Витовщик, О.М. Воробьева, П.А. Рязанов, Ю.В. Диникина, Т.М. Первунина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контактные данные: Илья Маркович Каганцов [ilkagan@rambler.ru](mailto:ilkagan@rambler.ru)

Фиброзная гамартома младенцев (ФГМ) является редкой опухолью, составляющей менее 2 % опухолей мягких тканей, возникающих на первом году жизни ребенка. Опухоль возникает из подкожной клетчатки и наиболее часто обнаруживается в подмышечной впадине, затем в плечевой, паховой областях и грудной стенке. Характерным микроскопическим видом ФГМ является наличие 3 типов тканей в различных пропорциях: четко очерченные пучки плотной волокнистой соединительной ткани, примитивной мезенхимы (организованной в гнездах, концентрических завитках или полосах) и промежуточной зрелой жировой ткани. Хирургическое удаление является основным методом выбора лечения при данной патологии. Мы сообщаем о 2 случаях редкого расположения ФГМ, локализующихся в ягодичной области и области задней верхней трети бедра. При этом в одном наблюдении поражение затрагивало только подкожно-жировую клетчатку, а во втором отмечался распространенный инвазивный процесс в мышцах. Несмотря на доброкачественный характер опухоли, распространение ее характеризуется инвазивным ростом (не имеет капсулы и четкой границы с окружающими тканями), что может вызвать трудности у хирургов при первичной операции в определении границ удаления ФГМ. Считаем целесообразным использовать для этого экспресс-биопсию во время оперативного вмешательства.

**Ключевые слова:** фиброзная гамартома младенцев, дети, оперативное лечение

**Для цитирования:** Каганцов И.М., Сухоцкая А.А., Щербаков А.А., Витовщик М.Г., Воробьева О.М., Рязанов П.А., Диникина Ю.В., Первунина Т.М. Фиброзная гамартома младенцев редкой локализации, клинические случаи. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(1):52–9.

### Информация об авторах

И.М. Каганцов: д.м.н., доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией хирургии врожденной и наследственной патологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: [ilkagan@rambler.ru](mailto:ilkagan@rambler.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3957-1615>, SPIN-код: 7936-8722, AuthorID: 333925

А.А. Сухоцкая: к.м.н., доцент, заведующая отделением детской хирургии пороков развития НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: [sukhotskaya\\_aa@almazovcentre.ru](mailto:sukhotskaya_aa@almazovcentre.ru); <https://orcid.org/0000-0002-8734-2227>, SPIN-код: 6863-7436, AuthorID: 647729

А.А. Щербаков: врач-детский хирург отделения детской хирургии пороков развития НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: [tt31@mail.ru](mailto:tt31@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-8734-2227>

М.Г. Витовщик: врач-детский хирург отделения детской хирургии пороков развития НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: [mg@vitovshchik.ru](mailto:mg@vitovshchik.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7795-8108>, SPIN-код: 2992-1533

О.М. Воробьева: к.м.н., врач-патологоанатом, старший научный сотрудник РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиала НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: [olgarasp@yandex.ru](mailto:olgarasp@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1349-7349>; SPIN-код: 3327-7617, AuthorID: 1018053

П.А. Рязанов: врач-патологоанатом НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: [ryazanov\\_pa@almazovcentre.ru](mailto:ryazanov_pa@almazovcentre.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3684-8612>

Ю.В. Диникина: к.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией детской нейроиммуноонкологии 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](mailto:dinikinayulia@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-код: 1776-6462, AuthorID: 808399

Т.М. Первунина: д.м.н., директор Института педиатрии и перинатологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: [ptm.pervunina@yandex.ru](mailto:ptm.pervunina@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7514-2260>, SPIN-код: 3288-4986, AuthorID: 406134

### Вклад авторов

И.М. Каганцов: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, составление резюме, научное редактирование статьи

А.А. Сухоцкая: разработка дизайна статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи

А.А. Щербаков, М.Г. Витовщик, О.М. Воробьева, П.А. Рязанов, Ю.В. Диникина: получение данных для анализа, анализ полученных данных

Т.М. Первунина: анализ научного материала, анализ полученных данных, научное редактирование статьи

### Fibrous hamartoma of infancy of rare localization, clinical cases

*I.M. Kagantsov, A.A. Sukhotskaya, A.A. Shcherbakov, M.G. Vitovshchik, O.M. Vorobyeva, P.A. Ryazanov, Yu.V. Dinikina, T.M. Pervunina*

*Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia*

*Fibrous hamartoma of infancy (FHI) is a rare tumor, accounting for less than 2% of soft tissue tumors occurring in the first year of life. The tumor arises from the subcutaneous tissue and is most often found in the armpit, then in the shoulder, groin and chest wall. The characteristic microscopic appearance of FHI is the presence of three tissue types in varying proportions: well-defined bundles of dense fibrous connective tissue, primitive mesenchyme (organized in nests, concentric whorls, or bands), and intermediate mature adipose tissue. Surgical removal is the main choice of treatment for this pathology. We report 2 cases of rare FHI localized in the gluteal region and the region of the posterior upper third of the thigh. At the same time, in one observation, the lesion affected only the subcutaneous fat, and in the second, a widespread invasive process in the muscles was noted.*

Despite the benign nature of the tumor, its spread is characterized by invasive growth (it does not have a capsule and a clear border with the surrounding tissues), which can cause difficulties for surgeons during the primary operation in determining the boundaries of FHI removal. For this purpose, we consider it expedient to use an express biopsy during surgery.

**Key words:** fibrous hamartoma of infancy, children, surgical treatment

**For citation:** Kagantsov I.M., Sukhotskaya A.A., Shcherbakov A.A., Vitovshchik M.G., Vorobyeva O.M., Ryazanov P.A., Dinikina Yu.V., Pervunina T.M. Fibrous hamartoma of infancy of rare localization, clinical cases. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(1):52–9.

#### Information about the authors

I.M. Kagantsov: Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Research Laboratory for Surgery of Congenital and Hereditary Pathology at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: ilkagan@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3957-1615>, SPIN-code: 7936-8722, AuthorID: 333925

A.A. Sukhotskaya: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery for Developmental Defects at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: sukhotskaya\_aa@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8734-2227>, SPIN-code: 6863-7436, AuthorID: 647729

A.A. Shcherbakov: Pediatric Surgeon Department of Pediatric Surgery for Developmental Defects at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: tt31@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8734-2227>

M.G. Vitovshchik: Pediatric Surgeon Department of Pediatric Surgery for Developmental Defects at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: mg@vitovshchik.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7795-8108>, SPIN-code: 2992-1533

O.M. Vorobyeva: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist, Senior Researcher at the Russian Research Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov — Branch of the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: olgarasp@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1349-7349>, SPIN-code: 3327-7617, AuthorID: 1018053

P.A. Ryazantsev: Pathologist of the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: ryazanov\_pa@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3684-8612>

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, AuthorID: 808399

T.M. Pervunina: Dr. of Sci. (Med.), Director of the Institute of Pediatrics and Perinatology at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: ptm.pervunina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7514-2260>, SPIN-code: 3288-4986, AuthorID: 406134

#### Authors' contributions

I.M. Kagantsov: review of publications on the topic of the article, getting data for analysis, analysis of the data obtained, writing the text of the article, composing a resume, scientific edition of the article

A.A. Sukhotskaya: article design development, getting data for analysis, analysis of the data obtained, writing the text of the article

A.A. Shcherbakov, M.G. Vitovshchik, O.M. Vorobyeva, P.A. Ryazanov, Yu.V. Dinikina: getting data for analysis, analysis of the data obtained

T.M. Pervunina: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, scientific edition of the article

**Информированное согласие.** Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

**Informed consent.** There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

**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

Фиброзная гамартома младенцев (ФГМ) является редкой опухолью, составляющей менее 2 % опухолей мягких тканей, возникающих на первом году жизни, и примерно 5 % фибропролиферативных опухолей у детей [1, 2]. Первоначально ФГМ, описанная R.D. Reye в 1956 г. как «подкожная фиброматозная опухоль младенчества», представляла собой редкое, своеобразное новообразование мягких тканей младенцев и детей раннего возраста, демонстрировавшее характерную трехфазную морфологию с необычной примесью мягких фибробластных пучков, зрелой жировой ткани и узелков примитивной миксоидной мезенхимы [1]. R.D. Reye считал их представлением реактивного феномена, демонстрирующего постепенное и упорядоченное созревание ткани до взрослой фиброзной [1]. В 1965 г. F.M. Enzinger, сообщив о своем опыте 30 подобных случаев, по сути, опроверг мнение R.D. Reye и предложил термин «фиброзная гамартома младенцев», отмечая, что клинические проявления у детей раннего возраста, отсутствие предшествующих травм и однородный вид опухолей больше соответствовали гамартоматозному процессу, а не репаративному [2].

ФГМ — поражение доброкачественное, обнаруживается в основном у мальчиков младше 2 лет и проявляется при рождении. Опухоль возникает из подкожной клетчатки и наиболее часто выявляется в подмышечной впадине, затем в плечевой, паховой областях и грудной стенке [2–4]. Мы сообщаем о 2 случаях редкого расположения ФГМ, локализующихся в ягодичной области и области задней верхней трети бедра. При этом в одном наблюдении поражение затрагивало только подкожно-жировую клетчатку, а во втором отмечался распространенный инвазивный процесс в мышцах.

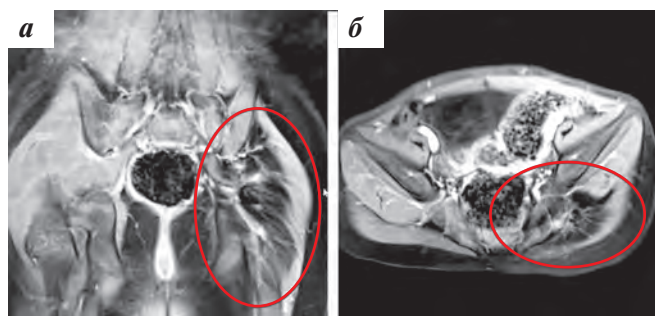
## Материалы и методы

### Клинический случай № 1

В отделение детской хирургии пороков развития НМИЦ им. В.А. Алмазова в мае 2021 г. поступила девочка в возрасте 2 лет 8 месяцев с жалобами на объемное образование левой ягодичной области с выраженным болевым синдромом. Из анамнеза известно, что примерно с полутора лет у ребенка появились боли, асимметрия, уплотнение в области верхней половины левой ягодичи, хромота. Лечилась по месту жительства с предполо-



жизельными диагнозами: миозит большой ягодичной мышцы слева, миопатия — без эффекта. Последние полгода в связи с выраженным болевым синдромом ребенок не сидит, плохо спит, постоянно принимает неспецифические противовоспалительные препараты. В августе 2020 г. по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлены инфильтративные изменения в пределах левой ягодичной мышцы. В сентябре в стационаре по месту жительства выполнена биопсия образования левой большой ягодичной мышцы, по результатам гистологического заключения поставлен диагноз ФГМ (пересмотр препаратов проводился в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева). Повторная МРТ в ноябре 2020 г. выявила отрицательную динамику в виде увеличения размеров образования: в толще ягодичных мышц определяется патологическое объемное образование, распространяющееся вверх до нижних отделов крестцово-подвздошного сочленения слева. Форма образования неправильная, контур нечеткий, МР-структура неоднородная, приблизительные размеры  $35 \times 20 \times 20$  мм (рис. 1а). После внутривенного введения парамагнитного контрастного препарата отмечается его накопление образованием и неоднородное накопление внутренней мышечной тканью, вероятно, за счет отека. Образование прилежит к седалищному и верхнему ягодичному нервам и получает питание из верхней ягодичной артерии. Образование интимно прилежит к левой боковой массе крестца и к крылу левой подвздошной кости в области нижних отделов крестцово-подвздошного сочленения (рис. 1б).

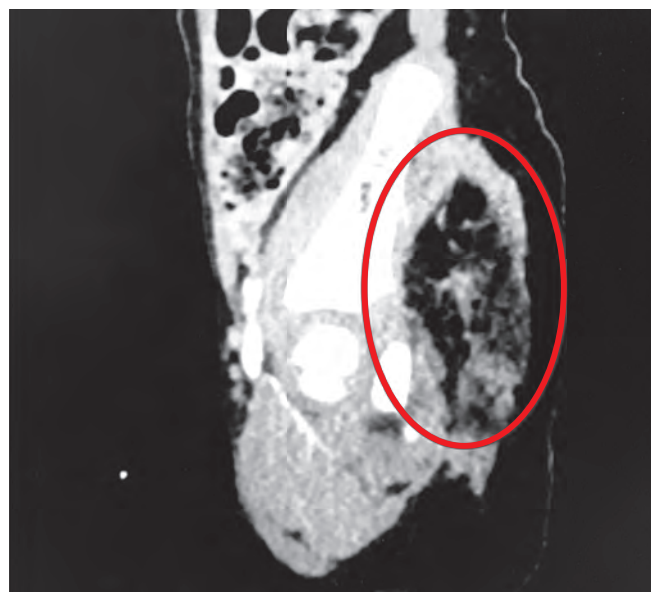


**Рис. 1. МРТ:** а — МР-картина патологического объемного образования в толще ягодичных мышц, распространяющегося вверх до нижних отделов крестцово-подвздошного сочленения слева; б — образование интимно прилежит к левой боковой массе крестца и к крылу левой подвздошной кости в области нижних отделов крестцово-подвздошного сочленения

**Fig. 1. MRI:** а — MR scan of a pathological volumetric formation in the thickness of the gluteal muscles, extending upward to the lower parts of the sacroiliac joint on the left; б — the formation is intimately attached to the left lateral mass of the sacrum and to the wing of the left ilium in the region of the lower parts of the sacroiliac joint

Девочка госпитализирована для проведения оперативного лечения — удаления образования. При осмотре пальпаторно определяется образование  $6 \times 7$  см в области верхней части левой ягодицы, плотное, болезненное, плохо смещаемое, без четких границ. На КТ пораженной области визуализирована неоднородная, выраженная жировая перестройка левых большой, средней ягодичных, левой грушевидной и внутренней запирательной

мышцы, с наличием участка плотной ткани в проекции грушевидной мышцы, с фокусом обызвествления в центральной части, границы перестройки ткани нечеткие, в структуре измененной ткани проходят ветви левых внутренних подвздошных артерий и вен (рис. 2). Осмотрена неврологом и нейрохирургом, диагностированы компрессионная нейропатия седалищного, верхнего ягодичного нерва слева, атрофия левой нижней конечности, сколиоз рефлекторно-болевого S-образный, хронический болевой синдром.



**Рис. 2. Компьютерная томография (КТ):** неоднородная, выраженная жировая перестройка левых большой и средней ягодичных, левой грушевидной и внутренней запирательной мышцы

**Fig. 2. Computed tomography:** heterogeneous, pronounced fatty restructuring of the left large and middle gluteal, left piriformis and internal obturator muscles

В мае 2021 г. проведено оперативное лечение: удаление фиброзной гамарты левой ягодицы. Положение ребенка на животе с валиком под областью таза. Выполнен дугообразный разрез с иссечением рубца после ранее осуществленной биопсии. Кожный лоскут отсепарован и отведен. Обнажена большая ягодичная мышца, в центральной ее части определяется плотное образование неправильной формы без капсулы и четких границ с окружающими тканями (мышцами). Проведена экспресс-биопсия визуально неизмененных мышц на границе с образованием — подтверждено отсутствие опухолевых клеток. Опираясь на данные проведенной экспресс-биопсии, тупым и острым путем с использованием электрокоагуляции произведена резекция образования в пределах визуально здоровых тканей: большой и средней ягодичных мышц, грушевидной мышцы, в том числе отделено от боковой поверхности крестца до крестцово-подвздошного сочленения. Седалищный нерв частично вовлечен в образование по задней поверхности, произведен невролиз. После удаления образования произведен его разрез, на котором визуально четко определяются отсутствие капсулы и здоровые ткани вокруг опухоли (рис. 3а). Контроль гемостаза. Образовавшиеся

обширные дефекты мышц (рис. 3б) уменьшены путем сближения оставшихся мышечных тканей. Послойное ушивание раны.

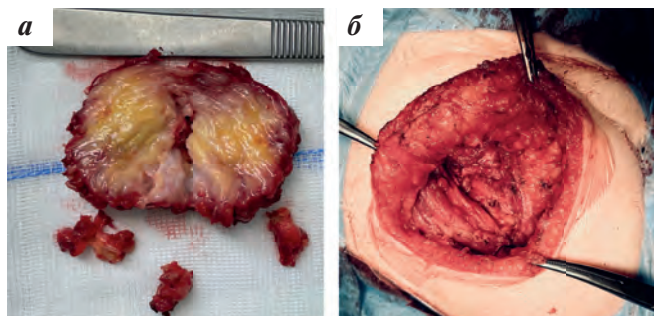


Рис. 3. а – внешний вид опухоли на разрезе после удаления; б – ложе опухоли

Fig. 3. a – appearance of the tumor on the cut after removal; б – the tumor bed

Результат гистологического исследования: трех-компонентная опухолевая ткань, в которой определяются прослойки зрелой жировой ткани, фиброзной ткани, представленной фокусами фиброза с клетками веретеновидной формы с вытянутыми ядрами. Третий компонент опухоли представлен плотноклеточными веретеновидными разнонаправленными структурными с веретеновидными ядрами с ядерным полиморфизмом, в одном из участков выявлены крупные причудливые ядра (рис. 4а). В опухоли также выявлены фокусы лимфоцитарной инфильтрации. Митотические фигуры единичные, типичные (0–1 на 10 полей зрения при увеличении  $\times 400$ ). Некрозы не выявлены. Фокусы миксоидной дегенерации выявлены в сосудах. Заключение: ФГМ.

Результаты иммуногистохимического исследования: SMA(+), CD34(+), desmin(+), S100(+) – фокальное позитивное окрашивание SOX10(–), MyoD1(–), Myogenin(–) – отрицательная реакция CD45 – в инфильтрате. Уровень пролиферативной активности по Ki-67 до 5–6 % (рис. 4б).

Течение послеоперационного периода гладкое. С 5-х суток полностью отменено обезболивание. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 11-е сутки. Девочка осмотрена через 6 и 12 мес, признаков рецидива ФГМ нет. Ребенок активен, болевого синдрома нет, может сидеть, хромота отсутствует, неврологические нарушения практически полностью нивелировались (рис. 5). На контрольной МРТ отсутствуют признаки сохранения/рецидива образования ягодичной области слева.

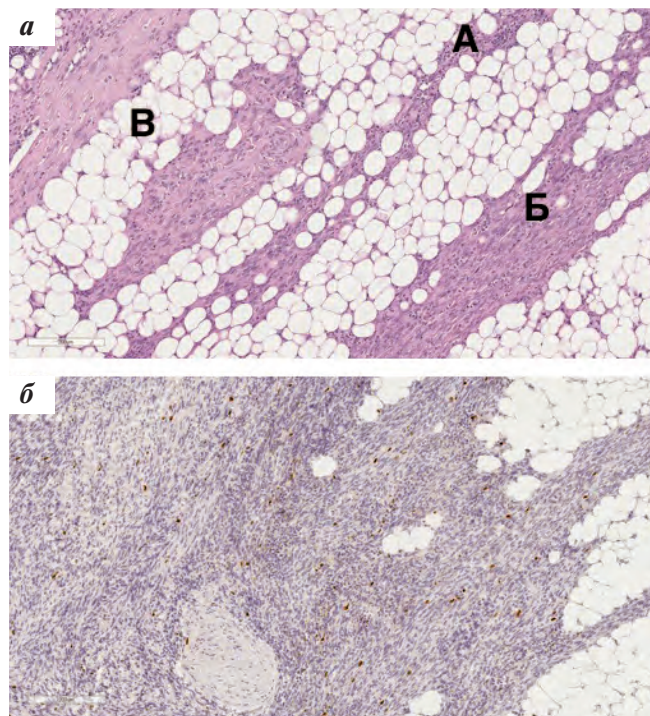


Рис. 4. а – пласты незрелого мезенхимального компонента (А), небольшой участок фиброзного компонента (Б), чередующихся с пластами зрелой жировой ткани (В), окраска гематоксилином и эозином; б – уровень пролиферативной активности опухоли по Ki-67 до 5–6 %

Fig. 4. a – layers of immature mesenchymal component (A), a small area of the fibrous component (B) alternating with layers of mature adipose tissue (B), stained with hematoxylin and eosin; б – the level of tumor proliferative activity according to Ki-67 is up to 5–6 %



Рис. 5. Внешний вид после операции

Fig. 5. Appearance after surgery



## Клинический случай № 2

В отделение детской хирургии пороков развития НМИЦ им. В.А. Алмазова в октябре 2021 г. поступил мальчик в возрасте 2 лет 5 месяцев с жалобами на объемное образование задней поверхности верхней трети правого бедра. Из анамнеза известно, что в 8 месяцев у ребенка в поликлинике по месту жительства выявлено образование, по данным проведенного ультразвукового исследования в подкожно-жировой клетчатке на глубине 3 мм от поверхности кожи подтверждено гипоехогенное неоднородное образование с нечеткими неровными контурами, размерами  $2,1 \times 0,8 \times 1,6$  см. В больнице по месту жительства в 9 месяцев проведена КТ с контрастированием, на которой выявлены множественные узловые образования подкожно-жировой клетчатки без достоверных признаков накопления контрастного препарата. Тогда же проведено удаление образования с патоморфологическим исследованием биопсийного материала: патоморфологические изменения соответствуют ФГМ (пересмотр препаратов проводился в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, диагноз подтвержден). В последующем в течение 1 года образование рецидивировало и постепенно увеличивалось в размерах. Болевого синдрома и неврологических нарушений не было. При поступлении в октябре 2021 г. в отделение детской хирургии пороков развития НМИЦ им. В.А. Алмазова: в верхней трети правого бедра по задней поверхности непосредственно под рубцом и над ним пальпируется образование размерами  $8 \times 6$  см, плотное, умеренно болезненное, незначительно смещаемое, без четких границ (рис. 6). Выполнена МРТ: в подкожно-жировой клетчатке задней поверхности верхней трети правого бедра визуализируются структурные изменения, более соответствующие фиброзным, протяженностью до 38 мм (рис. 7а). В области интереса патологических участков ограничения диффузии не отмечается. Также отмечаются отечные изменения в подкожно-жировой клетчатке медиальнее фиброзных изменений, протяженностью до 27 мм (рис. 7б). Седалищный нерв, а также артерия и вена седалищного нерва с обеих сторон без признаков патологических изменений.



Рис. 6. Внешний вид опухоли до операции

Fig. 6. Appearance of the tumor before surgery

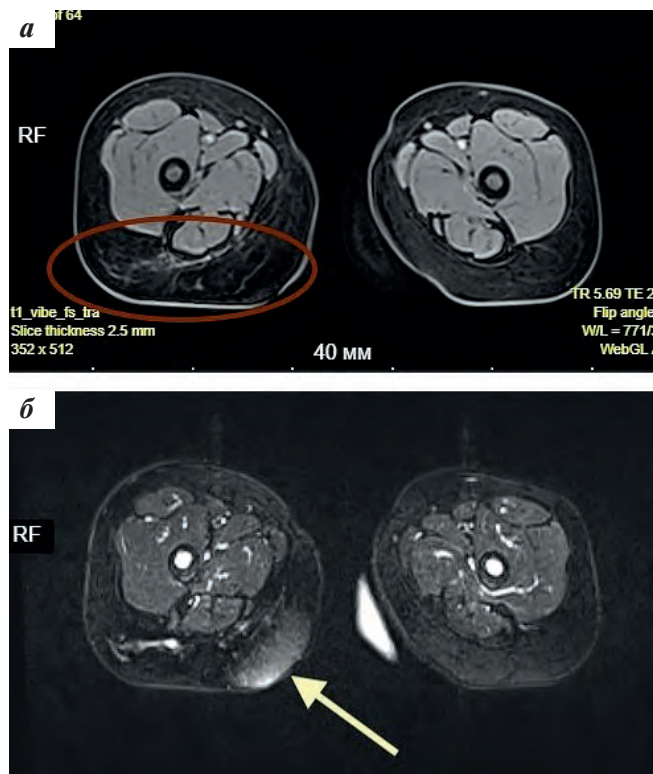


Рис. 7. МРТ: а — в подкожно-жировой клетчатке задней поверхности верхней трети правого бедра визуализируются фиброзные изменения; б — отечные изменения в подкожно-жировой клетчатке

Fig. 7. MRI: а — fibrous changes are visualized in the subcutaneous fat of the posterior surface of the upper third of the right thigh; б — edematous changes in the subcutaneous fat

В октябре 2021 г. выполнено оперативное лечение: положение ребенка на животе. Выполнен разрез по подъягодичной складке с иссечением старого послеоперационного рубца (рис. 8). Образование размерами  $8 \times 6 \times 5$  см представлено крупнобугристой опухолью, не имеющей капсулы и четких границ, сочетающей в себе как компоненты фиброзной стромы, так и жировой ткани, интимно спаяно с дермой в области старого рубца (рис. 9а). Послойно тупым и острым путем с использованием электрокоагуляции образование выделено из подкожно-жировой клетчатки в пределах здоровых тканей (подкожно-жировая клетчатка обычной структуры и плотности по периферии, подлежащая неизменная мышечная ткань кпереди) (рис. 9б). Выполнено срочное гистологическое исследование визуальное здоровых тканей вокруг образования: в краях резекции образования патологической ткани не выявлено. Послойное ушивание раны с частичным иссечением кожи, непосредственно спаянной с образованием, и оставлением в подкожной клетчатке латексного выпускника.

Результат окончательного гистологического исследования: материал представлен зрелой жировой клетчаткой с разрастанием фиброколлагенозной ткани, состоящей из веретеновидных клеток (рис. 10). Определяются единичные узлы мезенхимы. Некрозы, фигуры митозов не выявлены. Кожа нормального гистологического строения. Заключение: ФГМ.

Течение раннего послеоперационного периода гладкое. С 3-х суток полностью отменено обезболивание. После-





Рис. 8. Внешний вид опухоли и старого послеоперационного рубца до операции

Fig. 8. Appearance of the tumor and the old postoperative scar before surgery

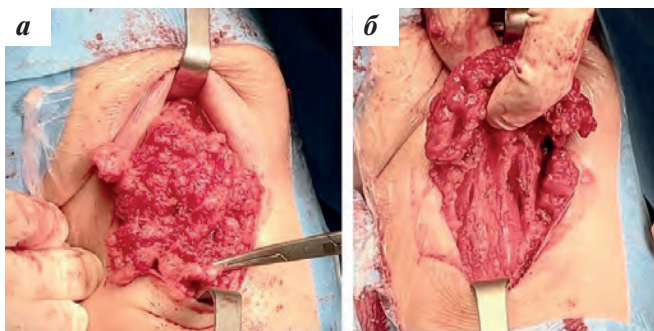


Рис. 9. а – вид образования во время операции; б – ложе опухоли во время операции

Fig. 9. а – appearance of the tumor during surgery; б – tumor bed during surgery

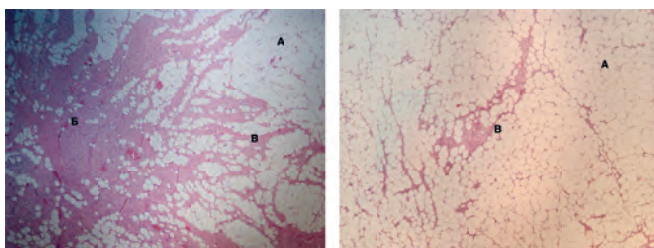


Рис. 10. Участки зрелой жировой клетчатки (А) с разрастанием фиброколлагенозной ткани (Б), состоящей из веретеновидных клеток, единичные узлы мезенхимы (В)

Figure 10. Areas of mature adipose tissue (A) with proliferation of fibrocollagenous tissue (B) consisting of spindle cells, single nodes of mesenchyme (B)

операционная рана заживала первичным натяжением. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии на 6-е сутки после операции.

На 10-е сутки после операции мать ребенка стала отмечать увеличение в размерах правой нижней конечности в области оперативного вмешательства (рис. 11а). На 13-е сутки в связи с гипертермией ребенок госпитализирован в детский хирургический стационар по месту жительства, где была вскрыта и дренирована инфицированная серома послеоперационной области, получал ежедневные перевязки, антибактериальную терапию, физиолечение. Мальчик был выписан с клиническим выздоровлением. В настоящий момент (6 мес после операции) состояние ребенка удовлетворительное, находится под амбулаторным наблюдением детского хирурга. Рецидива образования не отмечается (рис. 11б).

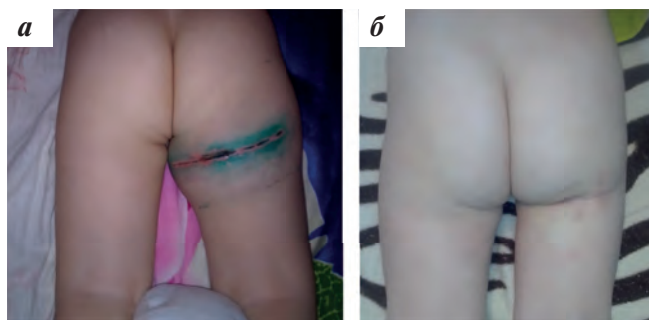


Рис. 11. а – внешний вид задней поверхности бедра во время воспалительного процесса; б – отдаленный результат

Fig. 11. а – appearance of the back of the thigh during the inflammatory process; б – long-term result

### Обсуждение

ФГМ представляет собой безболезненное образование, которое выявляется на первых годах жизни ребенка [4]. По данным ряда авторов, ФГМ имеет тенденцию к быстрому начальному росту, при этом если ее не лечить, то она перестает расти к 5 годам без последующего регресса [2, 5, 6]. Размеры ФГМ могут достигать значительных размеров, но чаще сообщается об опухолях, не превышающих 8 см в наибольшем размере и представленных единственным очагом [6].

ФГМ макроскопически представляет собой массу желтоватого цвета с бледно-белыми волокнистыми полосами мягких тканей без четко определяемых границ [7]. Характерным и достаточно подробно описанным микроскопическим видом ФГМ является наличие 3 типов тканей в различных пропорциях: четко очерченные пучки плотной волокнистой соединительной ткани, примитивной мезенхимы (организованной в гнездах, концентрических завитках или полосах) и промежуточной зрелой жировой ткани [8]. В 2 представленных нами клинических случаях гистологические исследования выявили именно такие изменения в удаленных тканях.

В недавнем ретроспективном исследовании 17 случаев ФГМ иммуногистохимия показала, что волокнистая соединительная ткань была положительной на SMA и актин, зрелая жировая ткань была

положительной на белок S-100, а недифференцированная мезенхимальная ткань была положительной на CD34 и частично положительна на актин и SMA. Опухоли были отрицательными по десмину, NSE, Bcl-2,  $\beta$ -катенину и Ki-67 [3]. Проведенная нами иммуногистохимия у пациента из клинического случая № 1, подтверждает полученные данные с тем лишь отличием, что опухоль была положительной по десмину. G. Yu et al. считают, что определенные ими гистологические характеристики ФГМ позволят отличить ее от подобных инвазивных опухолей, включая детский фиброматоз, кальцифицирующую апоневротическую фиброму, фиброзную жировую опухоль и эмбриональную рабдомиосаркому [3].

Три различных типа тканей, наблюдаемых при гистологическом исследовании, влияют на внешний вид ФГМ при МРТ. J.D. Stensby et al. считают, что перемежающиеся жировые компоненты легко распознаются на T1-взвешенных изображениях, а области центральной гиперинтенсивной T1, изоинтенсивной STIR и гипоинтенсивной ткани, а также меньшие области периферической гипоинтенсивной T1, гиперинтенсивной STIR, усиливающей ткани характеризуют смеси мезенхимальных и фиброзных компонентов. Хотя в выводах авторы пишут, что в конечном итоге диагноз ФГМ ставится после хирургического удаления, а возможность предположить диагноз на основе характеристик изображения добавляет ценность, позволяя клиницистам убедить семью в доброкачественности опухоли, и предотвращает агрессивную и потенциально обезображивающую широкую резекцию [9]. Y. Ji et al. при анализе 132 публикаций в PubMed нашли подробное описание КТ и МРТ в 14 случаях, к которым добавили свои 2 наблюдения. Авторы отмечают, что на МРТ ФГМ можно классифицировать как сбалансированный или несбалансированный тип, в котором наличие параллельного или вихревого появления может быть характерным и полезным для дифференциации его от других поверхностных образований. Однако небольшое количество случаев ограничивает на данный момент обсуждение радиологических признаков ФГМ, поэтому необходимо дальнейшее накопление опыта [10]. В наших наблюдениях диагноз был установлен по данным биопсии в первом случае и по гистологическому исследованию удаленной ранее опухоли во втором, и предоперационное и ретроспективное изучение МРТ рассматривалось в большей степени для выявления границ образования, чтобы определиться с объемом необходимой резекции. Однако, на наш взгляд, ожидания от МРТ-исследования не оправдались, и с границами резекции нам пришлось определяться интраоперационно с помощью экспресс-биопсии.

S. Lee et al. в ретроспективном обзоре ультразвуковых проявлений ФГМ у 13 пациентов отметили, что у всех визуализировались образования гетерогенно гиперэхогенного вида, что было ими описано как «змеевидный узор». Так как ультразвуковое обследование является первым методом исследования у детей при

образовании мягких тканей, то, безусловно, данные признаки могут быть полезны при стартовом документировании ультразвуковых характеристик поражения [11].

Хирургическое удаление ФГМ является методом выбора лечения при данной патологии. При этом основной проблемой во время операции является определение границ резекции. Использование интраоперационной биопсии рекомендуется для обеспечения отрицательного края резекции опухоли в целях предотвращения рецидивов [12], которые наблюдаются в 12–16 % случаев без признаков метастазирования [8]. Мы использовали интраоперационную биопсию у обоих пациентов, при этом в первом случае мы получили ответ об отрицательном крае резекции, но при просмотре в крае, прилежавшем непосредственно к седалищному нерву, были выявлены атипичные клетки. Во втором наблюдении данные интраоперационной и окончательной биопсии совпали и края резекции были отрицательными. Тем не менее мы подчеркиваем необходимость тщательного дальнейшего наблюдения за пациентами с ФГМ в отдаленном послеоперационном периоде по причине сохраняющихся рисков возникновения рецидива заболевания даже при удалении опухоли в пределах здоровых тканей.

ФГМ является достаточно скромно описанным заболеванием в литературе, в основном публикации ограничиваются представлением отдельных случаев или небольших групп пациентов, редко превышающих 1–2 десятка наблюдений [3, 13–20]. В 2017 г. опубликован мультицентровый опыт лечения 147 пациентов с ФГМ в 4 клиниках США. Согласно полученным данным, ФГМ почти в 3 раза чаще наблюдается у мальчиков. Образование выявлялось в возрасте до 2 лет у 91 % детей. Более 50 % образований локализовались в верхней половине тела. В ягодичной области ФГМ располагалась у 4 (3 %) детей, в области бедра – у 1 (1 %) [4]. Таким образом, описанные нами пациенты имели очень редко встречающуюся локализацию ФГМ. Авторы данной работы указывают на редкую встречаемость злокачественных трансформаций опухоли, которое они выявили только у 2 пациентов, что подтверждается и другими публикациями [21]. Также обращает на себя внимание незначительное количество местных рецидивов, которые наблюдались только у 2 (1 %) пациентов, что авторы объясняют стремлением всегда во время операции получить отрицательный край резекции [4].

### Заключение

ФГМ является редким доброкачественным образованием с характерным проявлением на первых годах жизни ребенка. Несмотря на доброкачественный характер опухоли, распространение ее характеризуется инвазивным ростом, отсутствием капсулы и четкой границы с окружающими тканями, что может вызвать трудности у хирургов в определении границ удаления ФГМ при выполнении оперативного вмешательства, это обуславливает целесообразность использования экспресс-биопсии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Reye R.D. A consideration of certain subdermal fibromatous tumours of infancy. *J Pathol Bacteriol.* 1956;72(1):149–54. doi: 10.1002/path.1700720120.
2. Enzinger F.M. Fibrous hamartoma of infancy. *Cancer.* 1965;18:241–8. doi: 10.1002/1097-0142(196502)18:2<241::aid-cnrcr2820180216>3.0.co;2-c.
3. Yu G., Wang Y., Wang G., Zhang D., Sun Y. Fibrous hamartoma of infancy: a clinical pathological analysis of seventeen cases. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(3):3374–7. PMID: 26045872.
4. Al-Ibraheemi A., Martinez A., Weiss S.W., Kozakewich H.P., Perez-Atayde A.R., Tran H., Parham D.M., Sukov W.R., Fritch K.J., Folpe A.L. Fibrous hamartoma of infancy: a clinicopathologic study of 145 cases, including 2 with sarcomatous features. *Mod Pathol.* 2017;30(4):474–85. doi: 10.1038/modpathol.2016.215.
5. Carretto E., Dall'Igna P., Alaggio R., Siracusa F., Granata C., Ferrari A., Cecchetto G. Fibrous hamartoma of infancy: an Italian multi-institutional experience. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(5):800–3. doi: 10.1016/j.jaad.2005.11.1076.
6. Efem S.E., Ekpo M.D. Clinicopathological features of untreated fibrous hamartoma of infancy. *J Clin Pathol.* 1993;46(6):522–4. doi: 10.1136/jcp.46.6.522.
7. Coffin C.M., Alaggio R. Fibroblastic and myofibroblastic tumors in children and adolescents. *Pediatr Dev Pathol.* 2012;15(1 Suppl):127–80. doi: 10.2350/10-12-0944-PB.1.
8. Dickey G.E., Sotelo-Avila C. Fibrous hamartoma of infancy: current review. *Pediatr Dev Pathol.* 1999;2(3):236–43. doi: 10.1007/s100249900119.
9. Stensby J.D., Conces M.R., Nacey N.C. Benign fibrous hamartoma of infancy: a case of MR imaging paralleling histologic findings. *Skeletal Radiol.* 2014;43(11):1639–43. doi: 10.1007/s00256-014-1940-4.
10. Ji Y., Hu P., Zhang C., Yan Q., Cheng H., Han M., Huang Z., Wang X., Li H., Han Y. Fibrous hamartoma of infancy: radiologic features and literature review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;3;20(1):356. doi: 10.1186/s12891-019-2743-5.
11. Lee S., Choi Y.H., Cheon J.E., Kim M.J., Lee M.J., Koh M.J. Ultrasonographic features of fibrous hamartoma of infancy. *Skeletal Radiol.* 2014;43(5):649–53. doi: 10.1007/s00256-014-1838-1.
12. Imaji R., Goto T., Takahashi Y., Akiyama T., Yamadori I. A case of recurrent and synchronous fibrous hamartoma of infancy. *Pediatr Surg Int.* 2005;21(2):119–20. doi: 10.1007/s00383-004-1357-6.
13. Yano S., Hida K., Nagashima K., Iwasaki Y. Spinal fibrous hamartoma of infancy: case report. *Neurosurgery.* 2004;55(3):712. doi: 10.1227/01.neu.0000134614.73236.a4.
14. Arioni C., Bellini C., Oddone M., Risso F.M., Scopesi F., Nozza P., Serra G., Tomà P. Congenital fibrous hamartoma of the knee. *Pediatr Radiol.* 2006;36(5):453–5. doi: 10.1007/s00247-006-0126-1.
15. You M.H., Shin D.H., Choi J.S., Kim B.S., Kim Y., Kim J. The First Reported Case of Fibrous Hamartoma of Infancy with Hyperhidrosis and Hypertrichosis in Korea. *J Korean Med Sci.* 2018;33(9):e66. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e66.
16. Stepančec H., Kokot Z., Keretić D., Radiković S., Grgurović D. Fibrous Hamartoma of Infancy in the Scrotum. *European J Pediatr Surg Rep.* 2019;7(1):e100–3. doi: 10.1055/s-0039-1697924.
17. Wang S., Ma Q., Ying H., Jiao Q., Yang D., Zhang B., Zhao L. Giant fibrous hamartoma of infancy: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(11):e19489. doi: 10.1097/MD.00000000000019489.
18. Miroux-Catarino A., Claro C., Viana I. Giant fibrous hamartoma of infancy: pitfall of CD34 positive dermal mesenchymal tumor. *Dermatol Online J.* 2018;24(6):13030/qt160398hv. PMID: 30142714.
19. Sehgal M., Anand S., Dhua A.K., Yadav D.K., Arava S., Barwad A. Rare Paratesticular Masses in Children. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2021;26(2):117–9. doi: 10.4103/jiaps.JIAPS\_182\_19.
20. Agrawal L., Bansal R., Singh J., Sharma S. Fibrous hamartoma of infancy in an unusual location – a case report. *Gulf J Oncolog.* 2010;(8):52–4. PMID: 20601341.
21. Шароев Т.А., Сухарев А.В., Иванова Н.М., Климчук О.В., Рошин В.Ю. Инфантильная фибросаркома мягких тканей бедра у ребенка 3 месяцев. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2014;4(2):81–6. [Sharoev T.A., Sukharev A.V., Ivanova N.M., Klimchuk O.V., Roschin V.Yu. Infantile soft tissue fibrosarcoma of the femur in a 3-month old child. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii.* = Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care. 2014;4(2):81–6. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 04.02.2022. Принята в печать: 10.03.2022.

Article was received by the editorial staff: 04.02.2022. Accepted for publication: 10.03.2022.



<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2022-9-1-60-66>

## Применение протонной лучевой терапии у пациента с меланотической нейроэктодермальной опухолью младенцев переднего родничка: описание клинического случая

Н.Д. Фасеева<sup>1</sup>, Н.И. Мартынова<sup>1</sup>, М.Д. Максимов<sup>1</sup>, К.Ф. Бойко<sup>1</sup>, Н.А. Воробьев<sup>1-3</sup>, Н.А. Березина<sup>1</sup>, Н.А. Плахотина<sup>1</sup>, Д.А. Решиков<sup>4</sup>, И.Г. Васильев<sup>4</sup>, Р.Б. Май<sup>4</sup>, М.А. Титова<sup>5</sup>, О.Г. Желудкова<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина; Россия, 194354, Санкт-Петербург, ул. Есенина, 1, корп. 3;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени академика И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

<sup>4</sup>Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

<sup>6</sup>ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38

**Контактные данные:** Наталья Дмитриевна Фасеева [faseeva@mail.ru](mailto:faseeva@mail.ru)

Меланотическая нейроэктодермальная опухоль (МНЭО) младенцев — редкое доброкачественное новообразование, выявляемое преимущественно у детей первого года жизни. Стандартная терапия заключается в радикальном хирургическом удалении опухоли. В настоящее время актуальным является лечение пациентов с рецидивирующими и нерезектабельными формами болезни. Количество публикаций с использованием полихимиотерапии и лучевой терапии крайне ограничено. В статье представлено описание клинического случая возникновения МНЭО в области переднего родничка с рецидивирующим течением. В качестве альтернативного метода лечения была выбрана протонная лучевая терапия.

**Ключевые слова:** меланотическая нейроэктодермальная опухоль младенцев, протонная лучевая терапия, дети

**Для цитирования:** Фасеева Н.Д., Мартынова Н.И., Максимов М.Д., Бойко К.Ф., Воробьев Н.А., Березина Н.А., Плахотина Н.А., Решиков Д.А., Васильев И.Г., Май Р.Б., Титова М.А., Желудкова О.Г. Применение протонной лучевой терапии у пациента с меланотической нейроэктодермальной опухолью младенцев переднего родничка: описание клинического случая. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(1):60–6.

### Информация об авторах

Н.Д. Фасеева: к.м.н., врач-детский онколог отделения детской онкологии ООО «ЛДЦ МИБС», e-mail: [nfaseeva@mail.ru](mailto:nfaseeva@mail.ru); <https://www.orcid.org/0000-0002-2196-9270>

Н.И. Мартынова: врач-радиотерапевт Клиники радиохимиотерапии, стереотаксической радиотерапии и общей онкологии ООО «ЛДЦ МИБС», e-mail: [martynova@ldc.ru](mailto:martynova@ldc.ru); <https://www.orcid.org/0000-0002-1679-5173>

М.Д. Максимов: врач-стажер ООО «ЛДЦ МИБС», e-mail: [maksimov@ldc.ru](mailto:maksimov@ldc.ru); <https://www.orcid.org/0000-0002-6827-6965>

К.Ф. Бойко: врач-детский онколог, заведующий отделением детской онкологии ООО «ЛДЦ МИБС», e-mail: [boiko@ldc.ru](mailto:boiko@ldc.ru); <https://www.orcid.org/0000-0003-3293-0061>

Н.А. Воробьев: к.м.н., врач-радиотерапевт, заведующий отделением протонной лучевой терапии ООО «ЛДЦ МИБС», доцент кафедры онкологии СПбГУ, доцент кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, e-mail: [vorobyov@ldc.ru](mailto:vorobyov@ldc.ru); <https://www.orcid.org/0000-0002-6998-5771>

Н.А. Березина: к.м.н., врач-рентгенолог, главный врач ООО «ЛДЦ МИБС», e-mail: [berezina@ldc.ru](mailto:berezina@ldc.ru); <https://orcid.org/0000-0001-9772-4387>

Н.А. Плахотина: к.м.н., врач-рентгенолог ООО «ЛДЦ МИБС», e-mail: [plahotina@ldc.ru](mailto:plahotina@ldc.ru); <https://www.orcid.org/0000-0001-9131-7924>

Д.А. Решиков: врач-нейрохирург РДКБ РНИМУ им. Н.Н. Пирогова, e-mail: [reshchikovdm@gmail.com](mailto:reshchikovdm@gmail.com); <https://www.orcid.org/0000-0001-8146-5501>

И.Г. Васильев: врач-нейрохирург РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.Н. Пирогова, e-mail: [igo1731@yandex.ru](mailto:igo1731@yandex.ru); <https://www.orcid.org/0000-0003-4443-0179>

Р.Б. Май: врач-нейрохирург РДКБ РНИМУ им. Н.Н. Пирогова, e-mail: [doctor.ronimai@gmail.com](mailto:doctor.ronimai@gmail.com); <https://www.orcid.org/0000-0002-1376-390X>

М.А. Титова: врач-ординатор СПбГПМУ, e-mail: [titova@ldc.ru](mailto:titova@ldc.ru); <https://www.orcid.org/0000-0003-0451-9291>

О.Г. Желудкова: д.м.н., профессор, эксперт ВАК по детской нейроонкологии; врач-детский онколог ООО «ЛДЦ МИБС» и НПЦ СМПД им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗГМ, e-mail: [zheludkova@ldc.ru](mailto:zheludkova@ldc.ru); <https://www.orcid.org/0000-0002-8607-3635>

### Вклад авторов

Н.Д. Фасеева: выбор тематики публикации, разработка дизайна статьи, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, составление резюме

Н.И. Мартынова: предоставление данных о лучевом этапе лечения

М.Д. Максимов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы

К.Ф. Бойко: предоставление катamnестических данных пациента, анализ научного материала

Н.А. Воробьев: предоставление данных о лучевом этапе лечения, литературное редактирование

Н.А. Березина: предоставление данных лучевых исследований и их описание

Н.А. Плахотина: предоставление данных лучевых исследований и их описание

Д.А. Решиков, И.Г. Васильев, Р.Б. Май: проведение хирургического этапа лечения

М.А. Титова: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы

О.Г. Желудкова: разработка дизайна статьи, литературное редактирование

## The use of proton radiation therapy in a patient with melanotic neuroectodermal tumor of infants of the anterior fontanel: description of a clinical case

N.D. Faseeva<sup>1</sup>, N.I. Martynova<sup>1</sup>, M.D. Maksimov<sup>1</sup>, K.F. Boyko<sup>1</sup>, N.A. Vorobyev<sup>1-3</sup>, N.A. Berezina<sup>1</sup>, N.A. Plakhotina<sup>1</sup>, D.A. Reshchikov<sup>4</sup>, I.G. Vasiliev<sup>4</sup>, R.B. Mai<sup>4</sup>, M.A. Titova<sup>5</sup>, O.G. Zheludkova<sup>4,6</sup>

<sup>1</sup>Diagnostic and Treatment Center of International Institution for Biological Systems named after Sergey Berezin; Bldg. 3, 1 Yesenin St., Saint-Petersburg, 194354, Russia; <sup>2</sup>Saint-Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Emb., Saint-Petersburg, 199034, Russia;

<sup>3</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia; <sup>4</sup>Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia; <sup>5</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint-Petersburg, 194100, Russia; <sup>6</sup>Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Moscow Healthcare Department; 38 Aviatorov St., Moscow, 119620, Russia

Melanotic neuroectodermal tumor (MNET) of infants is a rare benign neoplasm detected mainly in children of the first year of life. Standard therapy consists of radical surgical removal of the tumor. Currently, the treatment of patients with recurrent and unresectable forms of the disease is relevant. The number of publications using polychemotherapy and radiation therapy is extremely limited. This article describes a clinical case of the occurrence of MNET in the anterior fontanel with a recurrent course. Proton radiation therapy was chosen as an alternative treatment method.

**Key words:** melanotic neuroectodermal tumor of infants, proton radiation therapy, children

**For citation:** Faseeva N.D., Martynova N.I., Maksimov M.D., Boyko K.F., Vorobyev N.A., Berezina N.A., Plakhotina N.A., Reshchikov D.A., Vasiliev I.G., Mai R.B., Titova M.A., Zheludkova O.G. Application of proton radiation therapy in a patient with melanotic neuroectodermal tumor of infants of the anterior fontanel: description of a clinical case. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(1):60–6.

### Information about the authors

N.D. Faseeva: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology, DTC IIBS named after S. Berezin, e-mail: nfaseeva@mail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-2196-9270>

N.I. Martynov: Radiation Therapist Clinics Radiosurgery, Stereotactic Radiotherapy and General Oncology, DTC IIBS named after S. Berezin, e-mail: martynova@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-1679-5173>

M.D. Maksimov: Trainee-doctor, DTC IIBS named after S. Berezin, e-mail: maksimov@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-6827-6965>

K.F. Boyko: Pediatric Oncologist, Head of the Department of Pediatric Oncology DTC IIBS named after S. Berezin, e-mail: boiko@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0003-3293-0061>

N.A. Vorobyev: Cand. of Sci. (Med.), Radiation Therapist, Head of the Department Proton Radiotherapy DTC IIBS named after S. Berezin, Assistant Professor Department of Oncology at Saint-Petersburg State University, Assistant Professor Department of Oncology at North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, e-mail: vorobyov@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-6998-5771>

N.A. Berezina: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist Head Doctor of DTC IIBS named after S. Berezin, e-mail: berezina@ldc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9772-4387>

N.A. Plakhotina: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist DTC IIBS named after S. Berezin, e-mail: plakhotina@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0001-9131-7924>

D.A. Reshchikov: Neurosurgeon at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: doctor.ronimai@gmail.com; <https://www.orcid.org/0000-0002-1376-390X>

I.G. Vasiliev: Neurosurgeon at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: igo1731@yandex.ru; <https://www.orcid.org/0000-0003-4443-0179>

R.B. Mai: Neurosurgeon at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: doctor.ronimai@gmail.com, <https://www.orcid.org/0000-0002-1376-390X>

M.A. Titova: Resident of Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: titova@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0003-0451-9291>

O.G. Zheludkova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Expert of the Higher Attestation Commission on Pediatric Neuro-Oncology, Pediatric Oncologist DTC IIBS named after S. Berezin and Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Moscow Healthcare Department, e-mail: zheludkova@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-8607-3635>

### Authors' contributions

N.D. Faseeva: choosing the subject of publication, article design development, writing the text of the article, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, composing a resume

N.I. Martynova: providing data on the radiation stage of treatment

M.D. Maksimov: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of the list of references

K.F. Boyko: provision of patient's catamnestic data, analysis of scientific material

N.A. Vorobyov: providing data on the radiation stage of treatment, literary editing

N.A. Berezina: provision of radiation research data and their description

N.A. Plakhotina: provision of radiation research data and their description

D.A. Reshchikov, I.G. Vasiliev, R.B. Mai: carrying out the surgical stage of treatment

M.A. Titova: review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references.

O.G. Zheludkova: article design development, literary editing

**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

Меланотическая нейроэктодермальная опухоль (МНЭО) младенцев представляет собой редкое доброкачественное новообразование, исходящее из нервного гребня. В мировой литературе описано около 500 случаев МНЭО [1]. Встречается преимущественно

у детей первого года жизни, возрастной пик заболевания — 5 месяцев [2]. У 7 % больных могут определяться отдаленные метастазы [3]. Наиболее часто МНЭО располагается в области головы и шеи, реже — в центральной нервной системе (ЦНС), мягких тканях, костях, половых органах [4]. Хирургическое лечение является

методом выбора. Для пациентов с нерезектабельной и рецидивирующей формами заболевания стандартных терапевтических подходов в настоящее время не разработано [5]. В ряде публикаций описаны случаи использования полихимиотерапии и лучевой терапии (ЛТ), однако их эффективность до конца не изучена [4].

### Клинический случай

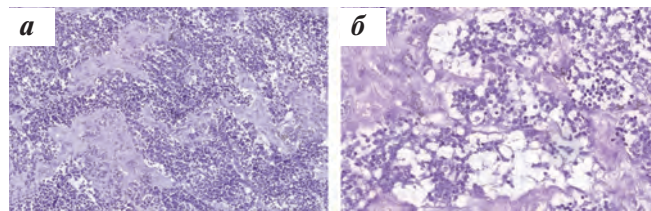
**Ребенок Л., 2020 г. р.,** болен с возраста 7 месяцев, когда родители заметили новообразование в области переднего родничка, которое постепенно увеличивалось в размерах. По месту жительства при рентгенографии костей черепа, ультразвуковом исследовании выявлено аваскулярное мягкотканное новообразование в области переднего родничка без периостальной реакции, деструктивных и травматических изменений. Для дообследования и лечения ребенок направлен в отделение нейрохирургии РДКБ ФГАОВ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

При поступлении в профильное отделение при осмотре в области переднего родничка визуализировалось округлое новообразование размерами до  $4,0 \times 3,0$  см, плотнотканной консистенции, возвышающееся на 2 см и не смещаемое относительно костей, безболезненное при пальпации. Неврологический статус ребенка без отклонений.

По результатам компьютерной томографии (КТ) головного мозга с внутривенным контрастированием в мягких тканях в области переднего родничка определялось мягкотканное новообразование (40 НУ) овоидной формы размерами  $36 \times 22 \times 36$  мм, однородной структуры, с четкими контурами. Опухоль вызывала деструкцию и спикюловидную периостальную реакцию лобной и теменных костей, пролабировала интракраниально, смещая сагиттальный венозный синус и, вероятно, врастая в твердую мозговую оболочку. На постконтрастных изображениях отмечалось неоднородное повышение плотности новообразования и определялись интранодулярные сосуды и зоны некроза (рис. 1).

Первым этапом выполнено удаление новообразования мягких тканей свода черепа. Опухоль удалена в пределах здоровых тканей, контрольная КТ головного мозга в раннем послеоперационном периоде не проводилась. Макро-

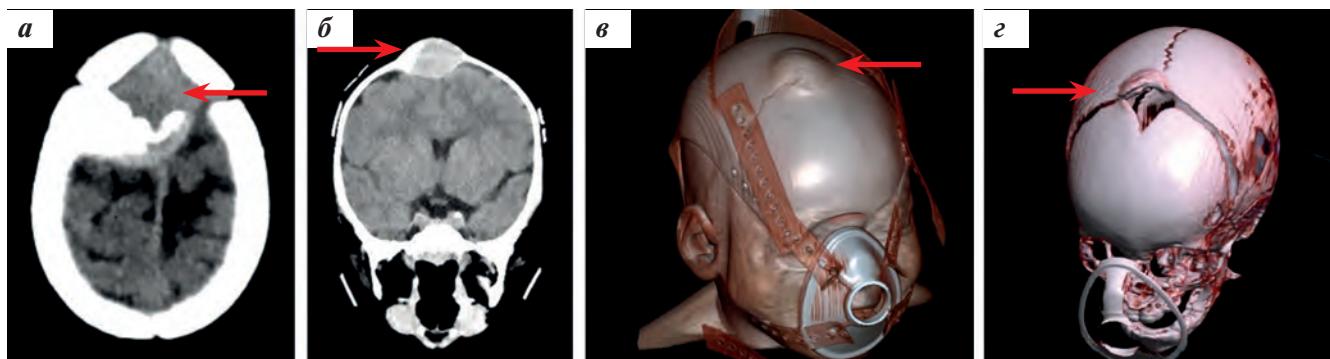
скопически новообразование имело эллипсоидную форму, серовато-желтого цвета, размерами  $4,8 \times 5 \times 2$  см, на срезе солидная, плотная, неоднородная ткань. Микроскопически среди костной и соединительной ткани определялся солидный рост опухоли, состоящей из 2 компонентов — мелкоклеточного и эпителиоидного. Мелкоклеточный компонент представлен гнездами из мелких и среднего размера неопластических клеток с относительно гиперхромными ядрами. Митотическая активность низкая, насчитывается до 2–3 митозов на 10 полей зрения при увеличении микроскопа  $\times 400$ , патологические формы не обнаруживаются. Второй компонент был представлен группами крупных клеток с эпителиоидной морфологией. Ядра округлой и овоидной формы, в цитоплазме определяются мелкие гранулы коричневого пигмента (рис. 2). Проведено иммуногистохимическое исследование: клетки мелкоклеточного компонента экспрессируют NSE, крупноклеточного компонента — PanCK (AE1/AE3 & PCK26), HMB45 и Vimentin. Реакции к Melan A, S100, ChromograninA, CD3, CD20, CD99, FLI-1, Desmin, Myogenin, CD1a, Langerin достоверно не получено (рис. 3).



**Рис. 2.** Гистологическое строение опухоли. Имеются 2 компонента: мелкоклеточный и эпителиоидный — последний с небольшим содержанием рыжего пигмента. Окраска гематоксилином и эозином: а —  $\times 140$ , б —  $\times 290$

**Fig. 2.** Histological structure of the tumor. There are two components: small-cell and epithelioid — the latter with a small content of red pigment. Stained with hematoxylin and eosin: а —  $\times 140$ , б —  $\times 290$

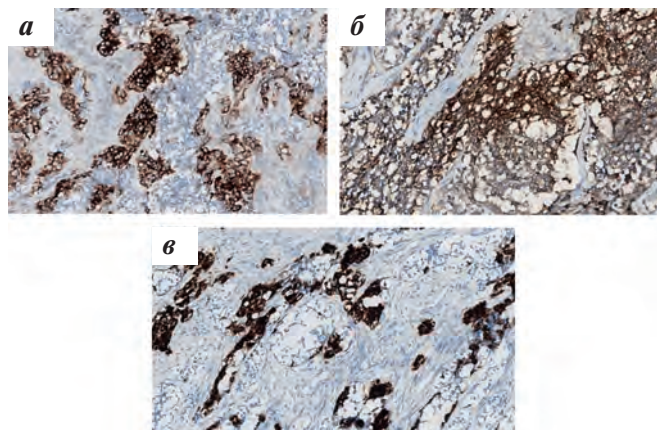
Принимая во внимание гистологический диагноз, объем оперативного вмешательства, ребенок был выписан из стационара для динамического наблюдения. Через 4 нед родители заметили в области удаленной опухоли появление припухлости. При КТ головного мозга в зоне послеоперационного костного дефекта визуализировалось образование овоидной формы с четкими контурами,



**Рис. 1.** КТ головного мозга: а — аксиальный срез, визуализируется «костное окно»; б — «мягкотканное окно», реконструкция в корональной плоскости; в, г — 3D-реконструкция

**Fig. 1.** CT scan of the brain: а — axial section, the “bone window” is visualized; б — “soft-tissue window”, reconstruction in the coronal plane; в, г — 3D reconstruction





**Рис. 3.** а — иммуногистохимическое исследование HMB45. Отмечается позитивная цитоплазматическая реакция в эпителиоидном компоненте опухоли, негатив — в мелкоклеточном. Хромоген — диаминобензидин, контр-окрашивание гематоксилином,  $\times 210$ ; б — иммуногистохимическое исследование NSE. Отмечается позитивная цитоплазматическая реакция в эпителиоидном компоненте опухоли. Хромоген — диаминобензидин, контр-окрашивание гематоксилином,  $\times 250$ ; в — иммуногистохимическое исследование CK-Pan. Отмечается позитивная цитоплазматическая реакция в эпителиоидном компоненте опухоли, негатив — в мелкоклеточном. Хромоген — диаминобензидин, контр-окрашивание гематоксилином,  $\times 170$

**Fig. 3.** а — immunohistochemical study of HMB45. There is a positive cytoplasmic reaction in the epithelioid component of the tumor, a negative in the small cell. Chromogen — diaminobenzidine, hematoxylin counter-staining,  $\times 210$ ; б — immunohistochemical study of NSE. There is a positive cytoplasmic reaction in the small cell component of the tumor. Chromogen — diaminobenzidine, hematoxylin counter-staining,  $\times 250$ ; в — immunohistochemical study of CK-Pan. There is a positive cytoplasmic reaction in the epithelioid component of the tumor, a negative in the small cell. Chromogen — diaminobenzidine, hematoxylin counter-staining,  $\times 170$

размерами  $25 \times 22 \times 12$  мм, с микрососудами в структуре. На постконтрастных изображениях определялось выраженное повышение плотности образования — местный рецидив опухоли (рис. 4).

Выполнено повторное микрохирургическое удаление объемного новообразования мягких тканей свода черепа. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании был подтвержден рецидив основного заболевания, опухоль имела аналогичное строение при сравнении с предыдущим анализом. В связи с агрессивным ростом опухоли принято решение о проведении протонной ЛТ.

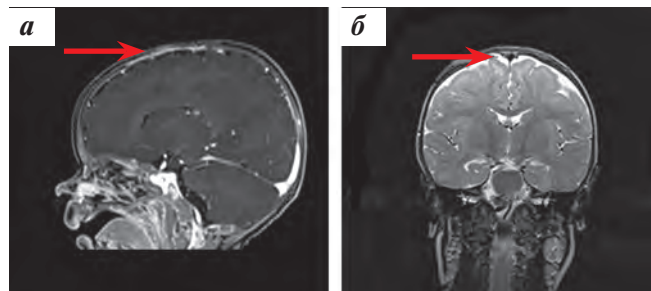
В рамках топометрии выполнена КТ, являющаяся основой дозиметрического планирования, а также магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрасти-



**Рис. 4.** КТ головного мозга: а — аксиальный срез, визуализируется «костное окно»; б — сагиттальный срез, «мягкотканое окно»; в — аксиальный срез, «костное окно» с контрастированием

**Fig. 4.** CT scan of the brain: а — axial section, “bone window” is visualized; б — sagittal section, “soft-tissue window”; в — axial section, “bone window” with contrast

рованием. Согласно КТ, МРТ головного мозга данных за остаточную ткань опухоли, вторичные изменения оболочек не получено (рис. 5).



**Рис. 5.** МРТ головного мозга, стрелка указывает на ложе удаленной опухоли: а — T1 с внутривенным контрастированием, сагиттальный срез; б — T2, фронтальный срез

**Fig. 5.** MRI of the brain, arrow points to the bed of the removed tumor: а — T1 with intravenous contrast, sagittal section; б — T2, frontal section

Протонная ЛТ проводилась с использованием методики сканирования карандашным пучком (pencil beam scanning). Клинический объем облучения (CTV1) включал ложе первичной опухоли, ложе рецидива, зону послеоперационных изменений, прилежащую к опухоли часть сагиттального синуса, а также область хирургического доступа. CTV2 — объем, на который предписывалась доза, был сформирован из CTV1 путем геометрического отступа 5 мм в окружающие ткани (вещество мозга, оболочки, мягкие ткани головы), за исключением интактной костной ткани. В системе закладывается смещение по 3 осям (для локализации «голова» максимальные смещения 3 мм), а вместе с учетом неопределенности КТ плотности возможных сценариев — 12. Формирование контуров мишени производилось с учетом данных КТ перед первым и вторым вмешательством. Проведено оконтуривание критических структур.

Расчет дозного распределения осуществлялся в системе Eclipse Varian® Version:13.7 с использованием методики робастного планирования. Методика подразумевает обеспечение устойчивого равномерного распределения дозы за счет минимизации влияния внешних факторов (особенности укладки, изменение плотности тканей в проекции поля и др.).

ЛТ была начата спустя 4 нед после 2-го оперативного вмешательства. Облучение выполняли с 3 направлений: переднезаднего и двух боковых. Курс протонной терапии проводился в режиме гиподифракционирования. Предписанная суммарная очаговая доза (СОД) на область мишени составила 30 Гр за 5 фракций (СОД экв = 54 Гр при  $\alpha/\beta = 3$ ). С учетом отсутствия определяемого объема опухоли для оценки эквивалентной дозы выбрана  $\alpha/\beta = 3$  — среднее значение для нормальных тканей и оценки поздних эффектов. Покрытие мишени составило 100 % от предписанной дозы на 97,5 % объема (рис. 6) и 99 % от предписанной дозы на 99 % объема.

За весь курс лечения средняя доза на головной мозг составила 3 Гр, при этом 75 % головного мозга получило дозу менее 1 Гр (рис. 7, 8).

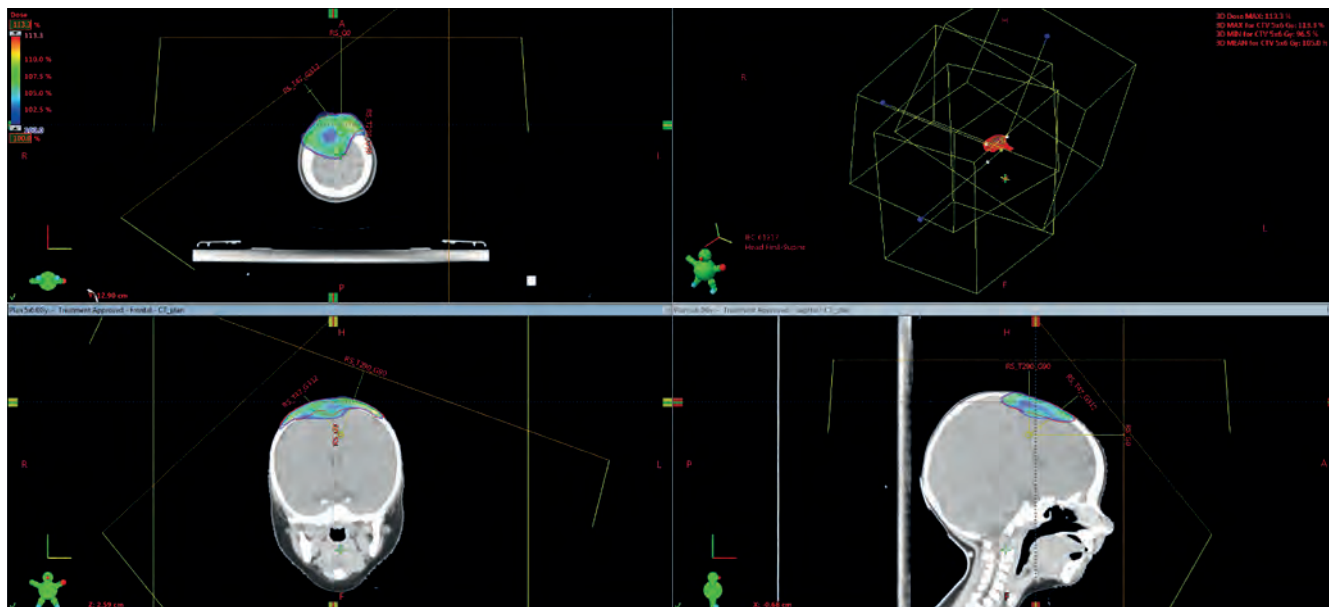


Рис. 6. Распределение 100 % предписанной дозы (30 Гр) за курс лечения. Аксиальная, корональная и сагиттальная проекции  
Fig. 6. Distribution of 100 % of the prescribed dose (30 Gy) for the course of treatment. Axial, coronal and sagittal projections

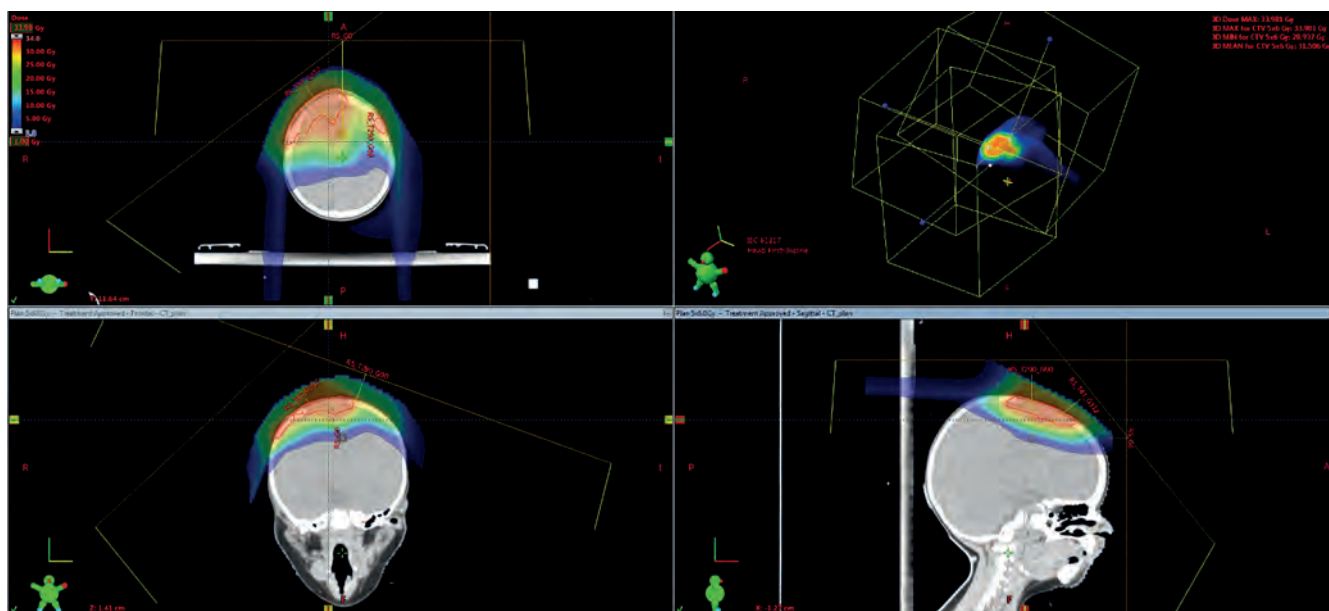


Рис. 7. Покрытие головного мозга дозой в 1 Гр за курс лечения. Аксиальная, корональная и сагиттальная проекции  
Fig. 7. Covering the brain with a dose of 1 Gy per course of treatment. Axial, coronal and sagittal projections

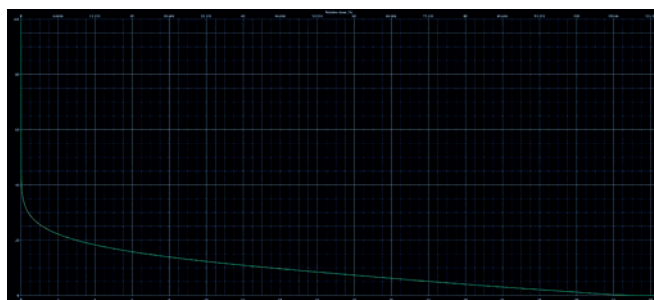


Рис. 8. Гистограмма «доза–объем» для критической структуры (головной мозг)  
Fig. 8. Dose-volume histogram for the critical structure (brain)

Точность укладки контролировали ежедневно при помощи киловольтажных снимков (kv) и КТ в коническом пучке (cone-beam-CT). Ребенок выписан через 6 дней после начала облучения в удовлетворительном состоянии с рекомендацией динамического наблюдения врача-детского онколога по месту жительства.

При контрольной МРТ головного мозга через 2 мес после завершения протонной ЛТ признаков рецидива заболевания не выявлено (рис. 9). Общий срок наблюдения за пациентом составил 5 мес.

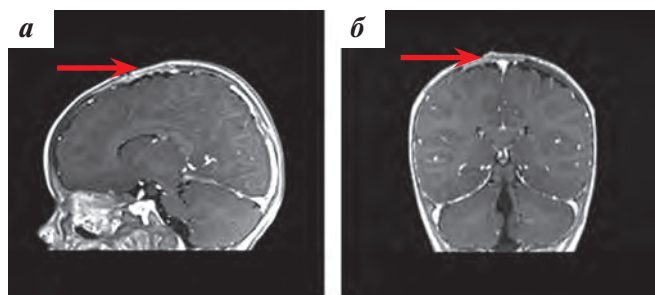


Рис. 9. МРТ головного мозга через 2 мес после окончания протонной ЛТ, стрелка указывает на ложе удаленной опухоли: а — T1 с внутривенным контрастированием, сагиттальный срез; б — T1, фронтальный срез

Fig. 9. MRI of the brain 2 months after the end of proton radiation therapy, arrow points to the bed of the removed tumor: a — T1 with intravenous contrast, sagittal section; б — T1, frontal section

### Обсуждение

Несмотря на то, что МНЭО в целом считается доброкачественной опухолью, ее биологическое поведение в настоящее время остается неопределенным. Частота рецидивов варьирует от 15 до 27 % [6], а, по некоторым данным, — до 45 % [7]. Это в первую очередь может быть связано с агрессивным локальным ростом и неполным удалением опухоли. У 7 % больных могут определяться отдаленные метастазы, как при первичной диагностике, так и в процессе лечения.

Представленное наблюдение с верификацией МНЭО в области переднего родничка и рецидивирующим течением является типичной картиной для данной нозологии. Поражение в области головы и шеи возникает более чем в 90 % случаев: верхняя челюсть — 62,2 %, кости черепа — 15 %, нижняя челюсть — 7 %, репродуктивная система — 6 %, ЦНС — 4 %, мягкие ткани конечностей — 1 % [1]. По результатам инструментального обследования у пациента также отмечались признаки МНЭО: экспансивный рост, повышение плотности новообразования после введения контрастного вещества, деструкция костной ткани с формированием периостальной реакции в виде спикул [5, 8, 9]. При гистологическом исследовании

опухоли выявлена характерная двойная популяция клеток, состоящая из крупных эпителиоидных клеток, продуцирующих меланин, и мелких примитивных клеток нейрогенной природы [10]. Экспрессия Vimentin и NSE при иммуногистохимическом исследовании также свидетельствовала о МНЭО [6, 11].

Ведущая роль в лечении МНЭО отведена хирургическому удалению. Выполнить радикальную операцию не всегда представляется возможным ввиду особенности расположения данной опухоли [5]. Для пациентов с нерезектабельной и рецидивирующей формами заболевания стандартных терапевтических подходов в настоящее время не разработано. В мировой литературе описаны примеры использования полихимиотерапии и ЛТ, однако их эффективность до конца не изучена. Режим химиотерапии основан на протоколе для лечения нейробластомы и включает такие препараты, как этопозид, винкристин, циклофосфан, доксорубин, карбоплатин [12, 13]. Учитывая отсутствие у нашего пациента признаков остаточной опухолевой ткани и отдаленного метастазирования, принято решение воздержаться от проведения полихимиотерапии в пользу ЛТ.

Особенностью данного случая является применение протонной ЛТ в режиме гиподифракционирования. Клинические наблюдения с реализацией протонной ЛТ нами в научной литературе не найдены. Выбор режима гиподифракционирования обусловлен ранним возрастом больного и требует меньших временных затрат, позволяя провести лечение в кратчайшие сроки.

### Заключение

Протонная ЛТ может быть рассмотрена в качестве терапевтического подхода у пациентов с рецидивирующей формой МНЭО, когда проведение многократных оперативных вмешательств является нецелесообразным. Однако для изучения эффективности протонной ЛТ необходимо наблюдение за большим числом пациентов.



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rachidi S., Sood A.J., Patel K.G., Nguyen S.A., Hamilton H., Neville B.W., Day T.A. Melanotic Neuroectodermal Tumor of Infancy: A Systematic Review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(10):1946–56. PMID: 25936939. doi: 10.1016/j.joms.2015.03.061.
2. Piperi E.P., Rake S.A., Tosios K.I., Vasilopoulou E.E., Rake A.P., Sandler N.A., Issacson T., Sklavounou A., Koutlas I.G. Mandibular Melanotic Neuroectodermal Tumor of Infancy Treated Conservatively With Enucleation. *J Craniofac Surg.* 2010;21(3):685–8. PMID: 20485029. doi: 10.1097/SCS.0b013e3181d7f0c5.
3. Chillal M., Menon S., Archana S., Sham M.E. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy of maxilla: Report of a case with review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2021;25(2):351–5. PMID: 34703132. doi: 10.4103/0973-029X.325239.
4. Derache A.F., Rocourt N., Delattre C., Vinchon M., Orbach D., Leblond P. Les tumeurs neuroectodermiques mélanotiques infantiles: état actuel des connaissances. *Bull Cancer.* 2014;101:626–36. PMID: 24977451. doi: 10.1684/bdc.2014.1985.
5. Сулейманова А.М., Озеров С.С., Рошин В.Ю., Грачёв Н.С., Болшаков Н.А., Друй А.Е., Терешенко Г.В., Коновалов Д.М., Сагоян Г.Б., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Варфоломеева С.Р. Меланотическая нейроэктодермальная опухоль младенцев: описание опыта НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2019;6(3):44–53. doi: 10.21682/2311-1267-2019-6-3-44-53. [Suleymanova A.M., Ozerov S.S., Roshchin V.Yu., Grachev N.S., Bolshakov N.A., Druy A.E., Tereshchenko G.V., Kononov D.M., Sagoyan G.B., Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Varfolomeeva S.R. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a description of the experience of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology and literature review. *Rossiyskiy zhurnal detskoj gematologii i onkologii.* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2019;6(3):44–53. (In Russ.)].
6. Soles B.S., Wilson A., Lucas D.R., Heider A. Melanotic Neuroectodermal Tumor of Infancy. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(11):1358–63. PMID: 30407852. doi: 10.5858/arpa.2018-0241-RA.
7. Franchi G., Sleilati F., Soupre V., Boudjemaa S., Josset P., Diner P.A., Vazquez M.P. Melanotic neuroectodermal tumour of infancy involving the orbit and maxilla: surgical management and follow-up strategy. *Br J Plast Surg.* 2002;55(6):526–9. PMID: 12479433. doi: 10.1054/bjps.2002.3910.
8. Fowler D.J., Chisholm J., Roebuck D., Newman L., Malone M., Sebire N.J. Melanotic Neuroectodermal tumor of infancy: clinical, radiological, and pathological features. *Fetal Pediatr Pathol.* 2006;25(2):59–72. PMID: 16908456. doi: 10.1080/15513810600788715.
9. Haque S., McCarville M.B., Sebire N., McHugh K. Melanotic neuroectodermal tumour of infancy: CT and MR findings. *Pediatr Radiol.* 2012;42(6):699–705. PMID: 22430481. doi: 10.1007/s00247-011-2339-1.
10. Chrcanovic B.R., Gomez R.S. Melanotic neuroectodermal tumour of infancy of the jaws: an analysis of diagnostic features and treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018;48(1):1–8. PMID: 30170777. doi: 10.1016/j.ijom.2018.08.006.
11. Manojlovic S., Virag M., Luksic I., Muller D. Melanotic neuroectodermal tumour of infancy: report of two cases and review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40(4):e103–7. PMID: 21737290. doi: 10.1016/j.jcms.2011.05.013.
12. Kumari T.P., Venugopal M., Mathews A., Kusumakumary P. Effectiveness of chemotherapy in melanotic neuroectodermal tumor of infancy. *Pediatr Hematol Oncol.* 2005;22(3):199–206. doi: 10.1080/08880010590921450.
13. Emmerling M.R., York T.A., Caccamese J.F. Melanotic Neuroectodermal Tumor of Infancy: Case Report and Review of Management. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019;77(2):315–20. doi: 10.1016/j.joms.2018.09.033.

Статья поступила в редакцию: 09.02.2022. Принята в печать: 09.03.2022.

Article was received by the editorial staff: 09.02.2022. Accepted for publication: 09.03.2022.



*Общие усилия во благо детей!*  
**НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ и ОНКОЛОГОВ**

ОГРН 1107799012837, ИНН 7718001317, КПП 771801001

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

Телефон: +7-964-584-62-41

Электронный адрес: [info@nodgo.org](mailto:info@nodgo.org)

## **Резолюция пациентской секции II объединенного Конгресса НОДГО и РОДО**

27 ноября 2021 г. благодаря плодотворному сотрудничеству организаций родителей детей со злокачественными новообразованиями и РОО Национальное общество детских гематологов и онкологов (НОДГО) с редакцией Первого медицинского канала в рамках II объединенного Конгресса НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2021» в гибридном формате состоялся круглый стол «Пациентоориентированность в детской онкологии: сверим часы?».

Во время круглого стола обсуждались основные аспекты пациентоориентированности: понятие, основные цели и задачи пациентоориентированности медицинских организаций. Были также освещены имеющиеся проблемы, связанные с проведением национальных исследований пациентского (и родительского) опыта в сфере детской онкологии с помощью международного валидированного опросника родителей, детей и медперсонала. Обсуждалась необходимость разработки проекта детского канцер-регистра по нозологиям и внедрения его в России.

***На основании обсуждения участники круглого стола решили:***

1. Внести определение пациентоориентированного подхода для детской онкологии в России: «Пациентоориентированный подход - это предоставление лечения и ухода, которые уважают и отвечают индивидуальным предпочтениям, нуждам и ценностям пациента и его семьи и тем самым способствует тому, что пациент и его семья и их ценности направляют все клинические решения».
2. Отметить необходимость проведения национального исследования пациентского (и родительского) опыта в сфере детской онкологии с помощью международного валидированного опросника родителей, детей и медперсонала.
3. Отметить важность внедрения в России детского канцер-регистра по нозологиям.

Резолюция принята единогласно.

## 12 февраля свой юбилей отметил Александр Григорьевич Румянцев

Александр Григорьевич Румянцев родился 12 февраля 1947 г. В 1971 г. окончил с отличием педиатрический факультет 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова (с 1991 г. — Российский государственный медицинский университет (РГМУ), с 2011 г. — Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова). В течение последующих лет А.Г. Румянцев в стенах 2-го МОЛГМИ прошел путь от клинического ординатора, ассистента, доцента, профессора педиатрии до заведующего кафедрой поликлинической педиатрии, которую он организовал в 1987 г.



За время работы во 2-м МОЛГМИ А.Г. Румянцев проявил себя высококвалифицированным специалистом — педиатром, гематологом/иммунологом, детским онкологом, ученым и педагогом высшей медицинской школы. Талантливый педагог, автор и соавтор учебных программ и клинических рекомендаций по детским болезням, поликлинической педиатрии, детской гематологии/онкологии, иммунологии/аллергологии, трансфузионной медицине, научный редактор базовых руководств, учебников и учебных пособий по педиатрии, детской гематологии и иммунологии А.Г. Румянцев в 1987 г. отмечен Почетной грамо-

той Министерства высшего и среднего образования СССР. С 1992 г. и по 2004 г. он возглавлял Центральную методическую комиссию по педиатрическому образованию Минздрава России.

Организованная А.Г. Румянцевым в 1987 г. кафедра поликлинической педиатрии РГМУ — ведущая кафедра России по организации преподавания общей педиатрии, неотложной догоспитальной помощи, школьной и подростковой медицины студентам и врачам-педиатрам первичного звена здравоохранения. Основное научное направление кафедры — разработка критериев оценки состояния здоровья детей и подростков, наблюдение за развитием и состоянием детей, лечение и профилактика детских инфекций на дому, диспансеризация детей и подростков в организованных коллективах и профилактика детской инвалидности, междисциплинарные взаимодействия педиатров, психологов и педагогов в организации охраны здоровья детей и подростков, семейная и социальная педиатрия. В 1991 г. на кафедре впервые в стране был организован курс детской гематологии/онкологии факультета усовершенствования врачей (ФУВ) для подготовки и сертификации профильных специалистов-педиатров в области гематологии и онкологии и определены фундаментальные и прикладные программы подготовки специалистов в области иммунологии и разработки клеточных технологий в педиатрии.

В рамках работы кафедры поликлинической педиатрии под руководством А.Г. Румянцева в 1992 г. на базе школы № 109 ЮЗАО г. Москвы (директор — академик РАО Е.А. Ямбург) организован научно-исследовательский медико-психолого-педагогический центр «Диагностика, адаптация, развитие» (ДАР) им. Л.С. Выготского Министерства образования РФ. Идеологией работы Центра была разработка новых педологических технологий обучения и воспитания здорового ребенка. Сотрудниками кафедры и центра ДАР (заведующий — профессор В.Н. Касаткин) в 1992—1995 гг. подготовлены технологические руководства для школьных медицинских сестер, врачей дошкольно-школьных отделений детских поликлиник, педагогов и психологов по здоровьесберегающим технологиям в школе, в 1993 г. в ЮЗАО г. Москвы организована первая в СССР специализированная поликлиника для подростков, где получили развитие ювенильное акушерство/гинекология и андрология, в 2004 г. — Центр неуспешности школьников Департамента образования г. Москвы, в 1995 г. создан комплекс социально-педагогической реабилитации детей и подростков, а в 2000 г. — Московский центр аутизма и кафедра лечебной физкультуры и реабилитации Московского института открытого образования Департамента образования г. Москвы (заведующая — профессор С.С. Чечельницкая).

В 2004 г. кафедра поликлинической педиатрии была разделена на 4 кафедры, 3 из которых возглавили



ученики А.Г. Румянцева: кафедру поликлинической и неотложной педиатрии (заведующий — заслуженный врач РФ, профессор Б.М. Блохин), кафедру факультетской педиатрии Московского факультета (заведующий — профессор А.П. Продеус), кафедру поликлинической педиатрии и функциональной диагностики Московского факультета (заведующая — заслуженный врач РФ, профессор О.А. Майорова), кафедру педиатрии и подростковой медицины ФУВ (заведующий — профессор Д.Д. Панков).

Курс гематологии/онкологии ФУВ был реорганизован в кафедру клинической гематологии, онкологии и иммунопатологии с курсом поликлинической и социальной педиатрии ФУВ РГМУ (заведующий — профессор А.Г. Румянцев). В течение 2004–2010 гг. кафедра гематологии, онкологии и иммунопатологии ФУВ возглавила организацию службы детской и подростковой гематологии/онкологии в стране. Основными научными направлениями кафедры была организация кооперированных исследований в лечении гемобластозов и опухолей головного мозга у детей, гемобластозов у подростков и молодых взрослых. В 2010 г. кафедра ФУВ реорганизована в кафедру онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета РГМУ, которую возглавил ученик А.Г. Румянцева — член-корр. РАН, профессор С.А. Румянцев.

Как исследователь А.Г. Румянцев известен своими работами в области детской гематологии и иммунологии, медицинской экологии, интенсивной и амбулаторной педиатрии, подростковой медицины и организации здравоохранения, клинической иммунологии, физиологии и патофизиологии крови, регуляции кроветворения и иммунного ответа, патогенеза и лечения наследственных и приобретенных заболеваний крови у детей, интенсивной полихимиотерапии и иммунотерапии лейкозов, трансфузиологии и биологии развития ребенка. К наиболее значимым исследованиям могут быть отнесены: разработка методов диагностики и лечения болезней крови у детей, функциональных методов оценки клеток крови и костного мозга в норме и патологии, разработка и внедрение в практику адъювантных методов иммунотерапии лейкемии и рака мочевого пузыря, исследования по механизмам адъювантной иммунотерапии и регуляции противоопухолевого иммунитета идиотипическими антителами, иммунотерапии эндотоксического шока, исследования по программной полихимиотерапии и сопроводительному лечению миелодисплазий, аплазий кроветворения, лейкемий, злокачественных лимфом, гистиоцитозов и опухолей головного мозга у детей, разработка патогенетических методов лечения гнойно-воспалительных заболеваний, краш-синдрома, цитостатической болезни и аплазий кроветворения у детей клиническо-гематологические и молекулярно-генетические исследования экологических катастроф в Киришах (Россия), Черновцах (Украина) и последствий аварии на Чернобыльской АЭС (Брянская, Гомельская, Могилевская, Житомир-

ская и Киевская области СССР). Под его руководством выполнены фундаментальные исследования по механизму действия инкорпорированных радионуклидов на организм ребенка в результате аварии на Чернобыльской АЭС, представленные от имени РФ в МАГАТЭ.

А.Г. Румянцев является автором (соавтором) оригинальных научных концепций механизма адъювантного ответа при химиоиммунотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей, биохимического ограничения (толерантности) иммунного ответа при адъювантной иммунотерапии пациентов с онкологическими заболеваниями. Им проведены фундаментальные и прикладные исследования в области патогенеза, диагностики и лечения анемий и болезней перегрузки железом, депрессий кроветворения и гемобластозов, организована служба детской гематологии/онкологии в России, впервые в России созданы кооперированные группы проспективных центров исследований по изучению эффективности лечения острых лейкозов, злокачественных лимфом и опухолей мозга у детей, результатом многолетней работы которых явилось создание оригинальных протоколов лечения детей с острым лимфобластным лейкозом, получивших международное признание.

Впервые в России созданы молекулярные чипы для диагностики лейкозов, банки пуповинных клеток-предшественников в г. Москве и г. Самаре для неродственных трансплантаций в педиатрии. А.Г. Румянцев — автор руководств по клинической детской трансфузиологии и трансплантации гемопоэтических клеток у детей, им и его сотрудниками налажены диагностика и мониторинг онкологических заболеваний с помощью молекулярных зондов циркулирующих нуклеиновых кислот и их продуктов в сыворотке крови. Под руководством А.Г. Румянцева впервые в России выполнены трансплантации стволовых пуповинных клеток детям с первичными иммунодефицитами, гематологическими и онкологическими заболеваниями и организованы системные исследования генетики первичных иммунодефицитов, материнского и детского микрохимеризма.

В течение последних лет А.Г. Румянцев и его сотрудники активно разрабатывают новые методы трансплантации гемопоэтических клеток-предшественников костного мозга, периферической и пуповинной крови при иммунодефицитах, генетических, гематологических и онкологических заболеваниях у детей и подростков, клеточных продуктов для иммунотерапии рака, междисциплинарной реабилитации детей, выздоровевших от рака. Создана медико-социальная служба и реализована программа школьного образования для детей с онкологическими заболеваниями, налажена международная деятельность в области детской онкологии в рамках ВОЗ и ЮНИСЕФ.

А.Г. Румянцев — активный организатор медицинской науки и практики. В течение многих лет он возглавлял в РГМУ научные программы ГКНТ СССР

по лейкозам человека и животных, и программы НИР по ликвидации последствий Чернобыльской аварии, был членом Научных советов АМН и Минздрава СССР и РФ по педиатрии, гематологии и онкологии. С 1989 г. по настоящее время — председатель секции гематологов Московского общества детских врачей. Является участником ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (1986–1987 гг.), организатором программы НИР «Дети Чернобыля» в СССР (1990–1991 гг.) и России (1991–1995 гг.). С 1994 г. по 1997 г. был заместителем Председателя правления, с 1998 г. по настоящее время является членом правления Союза педиатров России. В течение 15 лет (с 1998 по 2013 г.) А.Г. Румянцев являлся главным педиатром Департамента здравоохранения г. Москвы. В течение 42 лет (с 1978 по 2021 г.) А.Г. Румянцев — главный внештатный детский специалист гематолог-онколог Минздрава России, в течение 4 лет (1987–1991 гг.) одновременно был главным внештатным специалистом гематологом Минздрава СССР, с 2018 г. — вице-президент Национальной медицинской палаты РФ.

В 2021 г. Правительством России назначен председателем экспертного фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями «Круг добра».

В 1991 г. А.Г. Румянцев организовал и возглавил новый научно-исследовательский институт Минздрава России — Институт детской гематологии (с 2005 г. — Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, с 2011 г. — Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, с 2016 г. — Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России), который стал головным учреждением в РФ по разработке программ диагностики и лечения гематологических и онкологических заболеваний у детей и подростков, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, клинической иммунологии, трансфузионной и генной терапии. В составе Центра работают Институт гематологии, иммунологии и клеточных технологий (директор — член-корр. РАН, профессор А.А. Масчан), Институт онкологии, радиологии и ядерной медицины (директор — профессор А.И. Карачунский), Лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле» (директор — к.м.н. А.Ф. Карелин), Институт молекулярной и экспериментальной медицины (директор — д.м.н. М.А. Масчан).

В 2018 г. А.Г. Румянцев избран президентом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Генеральным директором Центра назначена ученица А.Г. Румянцева профессор Г.А. Новичкова.

А.Г. Румянцев — автор более 1000 научных работ, в том числе 75 монографий и руководств, является членом Научного совета и руководителем научной

платформы «Онкология» Минздрава России, главным редактором журналов «Педиатрия» и «Вестник службы крови России», членом редакционных коллегий журналов «Российский педиатрический журнал», «Вопросы практической педиатрии», «Вопросы диетотерапии в педиатрии», «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии», «Гематология и трансфузиология», «Российский журнал детской гематологии и онкологии», «Школа здоровья», «Russian Journal of Immunology»; почетным президентом Национального общества детских гематологов и онкологов; вице-президентом Национальной Медицинской Палаты России, председателем Национального совета экспертов по первичным иммунодефицитам, членом Национального совета экспертов по редким заболеваниям, подготовил 75 докторов и 134 кандидата медицинских наук. Удостоен званий Лауреата премий 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова (1978, 1983, 1994, 2007 гг.), Академии медицинских наук СССР им. М.С. Маслова (1978 г.), Московского комсомола (1979 г.) за научно-исследовательские работы в области гематологии и иммунологии. Отмечен дипломом участника и серебряной медалью ВДНХ (1989 г.) за разработку диагностики и иммунотерапии болезней крови у детей, почетной медалью Университета г. Монпелье (Франция, 1990 г.). В 1994 г. за научно-педагогическую деятельность награжден орденом Дружбы народов, в 2002 г. — Почетными грамотами Государственной Думы РФ и Московской Городской Думы, в 2003 г. и 2015 г. — премией лучшим врачам России «Призвание», в 2003 г. — медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением», в 2007 г. — знаком «Отличник здравоохранения» и медалью «Ветеран труда». В 2008 г. и 2011 г. удостоен премий Правительства г. Москвы в области медицины, в 2013 г. — международной премии Клавдия Галена (Prix Callen). В 2014 г. награжден медалью Президиума Совета Судей РФ «150 лет судебной реформы в России». В 2015 г. награжден орденом «Во славу Осетии» и медалью МЧС России «За содружество во имя спасения». В 2017 г. награжден Памятными медалями академика В.И. Кулакова и И.Я. Сандульского, в 2018 г. — Орденом Восходящего солнца золотые лучи с шейной лентой (Япония), премией Правительства РФ в области науки и техники (2018 г.) за разработку, промышленное производство и масштабное внедрение отечественных рекомбинантных факторов свертывания крови VII, VIII и IX для лечения гемофилии, Памятной медалью Г.Н. Сперанского Союза педиатров России за выдающиеся заслуги в охране здоровья детей (2019 г.). Награжден орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени (2019 г.) и Премией Правительства г. Москвы в области образования (2015 г.), Благодарственными письмами Президента России (июнь 2020 г., март 2021 г.).

А.Г. Румянцев в декабре 1993 г. избран членом-корреспондентом, в ноябре 1995 г. — академиком отделения биомедицины Российской академии естественных наук. В 2004 г. избран членом-корреспондентом,

в 2011 г. — академиком Российской академии медицинских наук. В 2013 г. избран академиком Российской академии наук, в 2017 г. — членом Президиума Российской академии наук.

А.Г. Румянцев — доверенное лицо и сопредседатель избирательного штаба В.В. Путина на выборах Президента России в 2018 г., доверенное лицо С.С. Собянина на выборах Мэра г. Москвы (2018 г.),

член попечительских советов благотворительного фонда «Подари жизнь», Международного союза помощи и поддержки пациентов, экспертных профильных комиссий Правительства России, Совета Федерации и Государственной Думы по здравоохранению и социальной политике. В сентябре 2021 г. избран депутатом Государственной Думы РФ VIII созыва.

*В день Вашего 75-летия, дорогой Александр Григорьевич, Ваши ученики, коллеги, пациенты, друзья поздравляют Вас и желают Вам крепкого здоровья, новых удач и побед, чтобы были здоровы Ваши родные и близкие, а жизнь преподносит Вам только приятные сюрпризы, и всегда находились новые мечты, к осуществлению которых хотелось бы стремиться! Мы гордимся Вами, спасибо Вам за все!*



## **Обзор выступления в рамках II объединенного Конгресса НОДГО и РОДО: «Впервые в России. Клинические рекомендации по инфантильным гемангиомам»**

«Системное лечение младенческих гемангиом пропранололом — по-прежнему терапия off-label в России?» — вопрос создания первых в стране клинических рекомендаций по лечению инфантильных гемангиом (ИГ) осветила в своем докладе ведущий научный сотрудник НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России д.м.н. Татьяна Сергеевна Белишева. Выступление состоялось 26 ноября 2021 г. на II объединенном Конгрессе НОДГО и РОДО.

Проблема диагностики и терапии сосудистых новообразований у детей долгие годы остается «болевой точкой» в педиатрической практике в России. Находясь на стыке специальностей — неонатология, онкология, дерматология, педиатрия, хирургия, детская кардиология, — эта тема до недавнего времени оставалась междисциплинарной и вместе с тем профильно «ничьей». Это особенно критично, поскольку, появившись у ребенка в первый месяц жизни, сосудистые опухоли находятся в фазе пролиферации и характеризуются бурным ростом. При локализации на лице, в аногенитальной зоне, интертригинозно, при осложненном течении (изъязвление, инфицирование, кровотечение) и в отсутствие своевременной адекватной терапии ИГ могут представлять угрозу для жизни и приводить к серьезным функциональным нарушениям и косметическим дефектам. Вызывая необратимые изменения кожи, мягких тканей лица и шеи, ИГ приводят к социальной дезадаптации и снижению качества жизни маленьких пациентов и членов их семей. Кроме того, ИГ могут быть частью синдромальной патологии и сопровождаться критическими состояниями (ранний инсульт и др.). Усугубляет проблему недостаточность специальных знаний у врачей — большинство клиницистов продолжают применять термин «гемангиома» и включают в него все многообразие сосудистой патологии кожи, несмотря на принципиально разные течение, прогноз и подходы к лечению. Широко распространенные на территории нашей страны морально и технически устаревшие методы терапии, такие как криодеструкция жидким азотом, Букки-терапия, нередко приводят к неудовлетворительным функциональным и косметическим результатам и обуславливают необходимость поиска современных высокоэффективных многокомпонентных программ лечения. Отсутствие маршрутизации, регламентирующих документов — клинических рекомендаций, погружает родителей маленьких пациентов с ИГ в информационный хаос, состояние фрустрации, непонимания, кто «их врач», что приводит к выбору неадекватных методов терапии или несвоевременному началу лечения.

ИГ характеризуются доброкачественной пролиферацией эндотелиальных клеток и, согласно классификации Международного общества по изучению сосудистых аномалий (International Society for the Study of Vascular Anomalies — ISSVA) 2018 г. [1], включены в подгруппу доброкачественных сосудистых опухолей, составляя около 80 % их общего числа [2]. ИГ выявляют у 4,5–6,4 % новорожденных [2] и 10–12 % детей первого года жизни, наиболее часто среди представителей европеоидной расы [3], преимущественно в челюстно-лицевой области (до 60 % всех случаев). Развитие этих доброкачественных сосудистых образований связывают с гипоксическим стрессом во внутриутробном периоде. Факторами риска развития ИГ являются женский пол, недоношенность, семейные случаи ИГ и низкая масса тела при рождении. Известно, например, что риск младенческой гемангиомы увеличивается на 25 % на каждые 500 г снижения массы тела при рождении [4]. Гемангиомы отличаются бурным ростом в период новорожденности, который связывают с клеточной, преимущественно эндотелиальной, гиперплазией. Стадия пролиферации ИГ продолжается в среднем от 3 до 6 мес, что обуславливает рост заболеваемости среди детей в возрасте ближе к концу первого года жизни. При рождении клинические признаки сосудистой патологии, как правило, отсутствуют или представлены «знаками» будущей гемангиомы — округлыми участками белесоватого цвета, в центре которых видны точечные сосуды. Наиболее интенсивный рост гемангиомы наблюдается в течение первых 2 месяцев жизни ребенка, что является определяющим фактором при решении вопроса о сроках начала лечения. В последующем ИГ переходит в 6–9-месячную фазу стабилизации, за которой в течение 3–7 лет следует фаза спонтанной полной или частичной инволюции. В зависимости от фазы и локализации сосудистого образования тактика ведения пациента может быть консервативной или активной. Срочного вмешательства требуют ИГ, представляющие опасность для жизни, сопровождающиеся функциональными нарушениями, осложненные изъязвлениями и болезненностью, инволюционирующие с исходом в рубец. Одним из наиболее распространенных подходов к лечению ИГ является медикаментозная терапия, в первую очередь применение блокатора  $\beta$ -адренорецепторов пропранолола в форме раствора для приема внутрь. Применение лазеротерапии импульсным лазером на красителе после проведения лекарственного лечения ИГ позволяет минимизировать возможные остаточные изменения в виде поверхностных телеангиэктазий и диффузной эритемы. По показаниям остается место и для

хирургического этапа, чаще в urgentных ситуациях или для удаления остаточного объема опухоли после завершения фазы инволюции.

Как известно, «эра пропранолола» в лечении ИГ началась в 2008 г., и если не по витальной значимости, то в масштабах качества жизни одного конкретного ребенка с осложненным течением ИГ она сопоставима с открытием антибиотикотерапии! Пероральный прием раствора пропранолола показан к применению в качестве первой линии системной терапии американскими и европейскими международными рекомендациями по лечению ИГ. С 2015 г. в Российской Федерации зарегистрирован лекарственный препарат Гемангиол® («Пьер Фабр Медикамент», Франция) — единственный пероральный β-адреноблокатор, одобренный для терапии пролиферирующей ИГ у детей первого года жизни.

В 2015 г. L. Xiaohan et al. была опубликована масштабная работа: «Эффективность и безопасность перорального пропранолола в сравнении с другими методами лечения ИГ: метаанализ». Были изучены результаты 61 исследования с участием 5130 пациентов. В результате лечение ИГ пропранололом в форме раствора для приема внутрь признано более эффективным и безопасным по сравнению с другими методами лечения (КС, лазеротерапией, другими β-адреноблокаторами и хирургическим лечением). Однако, несмотря на все эти открытия, этапы и достижения диагностики, терапия ИГ в России более 10 лет остается нерегламентированной.

Лекарственный препарат Гемангиол® включен в американские и европейские международные рекомендации по лечению ИГ. Его применение показано при ИГ высокого риска по развитию жизнеугрожающих осложнений, функциональных нарушений или изъязвлений, структурных аномалий и развития необратимого косметического дефекта. В качестве первой линии системной терапии ИГ рекомендуется пероральный раствор пропранолола (Гемангиол®) в дозе 2–3 мг/кг/сут. Дозу на прием рассчитывают

с учетом веса ребенка. Рекомендованная начальная доза: 1 мг/кг/сут в 2 приема (утром и вечером по 0,5 мг/кг). Рекомендованная терапевтическая доза: 3 мг/кг/сут в 2 приема (утром и вечером по 1,5 мг/кг). Интервал между двумя приемами должен составлять не менее 9 ч. Схема титрования дозы: по 1 мг/кг/сут в течение 1-й недели, по 2 мг/кг/сут в течение 2-й недели, с 3-й недели — по 3 мг/кг/сут [5]. Лечение демонстрирует впечатляющее время ответа на терапию. Более чем у 90 % детей, получавших пропранолол, через 24 ч после начала лечения отмечается изменение цвета ИГ от интенсивно-красного до пурпурного и смягчение образования. Такие симптомы, как затрудненное дыхание/одышка в случае ИГ дыхательных путей или гемодинамические нарушения, обычно проходят в течение 48 ч. В случае расположения ИГ в области глаз произвольное открытие может наблюдаться через 7 дней [6, 7].

На основании международного и отечественного опыта системного лечения ИГ пероральным раствором пропранолола в 2021 г. впервые профессиональными ассоциациями (Российской ассоциацией детских хирургов, Национальным обществом детских гематологов и онкологов, Всероссийской общественной организацией «Ассоциация детских кардиологов России») подготовлен и направлен на согласование проект клинических рекомендаций «Гемангиома инфантильная» в Министерство здравоохранения Российской Федерации.

Легитимное медикаментозное лечение ИГ зарегистрированным в России лекарственным препаратом Гемангиол® в соответствии с утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации клиническими рекомендациями, проводимое под контролем детского кардиолога, позволит соответствовать современному уровню мировых стандартов, принципам доказательной медицины, обеспечит высокую эффективность и безопасность лечения пациента, профессиональную и личную уверенность врача.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. ISSVA classification for vascular anomalies. Approved at the 20<sup>th</sup> ISSVA Workshop, Melbourne, April 2014, last revision, May, 2018. Available online: <https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf>. Accessed on October 22, 2021.
2. Krowchuk D.P., Frieden I.J., Mancini A.J., Darrow D.H., Blei F., Greene A.K., Annam A., Baker C.N., Frommelt P.C., Hodak A., Pate B.M., Pelletier J.L., Sandrock D., Weinberg S.T., Whelan M.A., SUBCOMMITTEE ON THE MANAGEMENT OF INFANTILE HEMANGIOMAS. Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2019;143(1):e20183475. doi: 10.1542/peds.2018-3475.
3. Котлукова Н.П., Бельшева Т.С., Валиев Т.Т., Константинова Н.К., Тележникова Н.Д., Лаврова Т.Р. Междисциплинарный подход к лечению младенческих гемангиом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021;100(3):174–82. [Kotlukova N.P., Belysheva T.S., Valiev T.T., Konstantinova N.K., Telezhnikova N.D., Lavrova T.R. Interdisciplinary approach to the treatment of infant hemangioma. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2021;100(3):174–82. (In Russ.)].
4. Satterfield K.R., Chamber C.B. Current treatment and management of infantile hemangiomas. *Surv Ophthalmol*. 2019;64(5):608–18. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.02.005.
5. Инструкция по медицинскому применению препарата Гемангиол.
6. Sans V., Dumas de la Roque E., Berge J., Grenier N., Boralevi F., Mazereeuw-Hautier J., Lipsker D., Dupuis E., Ezzedine K., Vergnes P., Taïeb A., Léauté-Labrèze C. Propranolol for Severe Infantile Hemangiomas: Follow-Up Report. *Pediatrics*. 2009;124(3):e423–31. doi: 10.1542/peds.2008-3458.
7. Thoumazet F., Leaute-Labreze C., Colin J., Mortemousque B. Efficacy of systemic propranolol for severe infantile haemangioma of the orbit and eyelid: a case study of eight patients. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(3):370–4. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300047.

## Юбилей Т.В. Шаманской

3 февраля 2022 г. отметила юбилей 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, ответственный секретарь «Российского журнала детской гематологии и онкологии» к.м.н. Татьяна Викторовна Шаманская.

В 1996 г. окончила Крымский медицинский институт им. С.Г. Георгиевского по специальности «педиатрия». В 1998 г. — интернатуру в Российском государственном медицинском университете (РГМУ) по той же специальности. В 2000 г. окончила клиническую ординатуру по специальности «педиатрия» в НИИ детской гематологии Минздрава России. В 2004 г. получила первичную специализацию по специальности «детская онкология» в НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. В 2005 г. защитила кандидатскую диссер-



тацию по специальностям «педиатрия» и «онкология» на тему: «Дескриптивная эпидемиология гемобластозов у детей и подростков в Московской области». В 2013 г. прошла профессиональную переподготовку по специальности «гематология» в РГМУ.

Основной спектр научных интересов Татьяны Викторовны включает изучение нейрогенных опухолей с акцентом на клинические, биологические особенности, терапевтические подходы у пациентов с нейробластомой группы высокого риска, изучение паранеопластических процессов (синдром опсоклонус-миоклонус), катamnестическое наблюдение больных, окончивших специфическую терапию по поводу злокачественных заболеваний.

Редакция РЖДГиО от всей души поздравляет Татьяну Викторовну Шаманскую с юбилеем и желает крепкого здоровья, успехов, счастья, благополучия, реализации намеченных планов, а также новых достижений в профессии!



## **I Школа по диагностике и лечению редких опухолей у детей**

15–16 февраля 2022 г. под эгидой объединенного сообщества детских онкологов и гематологов на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России состоялась I Школа по диагностике и лечению редких опухолей у детей. Мероприятие прошло в гибридном формате. В Школе в очном формате приняли участие 45 специалистов и онлайн — 650 специалистов. На мероприятии были представ-

лены доклады международных экспертов (Польша, Италия, США), ведущих российских специалистов в области лечения редких опухолей у детей, ведущих детских онкохирургов, был проведен разбор сложных клинических случаев. Соорганизаторами Школы выступили ведущие учреждения России в области диагностики и лечения детских онкологических заболеваний.

## **Вручение премии «Лучший лектор-2021» Первого медицинского канала**

18 февраля 2022 г. состоялась церемония вручения ежегодной премии Первого медицинского канала (1med.tv) «Лучший лектор». В открытом голосовании были выбраны лучшие лекторы, доклады которых прошли на площадке 1med.tv в 2021 г. Одним из победителей премии стала лектор Школы по диагностике и лечению нейробластомы (9 онлайн-лекций

в сентябре–декабре 2021 г.) к.м.н., старший научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России М.В. Рубанская.

## **Совещание «День социальной значимости редких заболеваний»**

25 февраля 2022 г. на площадке Торгово-промышленной палаты состоялось научно-практическое совещание «День социальной значимости редких заболеваний» в преддверии Всемирного дня редких заболеваний, который традиционно отмечается 28 февраля. Одним из организаторов совещания стал депутат Государственной Думы Российской Феде-

рации академик РАН А.Г. Румянцев. Одна из сессий на совещании была посвящена нейробластоме у детей. На мероприятии состоялось вручение премии «Редкое достояние», лауреатом которой стала президент объединенного сообщества детских онкологов и гематологов д.м.н., профессор С.Р. Варфоломеева.

## **Круглый стол «Профилактика и лечение осложнений в детской онкологии и гематологии»**

5 марта 2022 г. объединенным профессиональным сообществом детских онкологов и гематологов на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России был проведен круглый стол: «Профилактика и лечение осложнений в детской онкологии и гематологии». Мероприятие прошло в гибридном формате. В нем приняли участие 340 специалистов из 34 субъектов Российской

Федерации. В рамках круглого стола были представлены доклады ведущих российских специалистов в области оптимизации лечения злокачественных новообразований у детей. Обсуждались не только инфекционные проблемы, но и иные аспекты лечения, в частности стандарты заместительной терапии, применение антиэметиков и др.

Правила для авторов составлены на основе и с учетом «Белой книги Совета научных редакторов о соблюдении принципов целостности публикаций в научных журналах, обновленная версия 2012 г.» (CSE's White Paper on Promotion Integrity in Scientific Journal Publications, 2012 Update), «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors), и «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах, декабрь 2016» (ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, December 2016).

При оформлении статей для публикации в «Российский журнал детской гематологии и онкологии» следует руководствоваться нижеследующими правилами.

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме). Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, его (их) полный адрес с указанием индекса. Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. Обязательно предоставление информации обо всех авторах на русском и английском языках: фамилия, имя, отчество полностью, контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты, занимаемые должности, ученые степени и звания, ORCID, ResearcherID, SPIN-код. При отсутствии номера ORCID его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>. Отдельно необходимо отметить автора (авторов), с которым редакция будет вести переписку. Также необходимо заполнить раздел «Вклад авторов» (разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме, научная редакция статьи, подготовка визуализации пациентов и т. д.), а также предоставить информацию о конфликте интересов и финансировании – на русском и английском языках. В разделе «Благодарности» можно указать людей, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 18 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 7 страниц; обзор литературы – не более 25 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено резюме на русском и английском языках, отражающее содержание работы; для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т. д.). Объем резюме – 1500–5000 знаков с пробелами. Количество ключевых слов должно составлять от 5 до 12.

Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях, при составлении описаний клинических случаев), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность или больной (его родители или опекуны) дал на это письменное согласие, о чем следует сообщать в тексте статьи.

4. Иллюстративный материал:

- фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;
- фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм);
- все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисовочными подписями на русском и английском (по возможности) языках. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисовочной подписи. Текст рисунка должен быть переведен на английский язык;
- все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице. Следует перевести текстовые данные таблицы на английский язык;
- ссылки на таблицы и рисунки приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках (рис. 1, табл. 1 и т. д.).

5. Единицы измерений даются в СИ. Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении.

Названия генов выделяются курсивом, названия белков пишутся обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, в который включаются только рецензируемые источники (статьи из научных журналов и монографии), упоминающиеся в тексте. Нежелательно включать в список литературы авторефераты, диссертации, учебники, учебные пособия, ГОСТы, материалы, опубликованные в различных сборниках конференций, съездов и т. д., информацию с сайтов, статистические отчеты, статьи из газет, блогов и различных сайтов. Оформляют список следующим образом:

- список ссылок приводится в порядке цитирования. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются;
- для каждого источника необходимо указать фамилии и инициалы всех авторов;
- при ссылке на статьи из журналов указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, номера страниц. Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef) или PMID (код статьи в PubMed). Проверить наличие DOI статьи можно на сайтах <https://search.crossref.org> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке;
- при ссылке на монографии указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания;
- при ссылке на данные, полученные из Интернета, указывают электронный адрес цитируемого источника, например: Детская онкология: 75 % детей выздоравливают. [Электронный ресурс]: <https://www.rakpobedim.ru/forum/blog/38/entry-19> (дата обращения 20.08.2018). [Pediatric oncology: 75 % of children recover. [Electronic resource]: <https://www.rakpobedim.ru/forum/blog/38/entry-19> (appeal date 20.08.2018). (In Russ.)];
- по правилам, учитывающим требования Web of Science и Scopus, библиографические списки входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны быть переведены на английский язык. Англоязычная часть библиографического описания ссылки размещается непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках. Например: [Korman D.B. Fundamentals of antitumor chemotherapy. M.: Prakticheskaya meditsina, 2006. 512 p. (In Russ.)] или [Osipova A.A., Semenova E.V., Morozova E.V. et al. Efficacy allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with different conditioning regimens in pediatric myelodysplastic syndrome. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2017;4(2):70–7. (In Russ.)].

• Все ссылки на литературные источники в тексте статьи печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [7]).

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60, в лекциях – не более 15.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются. Присланные материалы обратно не возвращаются.

Авторы, публикующие статьи в журнале, соглашаются на следующее:

- авторы сохраняют за собой авторские права и предоставляют журналу право первой публикации работы, которая по истечении 6 месяцев после публикации автоматически лицензируется на условиях Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале;
- авторы имеют право размещать свою работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения ее редакцией журнала, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большому количеству ссылок на данную работу (см. The Effect of Open Access).

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы на электронный адрес [info@nodgo.org](mailto:info@nodgo.org) с обязательным указанием названия журнала.

# Spectra Optia® System

## Интуитивно-понятный графический интерфейс пользователя

- Открывает доступ к требуемой информации, которая отображается на цветном сенсорном экране с высоким разрешением
- Направляет действия оператора на всех этапах процедуры
- Помогает вводить необходимую информацию о пациенте и процедуре
- Своевременно предоставляет нужную информацию, помогая повысить отдачу от проводимой процедуры
- Отображает понятно составленные предупреждающие сообщения в удобном для быстрого прочтения формате

## Интегрированная система Seal Safe для запаивания магистралей

### Готовые к использованию комплекты магистралей, предназначенные для процедур различных типов

- Установка неподвижно фиксируемой кассеты выполняется в несколько этапов
- Система контролирует соответствие установленного комплекта магистралей выбранной процедуре
- Комплект магистралей для малого объема жидкости предназначен для пациентов с небольшой массой тела
- Уменьшенные размеры комплектов для магистралей позволяют экономить пространство для хранения

## Высоко маневренная система

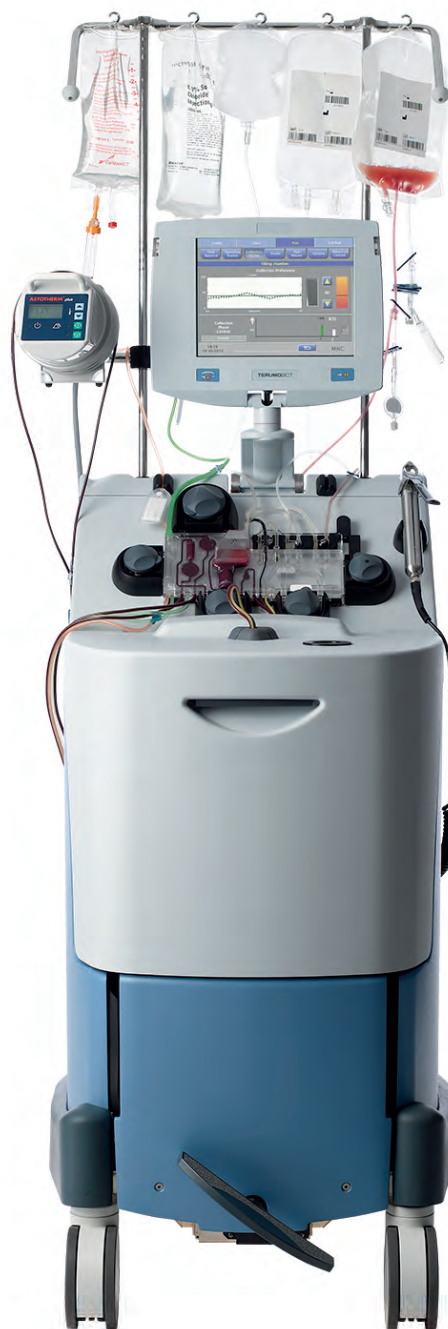
- Выдвижная, легко поднимающаяся и опускающаяся инфузионная стойка
- Складной экран для более легкого перемещения и хранения
- Большие, прочные колеса на вращающихся роликах обеспечивают отличную маневренность при перемещении сепаратора
- Высокотехнологичная ножная педаль позволяет при необходимости перемещать сепаратор или предотвращать его смещение

## Размеры

- Вес: 91,6 кг (220 фунтов)
- Высота (инфузионная стойка опущена): 115,6 см (45,5 дюйма)
- Высота (инфузионная стойка поднята): 174 см (68,5 дюйма)
- Ширина: 52,7 см (20,75 дюйма)
- Глубина: 81,3 см (32,0 дюйма)
- Необходимая площадь пола: 0,43 м<sup>2</sup> (4,6 фута<sup>2</sup>)



Компания ООО «МП-Медикал»  
[www.afc-bloodsystems.ru](http://www.afc-bloodsystems.ru)  
Тел: +7 (495) 921-45-96  
E-mail: [med@afc-project.ru](mailto:med@afc-project.ru)



Аппарат с установленным комплектом магистралей для процедуры терапевтического плазмафереза





FarmaMondo

# ОТКРЫВАЯ ДОСТУП К ИННОВАЦИОННЫМ ПРЕПАРАТАМ

100+

ЛЕТ ОПЫТА

70+

СТРАН

3000+

## ГЛОБАЛЬНАЯ СЕТЬ МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНТАКТОВ

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

### НАШИ ПАРТНЕРЫ



#### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ КОМПАНИИ

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



#### МЕДИЦИНСКИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ И АПТЕКИ

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



#### ПАЦИЕНТСКИЕ ОРГАНИЗАЦИИ

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



#### ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ СООБЩЕСТВА

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

#### SWITZERLAND

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

#### РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

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

По вопросам качества, нежелательных явлений и фармаконадзора: [ru.safety@farmamondo.ch](mailto:ru.safety@farmamondo.ch)  
По иным вопросам: [ru.info@farmamondo.ch](mailto:ru.info@farmamondo.ch), [russia@farmamondo.com](mailto:russia@farmamondo.com)