

Ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал

Quarterly scientific-and-practical
peer-reviewed journal

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

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

3' **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
«Новости нашего сообщества»



РОДОГ

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ И ГЕМАТОЛОГОВ

Коселуго® (селуметиниб) — первый и единственный зарегистрированный таргетный препарат для лечения симптоматических неоперабельных плексиформных нейрофибром у детей в возрасте от 3 лет и старше с нейрофиброматозом 1 типа¹



Коселуго®
(селуметиниб)
капсулы 10 мг & 25 мг

МЕНЬШЕ
объем
опухоли

БОЛЬШЕ
возможностей
в жизни

66% пациентов достигли уменьшения объема опухоли на $\geq 20\%$ ¹

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Коселуго® (селуметиниб). Регистрационное удостоверение ЛП–007563 от 01.11.2021

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КОСЕЛУГО® (СЕЛУМЕТИНИБ).

Регистрационный номер: ЛП - 007563 от 01.11.2021. Торговое наименование: Коселуго®. Международное непатентованное наименование: селуметиниб. Лекарственная форма: капсулы. Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – протеинкиназы ингибитор. Код АТХ: L01EE04. Показания к применению. В качестве монотерапии для лечения симптоматических, неоперабельных плексиформных нейрофибром (ПН) у пациентов детского возраста от 3 лет и старше с нейрофиброматозом 1 типа (НФ1). Противопоказания. Повышенная чувствительность к селуметинибу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; нарушение функции печени тяжелой степени; беременность; детский возраст до 3 лет (безопасность и эффективность не установлены). Способ применения и дозы. Рекомендуемая доза составляет 25 мг/м² площади поверхности тела (ППТ) два раза в сутки (приблизительно каждые 12 ч), для приема внутрь. Доза подбирается индивидуально на основе ППТ (мг/м²) и округляется до ближайшей достижимой дозы 5 мг или 10 мг (до максимальной однократной дозы 50 мг). Для получения необходимой дозы можно комбинировать капсулы препарата Коселуго разной дозировки. Терапию следует продолжать, пока наблюдается клиническая польза, или до прогрессирования ПН или развития неприемлемой токсичности. Данные о пациентах старше 18 лет ограничены, поэтому продолжение терапии при достижении взрослого возраста должно основываться на оценке врачом соотношения пользы и рисков у конкретного пациента. Пропуск приема дозы препарата. При пропуске приема препарата Коселуго дозу следует принять только в том случае, если до следующего запланированного приема препарата осталось более 6 ч. Коррекция дозы. В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности препарата может потребоваться приостановка терапии и/или снижение дозы, или прекращение терапии селуметинибом (см. разделы «Побочное действие» и «Особые указания» полного варианта Инструкции). Побочное действие. Профиль безопасности. Профиль безопасности монотерапии селуметинибом у пациентов детского возраста с НФ1 с неоперабельными ПН был установлен по данным оценки объединенной популяции для анализа безопасности, состоящей из 74 пациентов детского возраста. Этот пул пациентов включал 50 пациентов в стране 1 исследования II фазы SPRINT, получавших селуметиниб в дозе 25 мг/м² два раза в сутки (набор данных основного исследования), и 24 пациента в исследовании I фазы SPRINT, получавших селуметиниб в дозе от 20 до 30 мг/м² два раза в сутки (исследование по подбору дозы). Клинически значимый профиль безопасности в исследовании I фазы SPRINT и стране 1 исследования II фазы SPRINT не было выявлено. Наиболее частыми нежелательными реакциями любой степени тяжести (частота $\geq 45\%$) были рвота (82%), сыпь (80%), повышение активности креатинфосфокиназы в крови (76%), диарея (77%), тошнота (73%), астенические явления (59%), сухость кожи (58%), лихорадка (57%), акнеформная сыпь (54%), гипоальбуминемия (50%), повышение активности аспартатаминотрансферазы (50%) и паронихия (45%). Приостановка терапии и снижение дозы из-за развития нежелательных явлений были зарегистрированы у 78% и 32% пациентов соответственно. Наиболее частыми наблюдавшимися нежелательными реакциями, приводившими к изменению дозы селуметиниба (приостановке терапии или снижению дозы), были рвота (26%), паронихия (16%), диарея (15%) и тошнота (11%). У 12% пациентов терапия была прекращена из-за развития нежелательных явлений: диарея (3%), анемия (3%), лихорадка (3%), повышение активности креатинфосфокиназы в крови (3%), повышение концентрации креатинина в крови (1%). Форма выпуска. Капсулы, 10 мг, 25 мг. Условия хранения. При температуре не выше 30°C, в оригинальном флаконе для защиты от влаги и света. Срок годности. 3 года. Не применять по истечении срока годности. Условия отпуска. Отпускают по рецепту. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенека Фармасытикалз»: Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. KOS_RU-11851 Дата одобрения_15.11.2021 Дата истечения_15.11.2023.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.

Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата компании «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте Safety.Russia@astrazeneca.com, заполнить веб-форму: <https://aereporting.astrazeneca.com/> или связаться с нами по телефону 8 (495) 799-56-99, доб.2580.

Номер одобрения: RU-12011. Дата одобрения: 29.11.2021. Дата истечения: 29.11.2023

ООО «АстраЗенека Фармасытикалз»

Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1
Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98, www.astrazeneca.ru

AstraZeneca



Ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал

3' 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
E-mail: 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

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

Российский журнал детской гематологии и онкологии.
2022. Том 9. № 3. 1—128.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»
Тираж 3000 экз.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Белогорова 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 Теймурович, 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)

Ерета 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)

Казанцев Илья Викторович, к.м.н., врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ассистент 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)

Кулева Светлана Александровна, д.м.н., профессор, заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга (Санкт-Петербург, 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)

Поляков Владимир Георгиевич, 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 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Рубанская Марина Владимировна, 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 «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» 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

Виллах Норман, профессор Университетской клиники (Мюнстер, Германия)

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

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

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

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



"RUSSIAN SOCIETY OF PEDIATRIC
ONCOLOGISTS AND HEMATOLOGISTS"

Quarterly scientific-and-practical
peer-reviewed journal

3' 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 Novoselsnaya St., Moscow, Russia, 127055

Tel.: +7 964-584-62-41

www.nodgo.org, [nodgo.ru](mailto:info@nodgo.org)

E-mail: info@nodgo.org

Founder:

National Society of Pediatric Hematologists and
Oncologists (NSPHO).

<https://nodgo.org/>

Publisher:

JSC "Graphica",

5 Novoselsnaya 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

Managing Editor T.V. Klyukovkina

E-mail: tvk@nodgo.org

Designer Ya.V. Sviryakina

Corrector V.D. Morozova

Journal subscription

E-mail: podpiska@nodgo.org

Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology
2022. Vol. 9. № 3. 1—128.

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)

Kazantsev Ilya V., Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist 2nd Pediatric Transplant Department of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Teaching Fellow for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanasyev at 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)

Kuleva Svetlana A., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Pediatric Oncology Department, Leading Researcher of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods, Professor of the Training and Methodology Department at N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiotherapy at Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Pediatric Specialist Oncologist of the Committee for Health of Saint-Petersburg (S.-Petersburg, 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)

Polyskov Vladimir G., 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 at 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 (Moscow, Russia)

Rubanskaya Marina V., Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher 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 (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)

Nakagavara Akira, Professor, President SAGA HIMAT Foundation (Heavy Carbon Ion Beam Radiation Cancer Therapy Center) (Japan)

Rodriguez-Galindo Carlos, Executive Vice President of St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, USA)

ИНФАНТИЛЬНАЯ ГЕМАНГИОМА*

ОДОБРЕН
к применению**

ГЕМАНГИОЛ®

пропранолол

Современный стандарт терапии¹

ИНФАНТИЛЬНАЯ
ГЕМАНГИОМА



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

Pierre Fabre

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

Краткая информация по применению лекарственного препарата Гемангиол®. Регистрационный номер: 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 отсутствия реакции 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 синусовую брадикардию (синусовую 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, феохромоцитома (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, гипотимический 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, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com

Дата утверждения рекламного материала: Октябрь 2021

ОТ РЕДАКЦИИ

10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Острый лимфобластный лейкоз у детей с синдромом Дауна: сравнительный анализ результатов лечения по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015

12

Р.Н. Супрун, Ю.В. Румянцева, О.И. Быданов, Л.И. Жарикова, С.Н. Лагойко, В.В. Лебедев, К.Л. Кондратчик, Е.А. Друй, Е.Г. Мансурова, Т.В. Асекретова, О.Е. Мурашкина, О.В. Алейникова, Л.Г. Фечина, Г.В. Быкова, Н.И. Пономарева, Н.В. Мякова, А.М. Попов, Ю.В. Ольшанская, А.Н. Казакова, Д.В. Литвинов, Г.А. Новичкова, А.И. Карачунский

Острый лимфобластный лейкоз у детей: мультицентровое исследование протокола ALL IC-BFM 2002

32

Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе, И.В. Осипова, Т.И. Бурлуцкая, Н.А. Попова, Н.С. Осмульская, Г.А. Алескерова, С.Л. Сабанцев, З.С. Гордеева, В.Ю. Смирнов, О.А. Побережная, С.Н. Юлдашева, И.А. Бабиц, В.Т. Гусейнов, С.Н. Джалилова, Ю.С. Коркина, Н.А. Батманова, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

МЕК-ингибиторы в терапии гистиоцитоза из клеток Лангерганса

42

Е.А. Бурцев, Г.О. Бронин

Криодеструкция ретинобластомы: 13-летний опыт применения

48

А.А. Яровой, Д.П. Володин, В.А. Яровая, Т.Л. Ушакова, Е.С. Котова, А.М. Чочаева

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Есть ли место заместительной терапии гемофилии А у детей в настоящем и будущем?

56

П.А. Жарков

Осложнения локального лечения ретинобластомы и их лечение (обзор литературы)

65

А.М. Чочаева, Д.П. Володин, Е.С. Котова, А.А. Яровой

Тромбофилии у детей с венозными тромбозами

75

Т.Ю. Яфошкина, Д.В. Федорова, А.В. Полетаев, Е.А. Серёгина, П.А. Жарков

Радиационный некроз головного мозга

83

О.И. Щербенко, Э.В. Кумирова, О.С. Регентова

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Приобретенная гемофилия А с внутримышечной гематомой в необычном возрасте: клинический случай

90

S.M.K. Nourbakhsh, M. Bahadoram, S. Eskandarion, S. Hassanzadeh

Нехирургическое извлечение трудноудаляемого периферически имплантируемого центрального венозного катетера: клиническое наблюдение	93
<i>М.А. Черкашин, Ф.М. Валиева, С.В. Александров, К.Ф. Бойко, В.А. Романова, В.Р. Бикулов, А.А. Николаев, Н.А. Березина</i>	
Клинический случай длительного персистирования SARS-CoV-2 у младенца с врожденным острым миелоидным лейкозом	99
<i>Д.О. Иванов, Г.В. Кондратьев, М.Е. Мельников, С.Л. Баннова, С.А. Кулева, Ю.В. Петренко, В.Н. Тимченко, В.А. Резник</i>	
Атипичное течение клостридиального колита у ребенка с лимфомой Ходжкина	107
<i>А.В. Лянгузов, С.В. Игнатъев, С.Л. Калинина, О.М. Целоусова, И.П. Татаурова, Д.А. Дьяконов</i>	

РЕЗОЛЮЦИИ

Резолюция по итогам Совета экспертов на тему: «В поиске эффективных методов диагностики и лечения злокачественных новообразований, обусловленных перестройками генов <i>NTRK</i>, злокачественных новообразований у детей и подростков, обусловленных слияниями генов <i>NTRK</i>»	113
Резолюция Совета экспертов-онкологов «Возможности иммунотерапии препаратом динутуксимаб бета в лечении мягкотканых и костных сарком у детей» от 15 июля 2022 г., Москва	117

НАША ИСТОРИЯ

Памяти Валентина Ивановича Лебедева	120
25 лет Республиканскому научно-практическому центру детской онкологии, гематологии и иммунологии Республики Беларусь	121

ПОСТ-РЕЛИЗ

Современные подходы к терапии пациентов с рефрактерной/рецидивирующей нейробластомой группы высокого риска: итоги Совета экспертов	124
<i>М.Б. Белогурова, С.Р. Варфоломеева, А.П. Казанцев, И.В. Казанцев, Д.Ю. Качанов, С.А. Кулева, Э.В. Кумирова, Д.В. Литвинов, Г.Б. Сагоян, Т.В. Шаманская</i>	

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

II Школа по диагностике и лечению детей с опухолями почек с международным участием	127
Открытие нового отделения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в рамках Форума «Инновационная онкология»	127
Международный симпозиум «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия»	128
V юбилейный Международный форум онкологии и радиотерапии	128
XXI Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»	128
Научно-образовательный семинар «Дальние регионы»	128

FROM EDITION

10

ORIGINAL STUDIES

Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: comparative analysis of treatment results according to ALL-MB 2008 and ALL-MB 2015 protocols

12

R.N. Suprun, Yu.V. Rumyantseva, O.I. Bydanov, L.I. Zharikova, S.N. Lagoiko, V.V. Lebedev, K.L. Kondratchik, E.A. Druy, E.G. Mansurova, T.V. Asekretova, O.E. Murashkina, O.V. Aleynikova, L.G. Fechina, G.V. Bykova, N.I. Ponomareva, N.V. Myakova, A.M. Popov, Yu.V. Olshanskaya, A.N. Kazakova, D.V. Litvinov, G.A. Novichkova, A.I. Karachunskiy

Pediatric acute lymphoblastic leukemia: multicenter study of the treatment by the protocol ALL IC-BFM 2002

32

T.T. Valiev, M.A. Shervashidze, I.V. Osipova, T.I. Burlutskaya, N.A. Popova, N.S. Osmulskaya, G.A. Aleskerova, S.L. Sabantsev, Z.S. Gordeeva, V.Yu. Smirnov, O.A. Poberezhnaya, S.N. Yuldasheva, I.A. Babich, V.T. Guseynov, S.N. Jalilova, Yu.S. Korkina, N.A. Batmanova, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva

MEK-inhibitors in treatment of Langerhans cell histiocytosis

42

E.A. Burtsev, G.O. Bronin

Cryotherapy of retinoblastoma: 13-year experience

48

A.A. Yarovoy, D.P. Volodin, V.A. Yarovaya, T.L. Ushakova, E.S. Kotova, A.M. Chochaeva

LITERATURE REVIEWS

Is there any place for replacement therapy of hemophilia A in children in present and future?

56

P.A. Zharkov

Complications of local treatment of retinoblastoma and their treatment (literature review)

65

A.M. Chochaeva, D.P. Volodin, E.S. Kotova, A.A. Yarovoy

Thrombophilia in children with venous thrombosis

75

T.Yu. Yafoshkina, D.V. Fedorova, A.V. Poletaev, E.A. Seregina, P.A. Zharkov

Radiation necrosis of the brain

83

O.I. Shcherbenko, E.V. Kumirova, O.S. Regentova

CLINICAL CASES

Acquired hemophilia A with intramuscular hematoma at an unusual age: a case report

90

S.M.K. Nourbakhsh, M. Bahadoram, S. Eskandarion, S. Hassanzadeh

Non-surgical remove of hard-to-remove peripherally inserted central venous catheter: case report <i>M.A. Cherkashin, F.M. Valieva, S.V. Alexandrov, K.F. Boiko, V.A. Romanova, V.R. Bikulov, A.A. Nikolaev, N.A. Berezina</i>	93
Clinical case of long-term persistence of SARS-CoV-2 in infant with congenital acute myeloid leukemia <i>D.O. Ivanov, G.V. Kondratiev, M.E. Melnikov, S.L. Bannova, S.A. Kuleva, Yu.V. Petrenko, V.N. Timchenko, V.A. Reznik</i>	99
Atypical course of clostridial colitis in child with Hodgkin's lymphoma <i>A.V. Lyanguzov, S.V. Ignatyev, S.L. Kalinina, O.M. Tselousova, I.P. Tataurova, D.A. Dyakonov</i>	107

RESOLUTIONS

Resolution on the results of the Council of Experts on the topic "In search of effective methods for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms caused by <i>NTRK</i> gene rearrangements, malignant neoplasms in children and adolescents caused by <i>NTRK</i> gene fusions"	113
Resolution of the Council of Expert Oncologists "Possibilities of immunotherapy with dinutuximab beta in the treatment of soft tissue and bone sarcomas in children" dated July 15, 2022, Moscow	117

OUR HISTORY

In memory of Valentin Ivanovich Lebedev	120
25th anniversary of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus	121

POST RELEASE

Modern approaches to the therapy of patients with refractory/recurrent high-risk neuroblastoma: results of the expert council <i>M.B. Belogurova, S.R. Varfolomeeva, A.P. Kazantsev, I.V. Kazantsev, D.Yu. Kachanov, S.A. Kuleva, E.V. Kumirova, D.V. Litvinov, G.B. Sagoyan, T.V. Shamanskaya</i>	124
--	------------

OUR COMMUNITY – ACTIVITIES OF THE NSPHO

II School for the Diagnosis and Treatment of Children with Kidney Tumors with International Participation	127
Opening of a new Department at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology within the framework of the Forum "Innovative Oncology"	127
International Meeting "Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Gene and Cellular Therapy"	128
V Anniversary International Forum of Oncology and Radiotherapy	128
XXI Russian Congress "Innovative Technologies in Pediatrics and Pediatric Surgery"	128
Scientific and educational seminar on the program "Remote regions"	128

Уважаемые коллеги!

Дорогие друзья!

Приближается одно из самых интересных событий в российской медицине — III объединенный Конгресс НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации — 2022», который состоится в Москве 24–26 ноября 2022 г.

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

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

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

Обратите внимание на важные даты:

17 октября 2022 г. — окончание приема тезисов;

7 ноября 2022 г. — окончание регистрации.

По вопросам регистрации, проживания и подачи тезисов просим обращаться по электронному адресу: rodog2020@yandex.ru.

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

Опухоли, ассоциированные со слияниями генов NTRK, относятся к злокачественным новообразованиям, могут поражать и взрослых, и детей, при этом возраст начала, а также локализация заболевания может быть любыми¹⁻⁹¹

Взрослые

- Глиомы (**0,2 - 3,1%**)
- Секреторный рак слюнных желёз (**до 100%**)
- Секреторный РМЖ (**66,7 - 100%**)
- Аденокарцинома поджелудочной железы (**0,1 - 0,6%**)
- Холангиокарцинома (**0 - 3,6%**)
- Рак щитовидной железы (**0 - 35,7%**)
- НМРЛ (**0 - 2,6%**)
- ГИСО (**0,5 - 3,2%**)
- КРР (**0,1 - 2,0%**)
- Меланома (**0,2 - 1,3%**)
- Саркомы мягких тканей (**0 - 2,9%**)

Дети

- Глиомы (**0 - 6,3%**)
- Шпитцвидные неоплазмы (**1,9 - 33,3%**)
- Папиллярный рак щитовидной железы (**8,6 - 25,9%**)
- Инфантильная фибросаркома (**90,9 - 100%**)
- Конгенитальная нефрома (**41,5 - 92,9%**)
- Секреторный РМЖ (**66,7 - 100%**)
- Гистиоцитоз клеток Лангерганса (**1,1%**)

Заболевание является тяжёлым, прогрессирующим, исход – без соответствующего лечения – неблагоприятный. В целом для пациентов с распространёнными опухолями и наличием гибридного гена NTRK доступные варианты лечения при неэффективности стандартной терапии ограничены. Для некоторых пациентов доступных вариантов лечения не существует. Многие пациенты, получающие терапию отчаяния с использованием существующих альтернатив, не получают от нее пользы из-за известной токсичности доступных видов лечения или наличия сопутствующих заболеваний, которые при продолжающемся лечении потенциально приводят к ухудшению качества жизни.

В международной практике появился новый подход к терапии злокачественных новообразований ассоциированных со слияниями генов NTRK, при котором показание к назначению лечения основывается на наличии опухолевого биомаркера – слияния генов NTRK – вне зависимости от гистологического типа опухоли. При этом речь идет о заболевании местно-распространенном, метастатическом или где хирургическая резекция может привести к тяжелой заболеваемости, и для которого нет удовлетворительных вариантов лечения.

В связи с этим в мире разрабатываются и регистрируются лекарственные препараты – TRK-ингибиторы. Препараты характеризуются высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности. Так, в клинических исследованиях TRK-ингибиторов частота объективного ответа пациентов, уже не имевших альтернативных вариантов лечения, доходила до 75% и более. Также, в исследованиях TRK-ингибиторы демонстрировали убедительные результаты по общей выживаемости и длительности ответа (медианы ОВ и ДО может достигать 32 месяца и более), а также по выживаемости без прогрессирования (медиана ВБП может достигать 29 месяцев и более).

На данный момент, некоторые TRK-ингибиторы одобрены к применению FDA и EMA, а также включены в наиболее авторитетные клинические рекомендации по лечению онкологических заболеваний.

В России в 2022 был зарегистрирован первый селективный ингибитор TRK, который позволит пациентам со злокачественными новообразованиями ассоциированными со слияниями генов NTRK получить таргетную терапию

TRK/NTRK – рецепторные тирозинкиназы / нейротрофические рецепторные тирозинкиназы, ВБП – выживаемости без прогрессирования, ГИСО – гастроинтестинальная стромальная опухоль, ДО – длительность ответа, КРР – колоректальный рак, НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого, ОВ – общая выживаемость, РМЖ – рак молочной железы.

Список литературы: a. Okimoto RA, Bivona TG. Tracking down response and resistance to TRK inhibitors. Cancer Discov. 2016;6(1):14-16. b. Vainshina A, Le AT, Doebele RC. TRKING down an old oncogene in a new era of targeted therapy. Cancer Discov. 2015;5(1):25-34. 1. Ferguson SD, et al. J NeuroPathol Exp Neurol. 2017;7:437-442. 2. Jonas DT, et al. Nat Genet. 2013;45:927-932. 3. Qaddouri M, et al. Acta Neuropathol. 2016;131:833-845. 4. Yoshitani K, et al. Oncogene. 2015;34:4845-4854. 5. Okamura R, et al. JCO Precis Oncol. 2018;2:1-20. 6. Subramaniam DS, et al. J Clin Oncol. 2017;35:2019. 7. Stransky N, et al. Nat Commun. 2014;5:4846. 8. Zehir A, et al. Nat Med. 2017;23:703-713. 9. Gatalica Z, et al. Mod Pathol. 2019;32:147-153. 10. Zhang Z, et al. Nat Med. 2014;20:1478-1484. 11. Kim J, et al. PLoS One. 2014;9:e91940. 12. Frattini V, et al. Nat Genet. 2013;45:1141-1149. 13. Serrano-Arevalo ML, et al. Mod Oral Pathol Cir Bucal. 2015;20:e23-29. 14. Krings G, et al. Mod Pathol. 2017;30:1086-1099. 15. Skalová A, et al. Am J Surg Pathol. 2010;34:599-608. 16. Ito Y, et al. Am J Surg Pathol. 2015;39:602-610. 17. Bishop JA, et al. Hum Pathol. 2013;44:1982-1988. 18. Skalová A, et al. Am J Surg Pathol. 2016;40:3-13. 19. Church AJ, et al. Mod Pathol. 2018;31:463-473. 20. Guilmette J, et al. Hum Pathol. 2019;83:50-58. 21. Tognon C, et al. Cancer Cell. 2002;2:367-376. 22. Diallo R, et al. Verh Dtsch Ges Pathol. 2003;87:193-203. 23. Osako T, et al. Histopathology. 2013;63:509-519. 24. Lowery MA, et al. Clin Can Res. 2017;23:6094-6100. 25. Pishvaian NJ, et al. Clin Can Res. 2018;24:5018-5027. 26. Singhi AD, et al. J Clin Oncol. 2018;36:292-297. 27. Ross JS, et al. Oncologist. 2014;19:235-242. 28. Ling Q, et al. Ann Oncol. 2018;29:my269.073. 29. Lowery MA, et al. Clin Can Res. 2018;24:4154-4161. 30. Westphalen CB, et al. Clin Transl Oncol. 2019. [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s12094-019-02030-6. 31. Bounacer A, et al. Br J Can. 2000;82:308-314. 32. Pfeiffer A, et al. Genes Chromosomes Cancer. 2019. doi: 10.1002/gcc.22737. [Epub ahead of print]. 33. Brzezinska E, et al. Mutat Res. 2006;599:26-35. 34. Wajiwalku W, et al. Jpn J Can Res. 1992;83:671-675. 35. Bongarzoni I, et al. Clin Can Res. 1998;4:223-228. 36. Bongarzoni I, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:2006-2009. 37. Sassolas G, et al. Thyroid. 2012;22:17-26. 38. Musholt TJ, et al. Surg. 2000;128:984-993. 39. Leeman-Neil RJ, et al. Cancer. 2014;120:799-807. 40. Bastos AU, et al. Eur J Endocrinol. 2018;178:83-91. 41. Liu RT, et al. Clin Endocrinol. 2005;63:461-466. 42. Kitamura Y, et al. J Hum Genet. 1999;44:96-43. Lee MY, et al. Cancer Res Treat. 2017;49:906-914. 44. Lee SE, et al. Thyroid. 2017;27(6):802-810. 45. Lu Z, et al. Oncotarget. 2017;8(21):45784-45792. 46. Park K, et al. USCAP Meeting. 2018;98:235. 47. Passenti C, et al. Endocrine. 2018;61:36-41. 48. Sánchez-Guerrá ISM, et al. ECCO. 2018;29:7349. Cancer Genome Atlas Research Network. Cell. 2014;159:676-690. 50. Smalling RD, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2014;98:E338-E347. 51. Costa V, et al. Oncotarget. 2015;6:11242-11251. 52. Beinhof C, et al. Int J Cancer. 1999;80:842-847. 53. Benayed R, et al. J Clin Oncol. 2018;36:12076. 54. Nakamura A, et al. Ann Oncol. 2017;28:mdx671.004. 55. Wang W, et al. J Thorac Oncol. 2018;13:5719. 56. Farago AF, et al. JCO Precis Oncol. 2018;2018. 57. Varela-García M, et al. Thorac Oncol. 2015;10:5246. 58. Chen MW, et al. Ann Oncol. 2016;27:28vi16. 59. Blakely CM, et al. J Clin Oncol. 2016;34:e23079. 60. Su S, et al. JASCL. 2017;12:S1848. 61. Schrock AB, et al. J Thorac Oncol. 2018;13:1312-1323. 62. Suh JH, et al. Oncologist. 2016;21:684-691. 63. Brenca M, et al. J Pathol. 2016;238:543-549. 64. Shi E, et al. J Transl Med. 2016;14:339. 65. Park DY, et al. Oncotarget. 2016;7:8399-8412. 66. Creancier L, et al. Cancer Letters. 2015;365:107-111. 67. Hechtman JF, et al. Mol Cancer Ther. 2016;14:296-301. 68. Lezcano C, et al. Am J Surg Pathol. 2018;42:1052-1058. 69. Bodd S, et al. JCO Precis Oncol. 2018;1-8. 70. Ravi V, et al. JCO Precis Oncol. 2018;1-8. 71. Wu G, et al. Nat Genet. 2014;46:444-450. 72. Tausz A, et al. Virchows Arch. 2018;473:PS-16-009. 73. Wu G, et al. Mod Pathol. 2016;29:359-369. 74. Wang L, et al. J Mol Diagn. 2017;19:387-396. 75. Prasad ML, et al. Cancer. 2016;122:1097-1107. 76. Cordoli M, et al. Thyroid. 2017;27:182-188. 77. Ricarte-Filho JC, et al. J Clin Invest. 2013;123:4935-4944. 78. Potter SL, et al. Cancer Research. 2018;78:A36. 79. Picarsic JL, et al. Pediatr Dev Pathol. 2016;19:115-122. 80. Rubin BP, et al. Am J Pathol. 1998;153:1451-1458. 81. Bourgeois JM, et al. Am J Surg Pathol. 2000;24:937-946. 82. Hung YP, et al. Histopathology. 2018;73:634-644. 83. Argani P, et al. Mod Pathol. 2000;13:29-36. 84. Knezevich SR, et al. Cancer Research. 1998;58:5046-5048. 85. ElDemellawy D, et al. Pathology. 2016;48:47-50. 86. Vokuhl C, et al. Pediatr Blood Cancer. 2018;65:e26925. 87. Pavlick D, et al. Pediatr Blood Cancer. 2017;64:e26433. 88. Cai J, et al. Int J Cancer. 2019;144:117-124. 89. Cocco E, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15:731-74. 90. Stevens TM, Parekh V. Arch Pathol Lab Med. 2016;140:997-1001. 91. Abe M, et al. Int J Surg Case Rep. 2015;9:8-11.

Острый лимфобластный лейкоз у детей с синдромом Дауна: сравнительный анализ результатов лечения по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015

Р.Н. Супрун¹, Ю.В. Румянцева^{2,3}, О.И. Быданов², Л.И. Жарикова^{2,3}, С.Н. Лагойко², В.В. Лебедев¹, К.Л. Кондратчик^{3,4}, Е.А. Друй², Е.Г. Мансурова³, Т.В. Асекретова¹, О.Е. Мурашкина¹, О.В. Алейникова², Л.Г. Фечина⁵, Г.В. Быкова⁶, Н.И. Пономарева⁷, Н.В. Мякова², А.М. Попов², Ю.В. Ольшанская², А.Н. Казакова², Д.В. Литвинов^{2,3}, Г.А. Новичкова², А.И. Карачунский^{2,3}

¹ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350007, Краснодар, пл. Победы, 1;

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

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

⁴ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;

⁵ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32; ⁶ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница»; Россия, 355029, Ставрополь, ул. Семашко, 3;

⁷Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117

Контактные данные: Роман Николаевич Супрун suprunr@mail.ru

Введение. Синдром Дауна (СД) является одним из наиболее распространенных хромосомных нарушений. Дети с СД имеют повышенный риск развития острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Для лечения ОЛЛ у детей с СД (СД-ОЛЛ) обычно используется стандартная терапия, однако результат лечения больных хуже, чем таковой в общей популяции (не-СД-ОЛЛ). Особую проблему составляет высокая токсичность терапии.

Цель исследования — в настоящей работе представлен сравнительный анализ результатов терапии детей с СД-ОЛЛ, получавших лечение по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015.

Материалы и методы. В анализ были включены первичные пациенты с ОЛЛ в возрасте от 1 года до 18 лет, получавшие терапию по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015 в клиниках России и Белоруссии, участвующих в исследовании группы «Москва—Берлин» с января 2008 г. по декабрь 2020 г. Для оценки результатов терапии для группы пациентов с СД была сформирована группа сравнения, состоящая из всех пациентов с ОЛЛ, зарегистрированных в базе данных. Для минимизации различий между группами был применен метод подбора пар (*matched-pair method*). Выживаемость рассчитана по методу Каплана—Мейера, анализ токсичности и клинико-генетические параметры исследованы с помощью методов непараметрической статистики.

Результаты. Результаты терапии среди пациентов с СД-ОЛЛ, получавших лечение как по протоколу ALL-MB 2008, так и по протоколу ALL-MB 2015, в сравнении со «спорадическими» ОЛЛ являются неудовлетворительными. Бессобытийная выживаемость больных СД-ОЛЛ в группе ALL-MB 2008 составила $61 \pm 7\%$ против $85 \pm 4\%$ среди не-СД-ОЛЛ ($p = 0,001$), в группе ALL-MB 2015 — $67 \pm 7\%$ против $84 \pm 4\%$ соответственно. Общая выживаемость в группе ALL-MB 2008 была $70 \pm 7\%$ у детей с СД против $88 \pm 4\%$ у не-СД-ОЛЛ ($p < 0,001$), в группе ALL-MB 2015 — $78 \pm 6\%$ против $92 \pm 3\%$ соответственно ($p < 0,001$). Риск смерти, связанной с терапией, оказался выше у пациентов с СД: $20,6 \pm 6,1\%$ против $4,6 \pm 2,2\%$, $p < 0,001$ в группе ALL-MB 2008 и $18 \pm 4,1\%$ против $3,3 \pm 1,3\%$, $p < 0,001$ в группе ALL-MB 2015, без достоверного увеличения риска развития рецидивов. Эффективность индукционной терапии среди пациентов с СД, получавших терапию по протоколу ALL-MB 2008, против детей с СД-ОЛЛ, лечившихся по протоколу ALL-MB 2015, составила 80% против 92% соответственно ($p = 0,018$). Вероятность достижения полной продолжительной ремиссии также оказалось ниже в группе ALL-MB 2008 по сравнению с ALL-MB 2015 — 57% против 75% соответственно; $p < 0,001$. Таким образом, результаты лечения пациентов с СД-ОЛЛ по протоколу ALL-MB 2015 оказались лучше, чем по протоколу ALL-MB 2008.

Заключение. Результаты терапии больных СД-ОЛЛ на сегодняшний день остаются неудовлетворительными, что диктует необходимость новых подходов к оптимизации терапии. Основными проблемами у этих пациентов остаются высокая токсичность терапии и связанная с ней летальность. Дальнейший прогресс в лечении СД-ОЛЛ может быть связан с разработкой новых подходов к сопроводительной терапии, использованием молекулярно-направленных препаратов и иммунотерапии, а также с изучением молекулярно-генетических особенностей этой подгруппы пациентов.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, синдром Дауна, терапия, выживаемость, токсичность

Для цитирования: Супрун Р.Н., Румянцева Ю.В., Быданов О.И., Жарикова Л.И., Лагойко С.Н., Лебедев В.В., Кондратчик К.Л., Друй Е.А., Мансурова Е.Г., Асекретова Т.В., Мурашкина О.Е., Алейникова О.В., Фечина Л.Г., Быкова Г.В., Пономарева Н.И., Мякова Н.В., Попов А.М., Ольшанская Ю.В., Казакова А.Н., Литвинов Д.В., Новичкова Г.А., Карачунский А.И. Острый лимфобластный лейкоз у детей с синдромом Дауна: сравнительный анализ результатов лечения по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(3):12–31.

Информация об авторах

Р.Н. Супрун: врач-детский онколог, врач-гематолог отделения онкологии и гематологии с химиотерапией ДККБ, e-mail: suprunr@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6966-5180>

Ю.В. Румянцева: д.м.н., доцент, заведующая отделом исследования острой лимфобластной лейкемии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: j.roumiantseva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9670-3728>

О.И. Быданов: ведущий специалист отдела исследования острой лимфобластной лейкемии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: budanov.oi@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3232-2322>

Л.И. Жарикова: научный сотрудник отдела исследования острой лимфобластной лейкемии, врач-гематолог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, ассистент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: zharikova.lyudmila@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1105-8676>

С.Н. Лагойко: лаборант-исследователь отдела исследования острой лимфобластной лейкемии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: lagoiko80@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3793-104X>

В.В. Лебедев: к.м.н., заведующий отделением онкологии и гематологии с химиотерапией ДККБ, e-mail: v_lebedev64@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8797-4956>

К.Л. Кондратчик: к.м.н., заведующий отделением онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ, доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: kondratchik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8729-2629>

Е.А. Друй: врач-гематолог отделения гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: ekaterina.druy@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0899-7266>

Е.Г. Мансурова: к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: mansurova2003@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7802-8180>

Т.В. Асекретова: врач-детский онколог, врач-гематолог отделения онкологии и гематологии с химиотерапией ДККБ, e-mail: tasekretova75@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1246-5898>

О.Е. Мурашкина: врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории ДККБ, e-mail: krasnmur@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6305-4255>

О.В. Алейникова: д.м.н., профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Республики Беларусь, директор управления по реализации национальных и международных проектов НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: aleinikova2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0143-1921>

Л.Г. Фечина: к.м.н., заместитель главного врача по онкологии и гематологии ОДКБ, e-mail: lfechina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>

Г.В. Быкова: заведующая отделением гематологии и детской онкологии КДКБ, e-mail: gal_bykova@mail.ru

Н.И. Пономарева: заведующая отделением гематологии и химиотерапии № 2 РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: ignata.ponomareva@gmail.com

Н.В. Мякова: д.м.н., профессор, заместитель главного врача по лечебной работе, заведующая отделением онкогематологии, старший научный сотрудник отдела исследования острой лимфобластной лейкемии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nmiakova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

А.М. Попов: к.м.н., заведующий лабораторией иммунофенотипирования гемобластозов НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: uracytometry@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>

Ю.В. Ольшанская: к.м.н., заведующая лабораторией цитогенетики и молекулярной генетики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: yuliaolshanskaya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

А.Н. Казакова: врач клинической лабораторной диагностики лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: anna.kazakova@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1085-4646>

Д.В. Литвинов: к.м.н., главный врач, заведующий отделением гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: litvinov_d_v@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>

Г.А. Новичкова: д.м.н., профессор, генеральный директор НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Galina.Novichkova@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

А.И. Карачунский: д.м.н., профессор, заместитель генерального директора — директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: aikarat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Вклад авторов

Р.Н. Супрун: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Ю.В. Румянцева, А.И. Карачунский: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, научное редактирование, финальное одобрение текста рукописи

О.И. Быданов: статистическая обработка данных

Л.И. Жарикова, С.Н. Лагойко, В.В. Лебедев, К.Л. Кондратчик, Е.А. Друй, Е.Г. Мансурова, Т.В. Асекретова, О.Е. Мурашкина, О.В. Алейникова, Л.Г. Фечина, Г.В. Быкова, Н.И. Пономарева, Н.В. Мякова, А.М. Попов, Ю.В. Ольшанская, А.Н. Казакова: сбор данных

Д.В. Литвинов: разработка дизайна исследования, сбор данных

Г.А. Новичкова: административная поддержка исследования

Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: comparative analysis of treatment results according to ALL-MB 2008 and ALL-MB 2015 protocols

R.N. Suprun¹, Yu.V. Rummyantseva^{2,3}, O.I. Bydanov², L.I. Zharikova^{2,3}, S.N. Lagoiko², V.V. Lebedev¹, K.L. Kondratchik^{3,4}, E.A. Druy², E.G. Mansurova³, T.V. Asekretova¹, O.E. Murashkina¹, O.V. Aleynikova², L.G. Fechina⁵, G.V. Bykova⁶, N.I. Ponomareva⁷, N.V. Myakova², A.M. Popov², Yu.V. Olshanskaya², A.N. Kazakova², D.V. Litvinov^{2,3}, G.A. Novichkova², A.I. Karachunskiy^{2,3}

¹Regional Children Clinical Hospital, Ministry of Health of the Krasnodar Territory; 1 Pl. Pobedy, Krasnodar, 350007, Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samoy Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; ⁴Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia; ⁵Regional Children's Clinical Hospital, 32 Serafimov Deryabinoy St., Yekaterinburg, 620149, Russia; ⁶Regional Children Clinical Hospital; 3 Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; ⁷Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Pros., Moscow, 117997, Russia

Introduction. Down syndrome (DS) is one of the most common chromosomal abnormalities. Children with DS have an increased risk of developing acute lymphoblastic leukemia (ALL). Standard therapy is usually used to treat ALL in children with Down syndrome, but the outcome is worse than in the general population. The high toxicity of therapy is a particular problem.

The purpose of the study — in this study we presents a comparative analysis of the results of therapy for children with DS and ALL (DS-ALL) who received therapy according to the ALL-MB 2008 and ALL-MB 2015 protocols.

Materials and methods. The analysis included primary ALL patients, aged 1 to 18 years, who received therapy in Russian and Belarusian clinics participating in the Moscow—Berlin study from January 2008 to December 2020. To analyze the treatment results of DS-ALL patients, a “comparison group” was formed from all patients with ALL registered in the database, using the matched-pair method. Survival was calculated using the Kaplan—Meier method, toxicity analysis and clinical-genetic parameters were investigated using nonparametric statistical methods.

Results. The results of therapy both among patients with DS-ALL who received therapy according to ALL-MB 2008 and ALL-MB 2015 in comparison with “sporadic” ALL (non-DS-ALL) are unsatisfactory. The event-free survival rate of patients with DS-ALL in the ALL-MB 2008 group was $61 \pm 7\%$ versus $85 \pm 4\%$ among non-DS-ALL ($p = 0.001$), in the ALL-MB 2015 group — $67 \pm 7\%$ versus $84 \pm 4\%$ respectively. Overall survival in the ALL-MB 2008 group was $70 \pm 7\%$ in children with DS versus $88 \pm 4\%$ in non-DS ($p < 0.001$), in the ALL-MB 2015 group — $78 \pm 6\%$ versus $92 \pm 3\%$ respectively ($p < 0.001$). The risk of therapy-related death was higher in patients with DS: $20.6 \pm 6.1\%$ versus $4.6 \pm 2.2\%$; $p < 0.001$ in the ALL-MB 2008 group and $18 \pm 4.1\%$ versus $3.3 \pm 1.3\%$; $p < 0.001$ in the ALL-MB 2015 group, without a significant increase in the risk of relapse. The effectiveness of induction therapy among patients with DS treated according to ALL-MB 2008 versus children with DS-ALL treated according to ALL-MB 2015 was 80% versus 92% respectively ($p = 0.018$). The probability of achieving continuous complete remission was also lower in the ALL-MB 2008 group compared to ALL-MB 2015 — 57% versus 75% ; $p < 0.001$ respectively. Thus, the results of treatment of DS-ALL according to the ALL-MB 2015 protocol were better than those according to the ALL-MB 2008.

Conclusion. The results of therapy for patients with DS-ALL are still unsatisfactory today, this circumstance dictates the need for new approaches to optimize therapy. The main problem for these patients remains the high toxicity of therapy and the associated lethality. Further progress in the treatment of DS-ALL may be associated with the development of new approaches to concomitant therapy, the use of molecular-targeted drugs and immunotherapy, as well as with the study of the molecular genetic characteristics of this subgroup of patients.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, children, Down syndrome, therapy, survival, toxicity

For citation: Suprun R.N., Rummyantseva Yu.V., Bydanov O.I., Zharikova L.I., Lagoiko S.N., Lebedev V.V., Kondratchik K.L., Druy E.A., Mansurova E.G., Asekretova T.V., Murashkina O.E., Aleynikova O.V., Fechina L.G., Bykova G.V., Ponomareva N.I., Myakova N.V., Popov A.M., Olshanskaya Yu.V., Kazakova A.N., Litvinov D.V., Novichkova G.A., Karachunskiy A.I. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: comparative analysis of treatment results according to ALL-MB 2008 and ALL-MB 2015 protocols. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):12–31.

Information about the authors

R.N. Suprun: Pediatric Oncologist, Hematologist of the Department of Oncology and Hematology with Chemotherapy of the Regional Children Clinical Hospital, Ministry of Health of the Krasnodar Territory, e-mail: suprunr@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6966-5180>

Yu.V. Rummyantseva: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Acute Lymphoblastic Leukemia Research Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Professor 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, e-mail: j.roumiantseva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9670-3728>

O.I. Bydanov: Leading Specialist Acute Lymphoblastic Leukemia Research Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: budanov.oi@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3232-2322>

L.I. Zharikova: Researcher Acute Lymphoblastic Leukemia Research Department, Hematologist of the Advisory Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Assistant 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, e-mail: zharikova.lyudmila@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1105-8676>

S.N. Lagoiko: Research Laboratory Assistant Acute Lymphoblastic Leukemia Research Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lagoiko80@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3793-104X>

V.V. Lebedev: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology and Hematology with Chemotherapy at Regional Children Clinical Hospital, Ministry of Health of the Krasnodar Territory, e-mail: v_lebedev64@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8797-4956>

K.L. Kondratchik: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology and Hematology at Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, Associate Professor 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, e-mail: kondratchik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8729-2629>

E.A. Druy: Hematologist Department of Hematology/Oncology of Adolescents and Youth and Neuro-Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ekaterina.druy@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0899-7266>

E.G. Mansurova: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor Department of Faculty Pediatrics at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: mansurova2003@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7802-8180>

T.V. Asekretova: Pediatric Oncologist, Hematologist Department of Oncology and Hematology with Chemotherapy at Regional Children Clinical Hospital, Ministry of Health of the Krasnodar Territory, e-mail: tasekretova75@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1246-5898>

O.E. Murashkina: Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of the Clinical Diagnostic Laboratory at Regional Children Clinical Hospital, Ministry of Health of the Krasnodar Territory, e-mail: krasnmur@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6305-4255>

O.V. Aleynikova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, Director of the Department for the Implementation of National and International Projects at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: aleynikova2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0143-1921>

L.G. Fechina: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology of Region Children's Clinical Hospital, e-mail: lfechina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>

G.V. Bykova: Head of the Department of Hematology and Pediatric Oncology at Regional Children Clinical Hospital, e-mail: gal_bykova@mail.ru

N.I. Ponomareva: Head of the Hematology Department No. 2 at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: ignata.ponomareva@gmail.com

N.V. Myakova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for Medical Work, Head of the Department of Oncohematology, Researcher of the Acute Lymphoblastic Leukemia Research Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nmiakova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

A.M. Popov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Immunophenotyping of Hemoblastoses at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: uralcytometry@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>

Yu.V. Olshanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Cytogenetics and Molecular Genetics at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yuliaolshanskaya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

A.N. Kazakova: Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of the Laboratory of Cytogenetics and Molecular Genetics at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: anna.kazakova@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1085-4646>

D.V. Litvinov: Cand. of Sci. (Med.), Chief Physician, Head of the Department of Hematology/Oncology of Adolescents and Youth and Neuro-Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Associate Professor of the Department of Oncology, Hematology and Radiotherapy of the Pirogov Russian National Research Medical University; e-mail: litvinov_d_v@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>

G.A. Novichkova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, General Director at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Galina.Novichkova@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

A.I. Karachunskiy: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director General – Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Oncology, Hematology and Radiotherapy Faculty of Pediatrics at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: aikarat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Authors' contributions

R.N. Suprun: development of research design, data collection, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, article writing

Yu.V. Romyantseva, A.I. Karachunskiy: research design development, data collection, data analysis, scientific editing, final approval of the article

O.I. Bydanov: statistical analysis

L.I. Zharikova, S.N. Lagoiko, V.V. Lebedev, K.L. Kondratchik, E.A. Druy, E.G. Mansurova, T.V. Asekretova, O.E. Murashkina, O.V. Aleynikova, L.G. Fechina, G.V. Bykova, N.I. Ponomareva, N.V. Myakova, A.M. Popov, Yu.V. Olshanskaya, A.N. Kazakova: data collection

D.V. Litvinov: research design development, data collection

G.A. Novichkova: administrative support of 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

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) среди детей и подростков с синдромом Дауна (СД) встречается чаще, чем в популяции детей без СД (не-СД) [1, 2]. ОЛЛ у пациентов с СД (СД-ОЛЛ) имеет ряд особенностей (которые будут подробно разобраны в текущей статье в главе «Обсуждение»), но в отличие от острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) у детей с СД (СД-ОМЛ), пока что не представляет собой отдельную клиническую единицу [2].

Вероятность развития лейкоза у пациентов с СД описывалась и описывается в настоящее время на уровне 40-кратного риска по сравнению с не-СД пациентами [1, 2]. Примерно у 10 % детей с СД развивается один или несколько из следующих отличительных типов лейкоза: спонтанно регрессирующее врожденное или неонатальное миелопротиферативное расстройство (также известное как транзиторный миелопротиферативный синдром, врожденный

преходящий лейкоз, врожденная лейкомоидная реакция, преходящая лейкомоидная пролиферация или преходящий патологический миелопоэз); ОМЛ, обычно острый мегакариобластный лейкоз; или лейкоз из В-клеток предшественников (ВП-ОЛЛ) [3–5]. Выработанная к началу XXI века терапевтическая тактика при этих патологических состояниях за редкими исключениями и со значительной осторожностью оказалась достаточно проста: при транзиторном миелопротиферативном расстройстве «ничего не делай»; при ОМЛ – «делай меньше»; при ОЛЛ – «делай больше» [6], хотя сделать «больше», проводя химиотерапию (ХТ) у пациента с СД-ОЛЛ, практически невозможно.

В Российской Федерации вне зависимости от наличия/отсутствия СД пациенты с ОЛЛ лечатся по единым протоколам: серия протоколов кооперативной мультицентровой группы «Москва–Берлин» (в данном анализе используются данные, полученные

более чем из 60 центров) и «Российской группы BFM» (12 центров), которые по своей эффективности практически идентичны [7, 8].

Ранее нами был представлен анализ результатов лечения, бессобытийной выживаемости (БСВ), общей выживаемости (ОВ), кумулятивной частоты рецидивов (КЧР) и смертности, связанной с лечением (ССЛ), среди пациентов с СД-ОЛЛ, подробно анализировались результаты терапии с учетом стратификации пациентов на группы риска [9]. В данной статье мы сообщаем о результатах анализа с учетом протокола лечения (ALL-MB 2008 или ALL-MB 2015).

Материалы и методы

Пациенты

С января 2008 г. по декабрь 2020 г. в исследованиях ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015 были зарегистрированы 8296 первичных пациентов с ОЛЛ в возрасте от 1 года до 18 лет, получавших лечение в клиниках России и Белоруссии, участвующих в исследовании. К категории первичных были отнесены больные, которые не получали ХТ до начала специфического лечения, либо получили лечение преднизолоном длительно — не более 10 дней, поскольку такая терапия могла быть приравнена к циторедуктивной предварительной фазе. Из включенных в анализ пациентов 3466 были зарегистрированы в исследовании ALL-MB 2008 и 4830 — в исследовании ALL-MB 2015.

Диагностика и определение событий

Диагностика ОЛЛ проводилась во всех случаях общепринятыми методами путем цитологического и цитохимического исследований мазков костного мозга (КМ) с морфологической оценкой согласно FAV-критериям. Диагноз ОЛЛ ставился при наличии более 25 % лимфобластов в КМ.

Иммунофенотипирование бластных клеток в КМ проводили на проточном цитометре согласно стандартным процедурам. Для иммунологической классификации ОЛЛ использовалась система Европейской группы по иммунологической характеристике лейкозов (European Group of Immunological Markers for Leukemias, EGIL) с учетом позднее внесенных изменений [10, 11]. До 2017 г. исследование проводилось в лабораториях центров — участников исследования, имеющих необходимое оборудование. С 2017 г. стало обязательным проведение данного исследования в одной из референсных лабораторий (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (Москва) и ОДКБ № 1 (Екатеринбург) — для клиник России; РНПЦДОГи (Минск) — для клиник Белоруссии).

Диагноз инициальной нейрорлейкемии устанавливали при следующих показателях:

- наличие бластных клеток при цитологическом исследовании ликвора при цитозе $10/\text{мм}^3$ и более;
- наличие паралича черепно-мозговых нервов даже при отсутствии бластных клеток в ликворе и отсутствии внутримозгового образования по данным компьютерной томографии;

— выявление опухолевых образований в головном мозге и в мозговой оболочке при помощи инструментальных методов обследования.

Цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследования включали определение основных, стратифицирующих транслокаций — $t(9;22)$, $t(4;11)$, $t(12;21)$. Методами определения были флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) или полимеразная цепная реакция (ПЦР) в совокупности с кариотипированием.

Рутинное исследование минимальной остаточной болезни методом проточной цитометрии в одной из указанных выше референсных лабораторий проводится всем пациентам с 2017 г., поэтому не может быть применено для анализа в нашей группе.

Ремиссию диагностировали при обнаружении в костномозговом пунктате не более 5 % бластных клеток при полиморфной цитологической картине КМ, нормальном анализе крови и ликвора и отсутствии экстрамедуллярных проявлений лейкоза.

Изолированный костномозговой рецидив регистрировался при наличии, по крайней мере, 25 % лимфобластов в КМ без признаков экстрамедуллярной лейкемической инфильтрации. В случаях с доказанной экстрамедуллярной лейкемической инфильтрацией комбинированный костномозговой рецидив диагностировался при наличии > 5 % лимфобластов в КМ. Изолированный экстрамедуллярный рецидив диагностировался при наличии клинических экстрамедуллярных проявлений лейкоза и отсутствии лейкемической инфильтрации (< 5 % лимфобластов) в КМ. Диагноз нейрорецидива устанавливали при появлении признаков поражения центральной нервной системы (ЦНС) (критерии аналогичны критериям инициальной нейрорлейкемии) после констатации ремиссии.

Резистентность к терапии (non-responder) определялась как отсутствие ремиссии в КМ после первых 3 блоков высокодозной ХТ согласно программе для группы высокого риска.

Смерть в индукции (ранняя смерть) регистрировалась у пациентов, погибших до окончания индукционной терапии или до момента констатации ремиссии.

Смерть в ремиссии констатировали при гибели детей от различных причин при отсутствии признаков лейкоза.

Вторая опухоль — развитие второго онкологического заболевания после окончания или на фоне ХТ по поводу ОЛЛ.

Пациента считали потерянным из-под наблюдения (lost of follow-up, LFU) при отсутствии информации о нем более 1 года.

Ранний ответ на терапию — наличие на 8-й день индукционной терапии в периферической крови менее 1000 бластных клеток в 1 мкл или менее 10 % бластных клеток в КМ на 15-й день терапии.

Лечение

В период 2008–2014 гг. пациенты получали терапию согласно оригинальному отечественному протоколу ALL-MB 2008. В качестве базового индукционного глюкокортикостероида использовался дексаметазон в дозе 6 мг/м²; в течение индукции проводилось рандомизированное исследование эффективности применения ПЭГ-аспарагиназы (ПЭГ) в дозе 1000 Ед/м²

на 3-й день терапии. Пациенты стандартной группы риска рандомизировались на 3 рукава: 1) рукав «ПЭГ «нет»/даунорубин (DNR) «да», 2) рукав «ПЭГ «да»/DNR «нет» и 3) рукав «ПЭГ «да»/DNR «да». Пациенты промежуточной группы риска рандомизировались на 2 рукава: 1) «ПЭГ «да»/DNR «да» и 2) рукав «ПЭГ «нет»/DNR «да». Основные используемые препараты, дозы и режимы введения представлены в табл. 1, 2.

Таблица 1. Терапевтический протокол ALL-MB 2008 (начало)

Table 1. Treatment protocol ALL-MB 2008 (beginning)

Препараты Medications	Доза и путь введения Dose and route	Дни Days
Индукция Induction		
Дексаметазон Dexamethasone	6 мг/м ² , р.о. 6 mg/m ² , PO	1–28
Винкристин Vincristine	1,5 мг/м ² (максимум 2 мг), в/в 1.5 mg/m ² (maximum 2 mg), IV	8, 15, 22, 29, 36-й
DNR Daunorubicin	45 мг/м ² , в/в 45 mg/m ² , IV	8-й ^a , 22-й ^b
ПЭГ PEG-asparaginase	1000 Ед/м ² , в/в 1,000 U/m ² , IV	3-й ^a
Консолидация I Consolidation I		
6-меркаптопурин Mercaptopurine	50 мг/м ² , р.о. 50 mg/m ² , PO	43–84
Метотрексат ^c Methotrexate ^c	30 мг/м ² , в/м 30 mg/m ² , IM	43, 50, 57, 64, 71, 78-й
	2000 мг/м ² , в/в 2,000 mg/m ² , IV	43, 57, 71-й
L-asparaginase L-asparaginase	10 000 Ед/м ² , в/м ^a 10,000 U/m ² , IM ^a	44, 51, 58, 65, 72, 79-й
	5000 Ед/м ² , в/м ^c 5,000 U/m ² , IM ^c	44, 51, 58, 65, 72, 79-й
ПЭГ ^k PEG-asparaginase ^k	1000 Ед/м ² , в/в 1,000 U/m ² , IV	44, 58, 72-й
DNR ³ Daunorubicin ³	30 мг/м ² , в/в 30 mg/m ² , IV	44, 58, 72-й
Дексаметазон Dexamethasone	6 мг/м ² , р.о. 6 mg/m ² , PO	85–95
Винкристин Vincristine	1,5 мг/м ² (максимум 2 мг), в/в 1.5 mg/m ² , (maximum 2 mg), IV	85-й, 92-й
Консолидация II Consolidation II		
6-меркаптопурин Mercaptopurine	50 мг/м ² , р.о. 50 mg/m ² , PO	99–140
Метотрексат ^c Methotrexate ^c	30 мг/м ² , в/м 30 mg/m ² , IM	99, 106, 113, 120, 127, 134-й
	10 000 Ед/м ² , в/м ^a 10,000 U/m ² , IM ^a	100, 107, 114, 121, 128, 135-й
L-asparaginase L-asparaginase	5000 Ед/м ² , в/м ^c 5,000 U/m ² , IM ^c	100, 107, 114, 121, 128, 135-й
	1000 Ед/м ² , в/в 1,000 U/m ² , IV	100, 114, 128-й
ПЭГ ^k PEG-asparaginase ^k	1000 Ед/м ² , в/в 1,000 U/m ² , IV	100, 114, 128-й
DNR ³ Daunorubicin ³	30 мг/м ² , в/в 30 mg/m ² , IV	107-й, 128-й
Дексаметазон Dexamethasone	6 мг/м ² , р.о. 6 mg/m ² , PO	141–151
Винкристин Vincristine	1,5 мг/м ² (максимум 2 мг), в/в 1.5 mg/m ² (maximum 2 mg), IV	141-й, 148-й

Таблица 1. Терапевтический протокол ALL-MB 2008 (окончание)

Table 1. Treatment protocol ALL-MB 2008 (end)

Препараты Medications	Доза и путь введения Dose and route	Дни Days
Консолидация III Consolidation III		
6-меркаптопурин Mercaptopurine	50 мг/м ² , р.о. 50 mg/m ² , PO	155–196
Метотрексат Methotrexate	30 мг/м ² , в/м 30 mg/m ² , IM	155, 162, 169, 176, 183, 190-й
L-asparaginase L-asparaginase	10 000 Ед/м ² , в/м ^а 10,000 U/m ² , IM ^а	156, 163, 170, 177, 184, 191-й
	5000 Ед/м ² , в/м ^с 5,000 U/m ² , IM ^с	156, 163, 170, 177, 184, 191-й
ПЭГ* PEG-asparaginase*	1000 Ед/м ² , в/в 1,000 U/m ² , IV	156, 170, 184-й
Дексаметазон Dexamethasone	6 мг/м ² , р.о. 6 mg/m ² , PO	197–207
Винкристин Vincristine	1,5 мг/м ² (максимум 2 мг), в/в 1.5 mg/m ² (maximum 2 mg), IV	197-й, 204-й
Инtrateкальная терапия ^u Intrathecal therapy ^u		
Метотрексат ^к Methotrexate ^к	6/8/10/12 мг 6/8/10/12 mg	1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 57, 71, 85, 99 ^а , 113 ^а , 127 ^а , 141, 155 ^а , 169 ^а , 183 ^а , 197, 211 ^а , 218 ^а , 253, 309, 365, 421-й
Цитарабин Cytarabine	SRG: 16/20/26/30 мг ImRG: 20/30/40/50 мг SRG: 16/20/26/30 mg ImRG: 20/30/40/50 mg	
Преднизолон Prednisone	4/6/8/10 мг 4/6/8/10 mg	
Краниальное облучение ^u CNS radiation therapy ^u		
SRG (любой возраст) SRG (any age)	—	
ImRG ^u /HRG: ≥ 1 < 3 года ≥ 3 лет ImRG ^u /HRG: ≥ 1 < 3 years ≥ 3 years	0/12 Гр 12/18 Гр 0/12 Gy 12/18 Gy	
Поддерживающая терапия Maintenance therapy		
6-меркаптопурин (1 р/сут) Mercaptopurine (once daily)	50 мг/м ² , р.о. 50 mg/m ² , PO	Недели: 31–36, 39–44, 47–52, 55–60, 63–68, 71–76, 79–84, 87–92, 95–104-я
Метотрексат (1 р/нед) Methotrexate (once weekly)	30 мг/м ² , в/м 30 mg/m ² , IM	Weeks: 31–36, 39–44, 47–52, 55–60, 63–68, 71–76, 79–84, 87–92, 95–104
Дексаметазон Dexamethasone	6 мг/м ² , р.о. 6 mg/m ² , PO	Недели: 37–38, 45–46, 53–54, 61–62, 69–70, 77–78, 85–86, 93–94-я Weeks: 37–38, 45–46, 53–54, 61–62, 69–70, 77–78, 85–86, 93–94
Винкристин Vincristine	1,5 мг/м ² (максимум 2 мг), в/в 1.5 mg/m ² (maximum 2 mg), IV	

Примечание. Р.о. — per os (перорально); в/в — внутривенно; в/м — внутримышечно; ^a — исключены пациенты группы стандартного риска (SRG), рандомизированные на ветвь “PEG+DNR—”; ^b — в/в на 22-й день всем пациентам группы промежуточного риска (ImRG) или больным из SRG при наличии ≥ 10 % бластных клеток в КМ на 15-й день; ^c — в зависимости от ветви рандомизации; ^d — 30 мг/м² у всех пациентов SRG и согласно ветви рандомизации для больных из ImRG; ^e — для пациентов ImRG; ^f — у пациентов SRG в зависимости от ветви рандомизации; ^g — у пациентов SRG в зависимости от ветви рандомизации; ^h — только для пациентов ImRG; ⁱ — дозировка в зависимости от возраста: < 1 года/1–2 года/2–3 года/≥ 3 лет; ^k — метотрексат не вводится после лучевой терапии; ^l — только у пациентов ImRG в зависимости от ветви рандомизации; ^m — дозы для пациентов без/с инициальным поражением ЦНС; ⁿ — в зависимости от ветви рандомизации (у пациентов без инициального поражения ЦНС).

Note. PO — per os; IV — intravenous; IM — intramuscular; CNS — central nervous system; ^a — excluded SRG (standard risk-group) patients randomized to arm “PEG+DNR—”; ^b — given on day 22 to all ImRG (intermediate risk group)-patients or to SRG-patients with ≥ 10 % bone marrow blasts on day 15; ^c — according to randomization arm; ^d — 30 mg/m² for all SRG-patients and methotrexate dose according to randomization arm for ImRG-patients; ^e — for ImRG-patients; ^f — for SRG-patients according to randomization arm; ^g — only for ImRG-patients; ^h — dosages given for ages < 1 years/1–2 years/2–3 years/≥ 3 years; ^k — methotrexate not given after CNS irradiation; ^l — only in ImRG-patients according to randomization arm; ^m — dosage in patients without/with CNS-involvement at diagnosis; ⁿ — according to randomization arm (in patients without CNS-involvement).

Таблица 2. Терапевтический протокол ALL-MB 2015 (начало)

Table 2. Treatment protocol ALL-MB 2015 (beginning)

Препараты Medications	Доза и путь введения Dose and route	Дни Days
Индукция Induction		
Дексаметазон Dexamethasone	6 мг/м ² , р.о. 6 mg/m ² , PO	1–28
Метилпреднизолон ^{1, М} Methylprednisolone ^{1, M}	60 мг/м ² , р.о. 60 mg/m ² , p.o.	1–28
Винкристин Vincristine	1,5 мг/м ² (максимум 2 мг), в/в 1.5 mg/m ² (maximum 2 mg), IV	8, 15, 22, 29, 36-й
DNR Daunorubicin	45 мг/м ² , в/в 45 mg/m ² , IV	8-й, 22-й ^а
ПЭГ PEG-asparaginase	1000 Ед/м ² , в/в 1,000 U/m ² , IV	3-й
Консолидация I Consolidation I		
6-меркаптопурин Mercaptopurine	50 мг/м ² , р.о. 50 mg/m ² , PO	43–84
Метотрексат ^с Methotrexate ^c	30 мг/м ² , в/м 30 mg/m ² , IM	43, 50, 57, 64, 71, 78-й
	2000 мг/м ² , в/в 2,000 mg/m ² , IV	43, 57, 71-й
L-asparaginase L-asparaginase	10 000 Ед/м ² , в/м ^б 10,000 U/m ² , IM ^b	44, 51, 58, 65, 72, 79-й
	5000 Ед/м ² , в/м ^в 5,000 U/m ² , IM ^v	44, 51, 58, 65, 72, 79-й
DNR Daunorubicin	30 мг/м ² , в/в 30 mg/m ² , IV	44, 58, 72, 85-й ^а
Дексаметазон Dexamethasone	6 мг/м ² , р.о. 6 mg/m ² , PO	85–95
Винкристин Vincristine	1,5 мг/м ² (максимум 2 мг), в/в 1.5 mg/m ² (maximum 2 mg), IV	85-й, 92-й
Бортезомиб ^а Bortezomib ^a	1,3 мг/м ² , в/в 1.3 mg/m ² , IV	85, 89, 92, 96-й
Консолидация II Consolidation II		
6-меркаптопурин Mercaptopurine	50 мг/м ² , р.о. 50 mg/m ² , PO	99–140
Метотрексат Methotrexate	30 мг/м ² , в/м 30 mg/m ² , IM	99, 106, 113, 120, 127, 134-й
L-asparaginase L-asparaginase	10 000 Ед/м ² , в/м ^б 10,000 U/m ² , IM ^b	100, 107, 114, 121, 128, 135-й
	5000 Ед/м ² , в/м ^в 5,000 U/m ² , IM ^v	100, 107, 114, 121, 128, 135-й
Даунорубицин ^с Daunorubicin ^c	30 мг/м ² , в/в 30 mg/m ² , IV	107, 128, 141-й ^а
Дексаметазон Dexamethasone	6 мг/м ² , р.о. 6 mg/m ² , PO	141–151
Винкристин Vincristine	1,5 мг/м ² (максимум 2 мг), в/в 1.5 mg/m ² (maximum 2 mg), IV	141-й, 148-й
Бортезомиб ^а Bortezomib ^a	1,3 мг/м ² , в/в 1.3 mg/m ² , IV	141, 145, 148, 152-й
Консолидация III Consolidation III		
6-меркаптопурин Mercaptopurine	50 мг/м ² , р.о. 50 mg/m ² , PO	155–196
Метотрексат Methotrexate	30 мг/м ² , в/м 30 mg/m ² , IM	155, 162, 169, 176, 183, 190-й
L-asparaginase L-asparaginase	10 000 Ед/м ² , в/м ^б 10,000 U/m ² , IM ^b	156, 163, 170, 177, 184, 191-й
	5000 Ед/м ² , в/м ^в 5,000 U/m ² , IM ^v	156, 163, 170, 177, 184, 191-й
Дексаметазон Dexamethasone	6 мг/м ² , р.о. 6 mg/m ² , PO	197–207
Винкристин Vincristine	1,5 мг/м ² (максимум 2 мг), в/в 1.5 mg/m ² (maximum 2 mg), IV	197-й, 204-й
DNR ^а Daunorubicin ^a	30 мг/м ² , в/в 30 mg/m ² , IV	107, 128, 141-й ^а
Бортезомиб ^а Bortezomib ^a	1,3 мг/м ² , в/в 1.3 mg/m ² , IV	141, 145, 148, 152-й

Таблица 2. Терапевтический протокол ALL-MB 2015 (продолжение)

Table 2. Treatment protocol ALL-MB 2015 (continuation)

Препараты Medications	Доза и путь введения Dose and route	Дни Days
Консолидация V ^a Consolidation V ^a		
6-меркаптопурин Mercaptopurine	50 мг/м ² , р.о. 50 mg/m ² , PO	267–308
Метотрексат Methotrexate	30 мг/м ² , в/м 30 mg/m ² , IM	267, 274, 281, 288, 295, 302-й
L-asparaginase L-asparaginase	5000 Ед/м ² , в/м ^а 5,000 U/m ² , IM ^а	268, 275, 282, 289, 296, 303-й
DNR Daunorubicin	30 мг/м ² , в/в 30 mg/m ² , IV	309-й
Дексаметазон Dexamethasone	6 мг/м ² , р.о. 6 mg/m ² , PO	309–322
Метилпреднизолон ^а Methylprednisolone ^а	60 мг/м ² , р.о. 60 mg/m ² , PO	309–322
Винкристин Vincristine	1,5 мг/м ² (максимум 2 мг), в/в 1.5 mg/m ² (maximum 2 mg), IV	309-й, 316-й
Консолидация V ^г Consolidation V ^г		
6-меркаптопурин Mercaptopurine	50 мг/м ² , р.о. 50 mg/m ² , PO	323–364
Метотрексат Methotrexate	30 мг/м ² , в/м 30 mg/m ² , IM	323, 330, 337, 344, 351, 358-й
L-asparaginase L-asparaginase	5000 Ед/м ² , в/м ^а 5,000 U/m ² , IM ^а	324, 331, 338, 345, 352, 359-й
Дексаметазон Dexamethasone	6 мг/м ² , р.о. 6 mg/m ² , PO	309–322
Метилпреднизолон ^а Methylprednisolone ^а	60 мг/м ² , р.о. 60 mg/m ² , PO	309–322
Винкристин Vincristine	1,5 мг/м ² (максимум 2 мг), в/в 1.5 mg/m ² (maximum 2 mg), IV	309-й, 316-й
Интрапечечная терапия ^а Intrathecal therapy ^а		
Метотрексат ^ж Methotrexate ^ж	6/8/10/12 мг 6/8/10/12 mg	1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 57, 71, 85, 99 ^а , 113 ^а , 127 ^а , 141, 155 ^а , 169 ^а , 183 ^а , 197, 211 ^{а, и} , 218 ^{а, и} , 253, 309, 365, 421, 463 ^а , 532-й ^а
Цитарабин Cytarabine	SRG: 16/20/26/30 мг ImRG: 20/30/40/50 мг SRG: 16/20/26/30 mg ImRG: 20/30/40/50 mg	
Преднизолон Prednisone	4/6/8/10 мг 4/6/8/10 mg	
Краниальное облучение ^а CNS radiation therapy ^а		
SRG (любой возраст) SRG (any age)	—	
ImRG ^к /HRG: ≥ 1 < 3 года ≥ 3 лет ImRG ^к /HRG: ≥ 1 < 3 years ≥ 3 years	0/8 Гр 12 Гр 0/8 Gy 12 Gy	
Поддерживающая терапия ^а Maintenance therapy ^а		
6-меркаптопурин (1 р/сут) Mercaptopurine (once daily)	50 мг/м ² , р.о. 50 mg/m ² , PO	Недели: 31–36, 39–44, 47–52, 55–60, 63–68, 71–76, 79–84, 87–92, 95–104-я Weeks: 31–36, 39–44, 47–52, 55–60, 63–68, 71–76, 79–84, 87–92, 95–104
Метотрексат (1 р/нед) Methotrexate (once weekly)	30 мг/м ² , в/м 30 mg/m ² , IM	Недели: 37–38, 45–46, 53–54, 61–62, 69–70, 77–78, 85–86, 93–94-я Weeks: 37–38, 45–46, 53–54, 61–62, 69–70, 77–78, 85–86, 93–94
Дексаметазон Dexamethasone	6 мг/м ² , р.о. 6 mg/m ² , PO	
Винкристин Vincristine	1,5 мг/м ² (максимум 2 мг), в/в 1.5 mg/m ² (maximum 2 mg), IV	

Таблица 2. Терапевтический протокол ALL-MB 2015 (окончание)

Table 2. Treatment protocol ALL-MB 2015 (end)

Препараты Medications	Доза и путь введения Dose and route	Дни Days
Поддерживающая терапия^a <i>Maintenance therapy^a</i>		
6-меркаптопурин (1 р/сут) <i>Mercaptopurine (once daily)</i>	50 мг/м ² , р.о. 50 mg/m ² , PO	Недели: 55–60, 63–68, 70–75, 78–83, 86–91, 94–99, 102–107, 110–115, 118–123-я Weeks: 55–60, 63–68, 70–75, 78–83, 86–91, 94–99, 102–107, 110–115, 118–123
Метотрексат (1 р/нед) <i>Methotrexate (once weekly)</i>	30 мг/м ² , в/м 30 mg/m ² , IM	Недели: 61–62, 69–70, 76–77, 84–85, 92–93, 100–101, 108–109, 116–117, 124–125-я Weeks: 61–62, 69–70, 76–77, 84–85, 92–93, 100–101, 108–109, 116–117, 124–125
Дексаметазон <i>Dexamethasone</i>	6 мг/м ² , р.о. 6 mg/m ² , PO	
Винкристин <i>Vincristine</i>	1,5 мг/м ² (максимум 2 мг), в/в 1.5 mg/m ² (maximum 2 mg), IV	

Примечание. HRG (high risk group) – группа высокого риска; ^a – в/в на 22-й день всем пациентам ImRG или у больных из SRG при наличии $\geq 10\%$ бластных клеток в КМ на 15-й день; ^b – только для пациентов ImRG; ^c – только для пациентов SRG; ^d – только для пациентов ImRG; ^e – только для пациентов с инициальным лейкоцитозом $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, рандомизированных на ветвь “BTZ+”; ^f – дозировка в зависимости от возраста: < 1 года/1–2 года/2–3 года/ ≥ 3 лет; ^g – метотрексат не вводится после лучевой терапии; ^h – для пациентов ImRG < 10 лет, больных ≥ 15 лет, с инициальным лейкоцитозом $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ и всех пациентов с инициальным поражением ЦНС; ⁱ – дозы для пациентов без/с инициальным поражением ЦНС; ^j – для пациентов > 10 лет (без t(12;21), без инициального поражения ЦНС); ^k – для пациентов ≥ 15 лет (без t(12;21) и t(4;11), с инициальным лейкоцитозом $< 100 \times 10^9/\text{л}$); ^l – для пациентов ≥ 15 лет (без t(12;21) и t(4;11), с инициальным лейкоцитозом $< 100 \times 10^9/\text{л}$), рандомизированных на ветвь “MePred”; ^m – кроме пациентов ≥ 15 лет (без t(12;21) и t(4;11), с инициальным лейкоцитозом $< 100 \times 10^9/\text{л}$).

Note. HRG – high risk group; ^a – given on day 22 to all ImRG-patients or to SRG-patients with $\geq 10\%$ bone marrow blasts on day 15; ^b – only for ImRG-patients; ^c – only for SRG-patients; ^d – only for ImRG-patients; ^e – only for patients with initial leukocytosis $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$, randomized to the “BTZ+” branch; ^f – dosages given for ages < 1 years/1–2 years/2–3 years/ ≥ 3 years; ^g – methotrexate not given after CNS irradiation; ^h – for ImRG-patients with age < 10 years, patients ≥ 15 years old and initial leukocytosis $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ and for patients with CNS-involvement at diagnosis; ⁱ – dosage in patients without/with CNS-involvement at diagnosis; ^j – for patients with age > 10 years (without t(12;21), without CNS-involvement at diagnosis); ^k – for patients ≥ 15 years (without t(12;21) and t(4;11), with initial leukocytosis $< 100 \times 10^9/\text{L}$); ^l – for patients ≥ 15 years (without t(12;21) and t(4;11), with initial leukocytosis $< 100 \times 10^9/\text{L}$, randomized to the “MePred” branch; ^m – excluding patients ≥ 15 years (without t(12;21) and t(4;11), with initial leukocytosis $< 100 \times 10^9/\text{L}$).

Во время консолидации пациенты в зависимости от группы риска участвовали в рандомизированном сравнении различных режимов терапии метотрексатом (30 мг/м² и 2000 мг/м²), различных режимов использования аспарагиназы (нативная L-аспарагиназа в дозе 5000 Ед/м² и ПЭГ в дозе 1000 Ед/м²) и использования дополнительных интратекальных введений 3 препаратов (метотрексат, цитарабин, преднизолон) вместо краниального облучения.

Критерии стратификации на группы риска в исследовании ALL-MB 2008 представлены в табл. 3.

В период 2015–2020 гг. пациенты получали терапию согласно протоколу ALL-MB 2015 (см. табл. 2). Все пациенты из сформированной нами базы данных (БД) в рамках этого протокола получали введение ПЭГ в дозе 1000 Ед/м² на 3-и сутки терапии; высокие дозы метотрексата (5000 мг/м²) применялись только в блоках высокодозной терапии у пациентов группы высокого риска, в консолидациях все пациенты получали метотрексат в дозе 30 мг/м²; краниальное облучение проводилось только отдельным подгруппам пациентов (пациенты с инициальной нейрорлейкемией, пациенты старше 3 лет с Ph⁺-ОЛЛ, ВП-ОЛЛ и инициальным лейкоцитозом $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, пациенты старше 10 лет терапевтической группы В). В зависимости от терапевтической группы и варианта лейкоза больные участвовали в различных рандомизированных исследованиях: использование прерывистого курса дексаметазона в индукции; использование различных стероидов (дексаметазон и метилпреднизолон) у пациентов старше 15 лет.

Таблица 3. Стратификация на группы риска в исследовании ALL-MB 2008

Table 3. Stratification into risk groups in ALL-MB 2008

Группа риска Risk group	Критерии Criteria
SRG	Все критерии должны выполняться: • инициальное количество лейкоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ • размер селезенки < 4 см от края реберной дуги • нет поражения ЦНС • не-T-иммунофенотип • нет t(4;11) и/или t(9;22) • ремиссия достигнута к 36-му дню терапии All criteria must be complied: • initial WBC count $< 30 \times 10^9/\text{L}$ • spleen size < 4 cm • no CNS-involvement • non-T-immunophenotype • no t(4;11) and/or t(9;22) • remission achieved at day 36
ImRG	• нет t(4;11) и/или t(9;22) и • ремиссия достигнута к 36-му дню терапии И, по крайней мере, присутствует один из следующих критериев: • инициальное количество лейкоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ и $< 100 \times 10^9/\text{л}$ для ВП-ОЛЛ • размер селезенки ≥ 4 см от края реберной дуги • инициальное поражение ЦНС (ЦНС 3) • T-ОЛЛ • no t(4;11) and/or t(9;22) and • remission achieved at day 36 With at least one of following criteria: • initial WBC count $\geq 30 \times 10^9/\text{L}$ and $< 100 \times 10^9/\text{L}$ for BCP-ALL • spleen size ≥ 4 cm • CNS-involvement (CNS 3) • T-cell ALL
HRG	• t(4;11) и/или t(9;22) • инициальное количество лейкоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ и ВП-ОЛЛ • нет ремиссии на 36-й день терапии • t(4;11) and/or t(9;22) • initial WBC count $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ and BCP-ALL • no remission at day 36

В протоколе ALL-MB 2015 не было как таковой стратификации на группы риска, пациенты разделялись на несколько так называемых терапевтических групп. Поэтому для целей данного анализа при разделении пациентов на группы риска мы использовали критерии стратификации протокола ALL-MB 2008 (см. табл. 3).

Статистический анализ

Для оценки результатов терапии для группы пациентов с СД была сформирована контрольная группа сравнения из всех пациентов с ОЛЛ, зарегистрированных в БД. Для минимизации различий между группами был применен метод подбора пар (matched-pair). Процедура подбора соответствий (пар) осуществлялась путем перебора медицинских записей в БД и сопоставления данных с данными текущего случая пациента с СД. Для этого была написана специальная программа на языке R, версия 3.4.0 (2017-04-21), которая реализовывала алгоритм со следующими критериями подбора:

1. Принадлежность к одному исследованию (ALL-MB 2008 или ALL-MB 2015).
2. Совпадение по иммунофенотипу.
3. Совпадение по результатам генетического анализа.
4. Совпадение возраста полных лет, если не удастся найти пару, то:
 - а. для детей младше 10 лет — выбор наибольшего возможного возраста младше текущего;
 - б. для детей старше 10 лет — выбор наименьшего возможного возраста старше текущего.
5. Совпадение статуса ЦНС.
6. Совпадение группы риска.
7. Совпадение десятка инициального количества лейкоцитов (WBC), если не удастся найти пару, то:
 - а. для WBC < 30 — наибольший возможный менее текущего;
 - б. для WBC ≥ 30 и < 100 — любой ближайший из интервала 30–100;
 - с. для WBC ≥ 100 — любой больше 100.
8. Размер селезенки (пальпаторно, из-под края реберной дуги):
 - а. если текущий < 4 см — любой < 4 см;
 - б. если текущий ≥ 4 см — любой ≥ 4 см.
9. Размер печени (пальпаторно, из-под края реберной дуги):
 - а. если текущий < 4 см — любой < 4 см;
 - б. если текущий ≥ 4 см — любой ≥ 4 см.

Случай считался подобранным при выполнении всех 9 критериев.

Если была возможность подобрать более 2 пар, предпочтение отдавалось первым двум с наименьшими датами диагноза. Таким образом была сформирована когорта пациентов, различающихся только по одному признаку — наличию или отсутствию СД (1 пациент с СД-ОЛЛ против 2 с не-СД-ОЛЛ).

Результаты терапии ОЛЛ оценивали по числу пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия (ПР), количеству ранних смертей, рецидивов, летальных исходов в ПР и числу больных, находя-

щихся в продолжительной ПР (ППР), а также по показателям БСВ и ОВ, рассчитанным по методу Каплана—Майера [12] за 6-летний период. Для сравнения кривых выживаемости использовали непараметрический критерий log-rank [13]. Выживаемость рассчитывалась от даты диагностики ОЛЛ до даты наступления неблагоприятного события или даты последнего контакта с пациентом. При оценке БСВ событиями считались: смерть в индукции, смерть в ремиссии, рецидив, вторая опухоль, рефрактерность к терапии (non-responder). У пациентов, не достигших ремиссии, датой наступления события считалась нулевая точка (дата диагноза). При оценке ОВ событием являлась смерть по любой причине.

Оценку КЧР или ССЛ проводили согласно методике J. Kalbfleisch, R. Prentice [14, 15], с помощью специальной программы R. Для сравнения рисков использовали метод Грея.

При сравнении групп пациентов по категориальным признакам использовали критерий χ^2 или критерий Фишера.

Статистические вычисления были выполнены с помощью программ Prisma Graphpad, версия 3.0 (GraphPad Software Inc, Сан-Диего, США), STATISTICA, версия 6.0 (Statsoft Inc, Талса, США) и программы R, версия 3.4.0 (2017-04-21).

Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Всего в БД с января 2008 г. по декабрь 2020 г. были зарегистрированы 7198 первичных пациентов с ВП-ОЛЛ в возрасте от 1 года до 18 лет, получавших лечение в клиниках России и Белоруссии по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015. Из них с СД оказалось 135 (1,88 %) человек. Из общей группы из 8296 первичных пациентов были исключены пациенты с Т-клеточным ОЛЛ, так как среди них не оказалось ни одного больного с СД.

Инициальные характеристики и анализ результатов терапии [9] представлены в табл. 4, 5 и на рис. 1. Из табл. 4 видно, что различий в инициальных характеристиках между группами нет, т. е. группа сравнения подобрана качественно. Дальнейшая оценка результатов терапии проводилась в группе пациентов с СД и в группе сравнения (см. «Материалы и методы»).

Результаты терапии представлены в табл. 6. Обращает на себя внимание, что в группе пациентов с СД летальность была статистически значимо выше, чем в группе сравнения. Смерть в индукции составила 10,4 % и 1,9 % соответственно ($p < 0,001$); смерть в ремиссии — 8,1 % и 1,9 % соответственно ($p < 0,001$). При этом различий в частоте развития рецидивов не отмечено.

Кривые выживаемости и риска развития рецидивов и ССЛ представлены на рис. 1. БСВ пациентов с СД составила 67 ± 5 %, что существенно ниже, чем в группе сравнения (86 ± 2 %), $p < 0,001$. ОВ также была ниже и составила 76 ± 4 % против 91 ± 2 %, $p < 0,001$. В отношении КЧР статистически значимых

Таблица 4. Характеристика пациентов с СД-ОЛЛ и не-СД-ОЛЛ, включенных в анализ результатов терапии (подобранных методом подбора пар)
Table 4. Characteristics of ALL patients with DS and without DS included in treatment results analysis (by matched-pair method)

Характеристика Characteristic	СД with DS		Не-СД without DS		p
	n	%	n	%	
Всего Total	135	100	270	100	
Пол Gender					
мальчики boys	66	48,9	132	48,9	0,916
девочки girls	69	51,1	138	51,1	
Возраст, годы Age, years					
< 3	26	19,3	53	19,6	0,996
≥ 3 < 10	96	71,1	191	70,7	
≥ 10	13	9,6	26	9,6	
Инициальный лейкоцитоз, × 10⁹/л WBC initial, × 10 ⁹ /L					
< 30	103	76,3	206	76,3	1,000
≥ 30 < 100	25	18,5	50	18,5	
≥ 100	7	5,2	14	5,2	
Размеры селезенки, см от края реберной дуги Spleen size, cm					
< 4	104	77,0	204	75,6	0,837
≥ 4	31	23,0	66	24,4	
Наличие поражения ЦНС Initial CNS-involvement					
да yes	4	3,0	6	2,2	0,910
нет no	131	97,0	264	97,8	
Генетические перестройки* Genetics*					
t(9;22)	1	0,7	2	0,7	0,539
t(12;21)	11	8,1	22	8,1	0,549
Протокол терапии Treatment protocol					
ALL-MB 2008	44	32,6	88	32,6	0,910
ALL-MB 2015	91	67,4	182	67,4	
Группа риска Risk group					
SRG	72	53,3	144	53,3	1,000
ImRG	52	38,5	104	38,5	
HRG	11	8,2	22	8,1	

Примечание. * — генетические перестройки и ответ на 8-й и 15-й дни известны не у всех пациентов.

Note. * — genetics, 8 and 15 day response only for patients with available data.

различий не получено, а вот риск ССЛ оказался существенно выше у пациентов с СД ($18,7 \pm 3,4$ % против $3,8 \pm 1,2$ %; $p < 0,001$).

Сравнительный анализ результатов терапии в зависимости от выбранного протокола лечения представлен в табл. 6, 7 и на рис. 2–4. БСВ пациентов с СД в группе ALL-MB 2008 составила 64 ± 7 % против 85 ± 4 % в группе без СД ($p = 0,001$), в группе ALL-MB 2015 — 67 ± 7 % против 84 ± 4 % соответственно ($p = 0,001$). ОВ в группе ALL-MB 2008 составила 70 ± 7 % у детей с СД против 88 ± 4 % в группе «спорадических» ОЛЛ ($p < 0,001$), в группе ALL-MB 2015 — 78 ± 6 % против 92 ± 3 % соответственно ($p < 0,001$).

В отношении КЧР статистически значимых различий не получено ($13,7 \pm 5,3$ % у пациентов с СД против $10,2 \pm 3,2$ % в группе без СД на протоколе ALL-MB 2008; $p = 0,39$ и $14,8 \pm 6,1$ % у пациентов с СД против $12,3 \pm 3,9$ % в группе без СД на протоколе ALL-MB 2015; $p = 0,96$). ССЛ оказалась выше у пациентов с СД ($20,5 \pm 6,1$ % против $4,5 \pm 2,2$ %; $p = 0,004$ в группе ALL-MB 2008 и $18 \pm 4,1$ % против $3,3 \pm 1,3$ %; $p < 0,001$ в группе ALL-MB 2015). В структуре смертности среди пациентов, получавших терапию по протоколу ALL-MB 2008 (см. табл. 6), преобладала индукционная летальность (18 % при СД-ОЛЛ против 1 % при не-СД-ОЛЛ; $p < 0,001$). В группе ALL-MB

Таблица 5. Результаты терапии пациентов с СД-ОЛЛ и не-СД-ОЛЛ, включенных в анализ (подобранных методом подбора пар)

Table 5. Treatment results of ALL patients with DS and without DS included in analysis (by matched-pair method)

Характеристика Characteristic	СД with DS		Не-СД without DS		p
	n	%	n	%	
Всего Total	135	100	270	100	
Смерть в индукции Early death	14	10,4	5	1,9	< 0,001
Резистентность к терапии Non-responder	1	0,7	0	0,0	0,157
Достигли ПП CR achieved	120	88,9	265	98,1	< 0,001
Смерть в ремиссии Remission death	11	8,1	5	1,9	0,002
Рецидивы Relapses	14	10,4	22	8,1	0,459
LFU	2	1,5	5	1,9	0,788
Находятся в ППР CCR	93	68,9	233	86,3	< 0,001

Note. CR – complete remission; CCR – continuous complete remission; LFU – lost-to-follow-up.

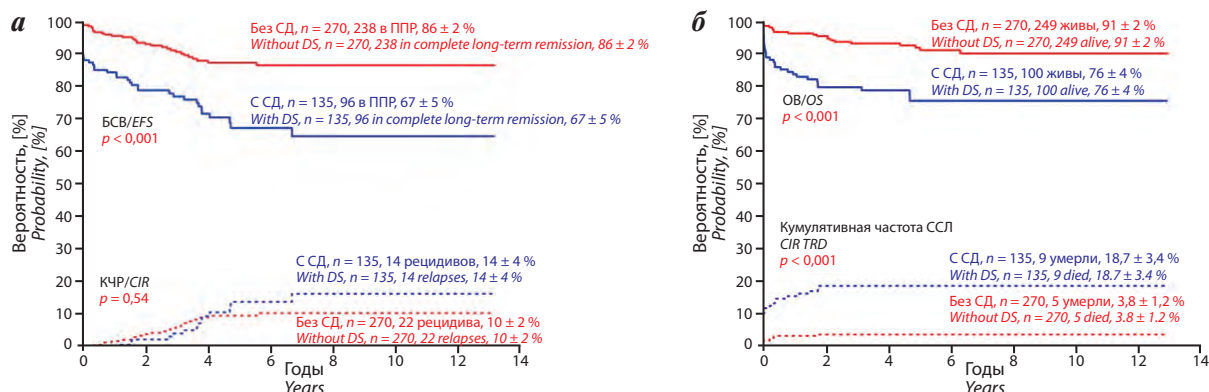


Рис. 1. Результаты терапии пациентов с СД-ОЛЛ и не-СД-ОЛЛ, включенных в анализ (подобранных методом подбора пар): а – БСВ и КЧР; б – ОВ и кумулятивная частота ССЛ

Fig. 1. Treatment results of ALL patients with DS and without DS included in analysis (by matched-pair method): а – event-free survival (EFS) and cumulative incidence of relapse (CIR); б – overall survival (OS) and cumulative incidence of treatment-related death (CI TRD)

2015 статистически значимым событием оказалась смерть в ремиссии (10 % при СД-ОЛЛ против 1 % при не-СД-ОЛЛ; $p < 0,001$). Анализ посмертных эпикризов умерших пациентов с СД-ОЛЛ показал, что все летальные исходы были связаны с неподдающимися контролю инфекционными осложнениями, развившимися на фоне индуцированной ХТ токсичностью. Из 9 больных, получавших терапию по ALL-MB 2015 и умерших в ремиссии, 5 проводилась консолидационная терапия, 4 – поддерживающая. Сравнение кривых выживаемости не показало преимуществ одного протокола лечения перед другим (см. рис. 4), однако сравнение по категориальным признакам выявило ряд отличий в результатах лечения по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015. По нашим данным, эффективность индукционной терапии (вероятность выхода в ПР) среди пациентов с СД, получавших терапию по протоколу ALL-MB 2008, против детей

с СД-ОЛЛ, лечившихся по протоколу ALL-MB 2015, составила 80 % против 92 % соответственно ($p = 0,018$). Вероятность достижения ППР также оказалась ниже в группе ALL-MB 2008 по сравнению с ALL-MB 2015 – 57 % против 75 % соответственно; $p < 0,001$.

Также стоит обратить внимание на то, что среди 44 пациентов с СД-ОЛЛ в группе ALL-MB 2008 33 ребенка не получали ПЭГ в индукции ремиссии. Сравнение кривых выживаемости не показало статистически значимых различий между этими группами (рис. 5). Анализ по категориальным признакам (табл. 8) выявил преимущества тотальной интеграции ПЭГ в индукционной фазе лечения за счет большей вероятности достижения ПР (78,79 % в группе ALL-MB 2008 без ПЭГ в индукции против 92,3 % в группе ALL-MB 2015; $p = 0,0355$) и ППР (51,52 % в группе ALL-MB 2008 без ПЭГ в индукции против 74,73 % в группе ALL-MB 2015; $p = 0,014$).

Таблица 6. Результаты терапии пациентов с СД-ОЛЛ и не-СД-ОЛЛ, включенных в анализ (подобранных методом подбора пар) с учетом выбранного протокола лечения

Table 6. Treatment results of ALL patients with DS and without DS included in analysis (by matched-pair method) depending on selected treatment protocol

Характеристика Characteristic	СД with DS		Не-СД without DS		p
	n	%	n	%	
Протокол терапии ALL-MB 2008 Treatment protocol ALL-MB 2008					
Всего Total	44	100	88	100	
Смерть в индукции Early death	8	18,18	1	1,13	< 0,001
Рефрактерность к терапии Non-responder	1	2,27	0	0,00	0,156
Достигли ПР CR achieved	35	79,54	87	98,86	< 0,001
Смерть в ремиссии Remission death	1	2,27	4	4,55	0,520
Рецидивы Relapses	7	15,9	8	9,09	0,245
LFU	2	4,55	2	2,27	0,473
Находятся в ППР CCR	25	56,82	73	82,96	0,002
Протокол терапии ALL-MB 2015 Treatment protocol ALL-MB 2015					
Всего Total	91	100	182	100	
Смерть в индукции Early death	7	7,69	9	4,95	0,363
Рефрактерность к терапии Non-responder	0	0,00	0	0,00	—
Достигли ПР CR achieved	84	92,3	173	95,05	0,363
Смерть в ремиссии Remission death	9	9,89	1	0,55	< 0,001
Рецидивы Relapses	7	7,69	12	6,59	0,737
LFU	0	0,00	1	0,55	0,479
Находятся в ППР CCR	68	74,73	159	87,36	0,009

Таблица 7. Сравнительные результаты терапии пациентов с СД-ОЛЛ, получавших лечение по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015

Table 7. Comparative treatment results of ALL patients with DS, who received therapy according to the protocols ALL-MB 2008 and ALL-MB 2015

Характеристика Characteristic	ALL-MB 2008		ALL-MB 2015		p
	n	%	n	%	
Всего Total	44	100	91	100	
Смерть в индукции Early death	8	18,18	7	7,69	0,070
Рефрактерность к терапии Non-responder	1	2,27	0	0,00	0,149
Достигли ПР CR achieved	35	79,54	84	92,3	0,018
Смерть в ремиссии Remission death	1	2,27	9	9,89	0,114
Рецидивы Relapses	7	15,9	7	7,69	0,143
LFU	2	4,55	0	0,00	0,041
Находятся в ППР CCR	25	56,82	68	74,73	< 0,001

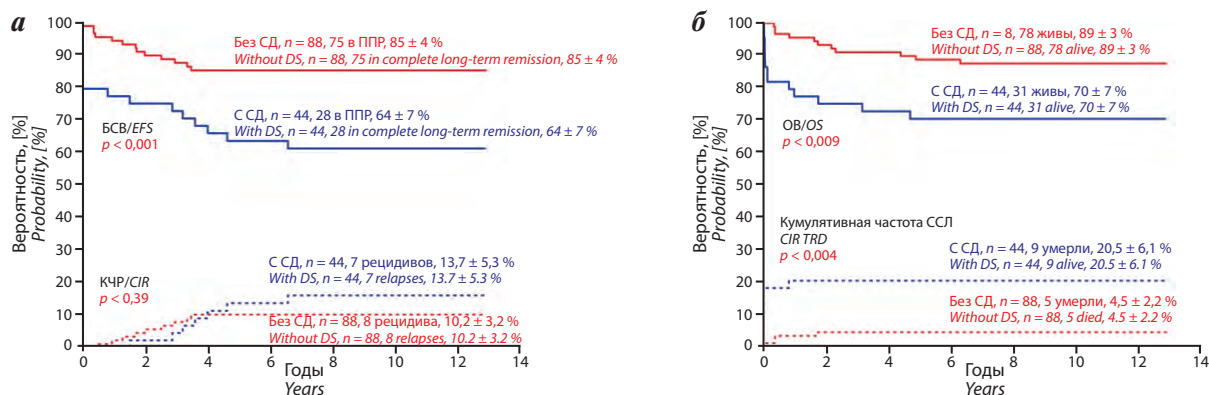


Рис. 2. Результаты терапии пациентов с СД-ОЛЛ и не-СД-ОЛЛ, включенных в анализ (подобранных методом подбора пар), получавших лечение по протоколу ALL-MB 2008: а – БСВ и КЧР; б – ОВ и кумулятивная частота ССЛ

Fig. 2. Treatment results of ALL patients with DS and without DS included in analysis (by matched-pair method) who received therapy according to the ALL-MB 2008 protocol: а – EFS and CIR; б – OS and CI TRD

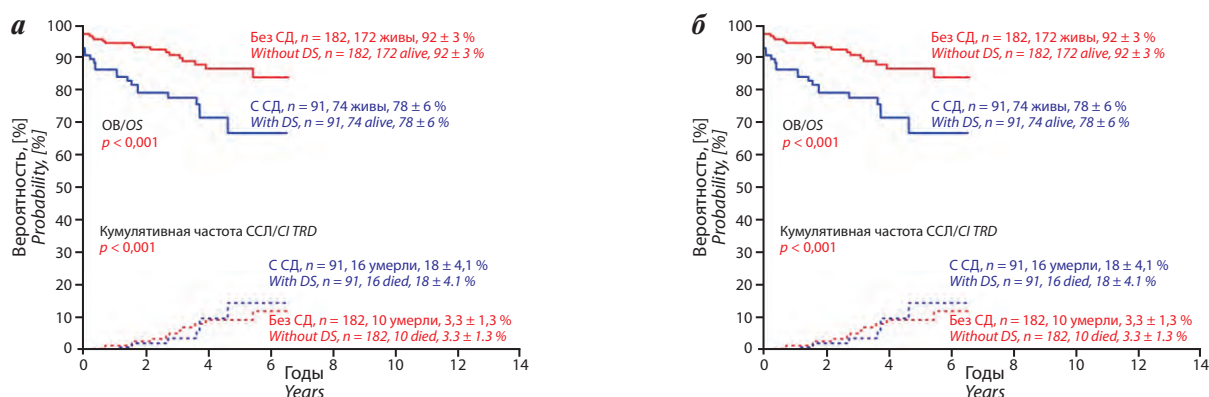


Рис. 3. Результаты терапии пациентов с СД-ОЛЛ и не-СД-ОЛЛ, включенных в анализ результатов терапии (подобранных методом подбора пар), получавших лечение по протоколу ALL-MB 2015: а – БСВ и КЧР; б – ОВ и кумулятивная частота ССЛ

Fig. 3. Treatment results of ALL patients with DS and without DS included in treatment results analysis (by matched-pair method) who received therapy according to the ALL-MB 2015 protocol: а – EFS and CIR; б – OS and CI TRD

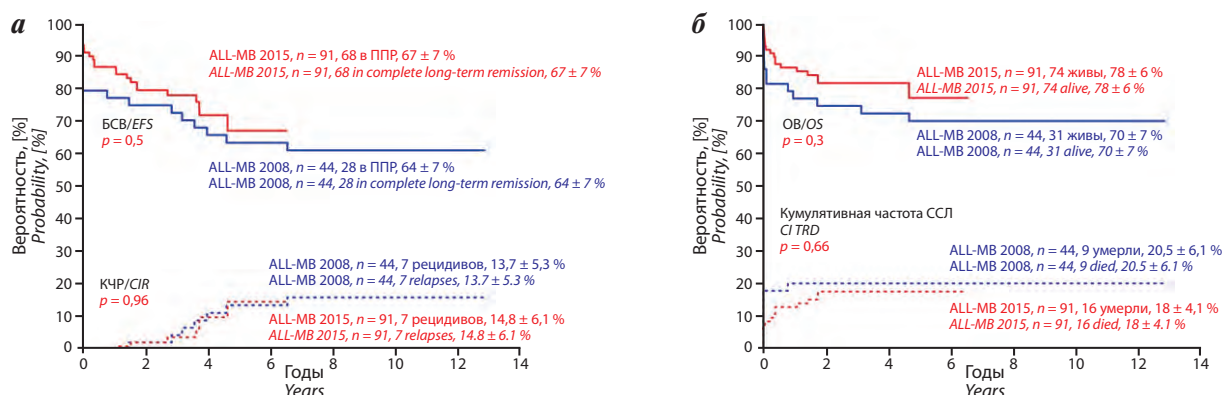


Рис. 4. Результаты терапии пациентов с СД-ОЛЛ, получавших лечение по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015: а – БСВ и КЧР; б – ОВ и кумулятивная частота ССЛ

Fig. 4. Treatment results of ALL patients with DS who received therapy according to the ALL-MB 2008 and ALL-MB 2015 protocols: а – EFS and CIR; б – OS and CI TRD

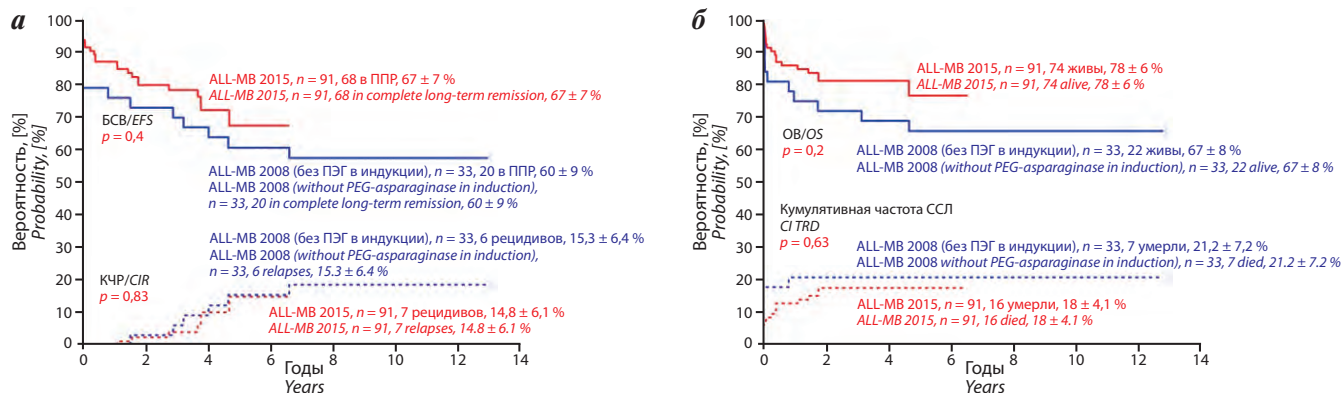


Рис. 5. Результаты терапии пациентов с СД-ОЛЛ, получавших лечение по протоколам ALL-MB 2008 (без ПЭГ в индукции) и ALL-MB 2015: а — БСВ и КЧР; б — ОВ и кумулятивная частота ССЛ

Fig. 5. Treatment results of ALL patients with DS who received therapy according to the ALL-MB 2008 (without PEG-asparaginase in induction phase) and ALL-MB 2015 protocols: а — EFS and CIR; б — OS and CI TRD

Таблица 8. Сравнительные результаты терапии пациентов с СД-ОЛЛ, получавших лечение по протоколам ALL-MB 2008 (без ПЭГ в индукции) и ALL-MB 2015

Table 8. Comparative treatment results of ALL patients with DS, who received therapy according to the protocols ALL-MB 2008 (without PEG-asparaginase in induction phase) and ALL-MB 2015

Характеристика Characteristic	ALL-MB 2008		ALL-MB 2015		p
	n	%	n	%	
Всего Total	33	100	91	100	
Смерть в индукции Early death	6	18,18	7	7,69	0,092
Рефрактерность к терапии Non-responder	1	3,03	0	0,00	0,095
Достигли ПР CR achieved	26	78,79	84	92,3	0,0355
Смерть в ремиссии Remission death	1	3,03	9	9,89	0,215
Рецидивы Relapses	6	18,18	7	7,69	0,092
LFU	2	6,06	0	0,00	0,017
Находятся в ППР CCR	17	51,52	68	74,73	0,014

Обсуждение

Первое упоминание о сочетании лейкемии и СД (в его нынешней трактовке) датировано 1930 г. в статье Брюстера и Кэннона «Острая лимфатическая лейкемия: история болезни 11-месячного монгольского идиота» [16]. Хотя, учитывая современные литературные данные и возраст пациента, мы осмелимся предположить, что в данной публикации речь шла не об ОЛЛ, а об ОМЛ, тем не менее именно с нее начинается история изучения лейкоза, ассоциированного с СД. В настоящее время анализ результатов лечения детей с СД-ОЛЛ проводится большинством крупных исследовательских групп, благодаря чему описаны биологические особенности СД-ОЛЛ:

— плохие результаты терапии, которые отмечены практически всеми исследовательскими группами [9, 17–23]. Единственная группа, опубликовавшая удовлетворительные результаты для небольшой выборки из 38 детей с СД-ОЛЛ, связала хорошие результаты терапии с индивидуальным подбором дозы внутривенного метотрексата и профилактикой лейковорином, в том числе после интратекальных введений [24];

— преобладающая доля ВП-ОЛЛ, при этом Т-клеточные ОЛЛ и ОЛЛ из периферических (зрелых) В-лимфоцитов у пациентов с СД практически не встречаются [9, 17–23];

— редкая встречаемость типичных стратифицирующих ОЛЛ неблагоприятных и благоприятных генетических событий [9, 17–23].

Современные литературные данные свидетельствуют о патогенетической цепи, связанной с несколькими последовательными событиями, ассоциированными с трисомией 21: инициирующей роли гена *DYRK1A* [25], гиперэкспрессии гена *HMGN1* [26] и гиперэкспрессии рецептора *CRLF2* в большинстве случаев СД-ОЛЛ [27] с активацией *CRLF2*-*STAT*-пути. При этом непосредственной причиной повышенной экспрессии *CRLF2* у пациентов с СД-ОЛЛ в настоящее время неизвестна. Только 30–50 % СД-ОЛЛ имеют мутации *JAK2*, у 40–60 % СД-ОЛЛ встречаются мутации других киназ. Мутация в гене *CRLF2* обнаруживается в 10 % случаев СД-ОЛЛ [28]. Чаще всего выявляются аномалии, приводящие к формированию химерного гена *P2RY8-CRLF2* или к транслокации

с локусом *IGH* в *14q22.7* [27]. Однако значение влияния всех этих событий на прогноз при СД-ОЛЛ до конца неясно, но, по немногочисленным данным, не связано с неблагоприятным исходом [29] в отличие от BCR-ABL1-подобной лейкемии у не-СД-ОЛЛ пациентов [30]. Объяснение этого феномена может быть связано с естественным подавлением активированного *JAK-2* у CRLF2-позитивных СД-ОЛЛ из-за aberrаций с потерей функции в гене *USP9X*, о котором было сообщено О. Schwartzman et al. по результатам интегративного геномного анализа 25 случаев-ремиссий и рецидивов СД-ОЛЛ [31]. Таким образом, что с научной точки зрения нелогично, подавление «гиперсигнализации» CRLF2-STAT-пути может инициировать прогрессирование СД-ОЛЛ.

— значительная роль осложнений, связанных с токсичностью полихимиотерапии и, как следствие, высокой доли ССЛ в структуре выживаемости пациентов с СД-ОЛЛ [9, 17–23]. Вероятно, это связано с тем, что конституциональная дополнительная копия хромосомы 21 у детей с СД приводит к изменению метаболизма метотрексата [32, 33] и 6-меркаптопурина [33]. Как известно, транспорт метотрексата внутрь клеток осуществляется с помощью восстановленного носителя фолиевой кислоты (reduced folat carrier, RFC) [34]. Ген, кодирующий RFC, локализован в критической области хромосомы 21 — *21q22.3* (ген *RFC1*, он же *IFC1* или *SLC19A1*) [34]. В гипердиплоидных лимфобластах, содержащих дополнительные копии хромосомы 21, экспрессия гена происходит сильнее по сравнению с негипердиплоидными бластами, способствуя повышенному уровню образования полиглутаматов метотрексата [35, 36]. Повышенная экспрессия *RFC1* может также привести к большему внутриклеточному транспорту метотрексата в различных тканях тела пациентов с СД (например, в желудочно-кишечном тракте), а также в лимфобластах, что способствует увеличению токсичности метотрексата у пациентов с СД. Усиление пуринового метаболизма при СД, приводящее к большей потребности в тетрагидрофолатах и повышенной чувствительности к метотрексату, также может происходить из-за активизации ферментных систем на хромосоме 21 [37], замыкая порочный круг, если говорить о чрезмерной токсичности метотрексата как патологическом состоянии. Важным является то, что одновременное введение метотрексата и 6-меркаптопурина приводит к большей биодоступности 6-меркаптопурина и увеличивает включение метаболита 6-меркаптопурина — 6-тиогуанина — в ДНК, что приводит к еще большему цитотоксическому эффекту [38].

Еще одной важной фенотипической особенностью людей с СД является ассоциированная с синдромом лейкопении [39], которую необходимо учитывать при индивидуальном подборе доз метотрексата и 6-меркаптопурина во время проведения терапии.

Вероятно, важное значение также имеет и токсичность антрациклинов, хорошо проанализированная для пациентов с СД-ОМЛ [40]. Не исключено, что

решающим для СД является не кардиотоксичность антрациклинов, а индуцированная этой группой препаратов миелосупрессия.

Также высокую летальность можно связать с инициальными соматическими врожденными аномалиями и с ассоциированными с СД нарушениями иммунитета [41, 42]. Сегодня к ним относят Т- и В-клеточную лимфопению с заметным уменьшением количества наивных лимфоцитов, нарушения митоген-индуцированной пролиферации Т-клеток, снижение специфических ответов антител на иммунизацию и дефекты хемотаксиса нейтрофилов. Имеются ограниченные доказательства генетических аномалий, вторичных по отношению к трисомии хромосомы 21 и влияющих на иммунную систему, таких как потенциальные последствия гиперэкспрессии генов, в первую очередь *SOD1* и *RCAN1*. Постулируется вторичный иммунодефицит из-за метаболических или пищевых факторов при СД, особенно дефиците цинка. Неиммунологические факторы, в том числе аномальные анатомические структуры (например, небольшой ушной канал, трахеомалация) и гастроэзофагеальный рефлюкс, могут играть роль в увеличении частоты инфекций дыхательных путей. Молекулярные механизмы, приводящие к иммунным дефектам, наблюдаемым у людей с СД, и вклад этих иммунологических аномалий в повышенный риск инфекций требуют дальнейшего изучения.

В данной работе мы проанализировали инициальные характеристики, ответ на терапию и ее результаты у 135 пациентов с СД-ОЛЛ, зарегистрированных в БД исследовательской группы «Москва—Берлин» за 13 лет и получавших терапию по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015. Наша выборка примерно соответствует, а в некоторых случаях даже превосходит опубликованные в последние годы основными международными группами [9, 17–23].

Анализ результатов терапии по протоколу ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015 у пациентов с СД-ОЛЛ проведен нами в сравнении с группой, специально подобранной с помощью метода подбора пар (“match-pair”), таким образом была создана группа сравнения, которая полностью соответствует группе СД-ОЛЛ по всему набору инициальных характеристик. Учитывая ретроспективный характер нашей работы, этот способ является возможным аналогом рандомизации, что делает полученные данные статистически значимыми.

Результаты терапии среди пациентов СД-ОЛЛ, получавших лечение как по протоколу ALL-MB 2008, так и по протоколу ALL-MB 2015, в сравнении со «спорадическими» ОЛЛ являются неудовлетворительными и коррелируют с данными, которые были опубликованы большинством крупных исследовательских групп, включая «Москва—Берлин», ранее [9, 17–23].

БСВ пациентов с СД-ОЛЛ в группе ALL-MB 2008 составила $64 \pm 7\%$ против $85 \pm 4\%$ среди не-СД-ОЛЛ ($p = 0,001$), в группе ALL-MB 2015 — $67 \pm 7\%$ про-

тив $84 \pm 4\%$ соответственно ($p = 0,001$). ОВ в группе ALL-MB 2008 составила $70 \pm 7\%$ у детей с СД против $89 \pm 3\%$ у не-СД пациентов ($p = 0,009$), в группе ALL-MB 2015 — $78 \pm 6\%$ против $92 \pm 3\%$ соответственно ($p < 0,001$). Различия в выживаемости были обусловлены резким увеличением летальности на всех этапах терапии у пациентов с СД-ОЛЛ (риск ССЛ оказался выше у пациентов с СД: $20,5 \pm 6,1\%$ против $4,5 \pm 2,2\%$; $p = 0,004$ в группе ALL-MB 2008 и $18 \pm 4,1\%$ против $3,3 \pm 1,3\%$; $p < 0,001$ в группе ALL-MB 2015) без достоверного увеличения КЧР.

Сравнение групп по категориальным признакам выявило ряд отличий в результатах лечения по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015. По нашим данным, эффективность индукционной терапии (вероятность выхода в ПР) среди пациентов с СД, получавших терапию по протоколу ALL-MB 2008, против детей с СД-ОЛЛ, лечившихся по протоколу ALL-MB 2015, составила 80% против 92% соответственно ($p = 0,018$). Вероятность достижения ППР также оказалась ниже в группе ALL-MB 2008 по сравнению с ALL-MB 2015 — 57% против 75% соответственно; $p < 0,001$. По нашему мнению, снижение индукционной летальности связано с более качественным контролем над лейкоемией за счет тотальной интеграции в рамках протокола ALL-MB 2015 ПЭГ в начале проведения индукционной терапии, что подтвердилось большей вероятностью достижения ПР ($78,79\%$ в группе ALL-MB 2008 без ПЭГ в индукции против $92,3\%$ в группе ALL-MB 2015; $p = 0,0355$) и ППР ($51,52\%$ в группе ALL-MB 2008 без ПЭГ в индукции против $74,73\%$ в группе ALL-MB 2015; $p = 0,014$) по результатам проведенного статистического анализа.

Быстрое достижение ремиссии способствует снижению риска развития фульминантных септических состояний на фоне индуцированной терапией токсичности (особенно в отношении слизистых оболочек). При сравнении частоты смертей в ремиссии среди пациентов с СД-ОЛЛ, получавших терапию по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015, статистически значимых различий не выявлено ($2,27\%$ против $9,89\%$; $p = 0,114$). В целом результаты лечения СД-ОЛЛ по протоколу ALL-MB 2015 оказались лучше, чем по протоколу ALL-MB 2008, прежде всего за счет большего числа пациентов, достигших ПР и ППР.

В любом случае неудовлетворительные результаты терапии у пациентов с СД-ОЛЛ в связи с ее высокой токсичностью свидетельствует о том, что необходимо-

сти в дальнейшей интенсификации ХТ нет. Отсутствие различий в частоте развития рецидивов предполагает эффективность терапии особо низкой интенсивности у таких больных. Дальнейшая оптимизация терапии должна быть связана исключительно с поиском путей снижения летальности.

Одной из особенностей нашего протокола, наряду с редукцией ХТ, является интенсивное использование интратекальных введений химиопрепаратов, в том числе метотрексата. Одним из способов преодоления чрезмерной токсичности может стать введение в практику обязательного использования лейковорина у таких пациентов при проведении интратекальной терапии. Также стоит проявлять особую осторожность при проведении подбора доз метотрексата и 6-меркаптопурина, начинать подбор с редуцированных до $10\text{--}15\%$ доз, с очень постепенной эскалацией дозы до предельно переносимой для каждого конкретного пациента. Терапия любых оппортунистических заболеваний у пациента с СД-ОЛЛ требует настороженности на всех этапах лечения, включая поддерживающую терапию, и должна проводиться под контролем профильного специалиста (гематолога, детского онколога), способного своевременно распознать жизнеугрожающие осложнения и провести необходимую коррекцию режима ХТ и сопроводительной терапии.

Заключение

Пациенты с СД-ОЛЛ, безусловно, являются отдельной группой среди всех пациентов с ОЛЛ в связи с уникальными биологическими особенностями, связанными как с лейкоемией, так и с фенотипическими особенностями СД. Необходимы дальнейшие исследования по изучению молекулярно-генетических и других особенностей этой группы больных. Результаты терапии пациентов с СД-ОЛЛ на сегодняшний день остаются неудовлетворительными за счет высокой токсичности терапии и связанной с ней летальности даже на этапах поддерживающей терапии, что не характерно для «спорадического» детского ОЛЛ. Необходимы новые подходы к сопроводительной терапии с учетом имеющихся данных об особенностях фармакокинетики и метаболизма лекарственных препаратов у таких пациентов. Также необходимы новые исследования по использованию современных молекулярно-нацеленных препаратов и иммунотерапии, которые, не обладая высокой токсичностью, показывают свою эффективность в лечении ОЛЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ross J.A., Spector L.G., Robison L.L., Olshan A.F. Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(1):8–12. doi: 10.1002/pbc.20165. PMID: 15390275.
- Hasle H., Clemmensen I.H., Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet*. 2000;355(9199):165–9. doi: 10.1016/S0140-6736(99)05264-2. PMID: 10675114.
- Robison L.L. Down syndrome and leukemia. *Leukemia*. 1992;6 Suppl 1:5–7. PMID: 1532221.
- Avet-Loiseau H., Mechinaud F., Harousseau J.L. Clonal hematologic disorders in Down syndrome. A review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1995;17(1):19–24. doi: 10.1097/00043426-199502000-00003. PMID: 7743232.
- Zipursky A., Peeters M., Poon A. Megakaryoblastic leukemia and Down's syndrome: a review. *Pediatr Hematol Oncol*. 1987;4(3):211–30. doi: 10.3109/08880018709141272. PMID: 2978961.
- Lange B. The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down's syndrome. *Br J Haematol*. 2000;110(3):51–24. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.02027.x. PMID: 10997960.
- Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Алейникова О.В., Фечина Л.Г., Шамардина А.В., Литвинов Д.В., Пономарева Н.И., Бойченко Э.Г., Дудкин С.А., Стрелева О.В., Кондратчик К.Л., Мансурова Е.Г., Минкина Л.М., Лапотенцова Е.С., Инюшкина Е.В., Юдина Н.Б., Павлова Г.П., Жуковская Е.В., Хлебникова О.П., Лагойко С.Н., Башарова Е.В., Денисов Р.Э., Злобина В.Д., Банщикова Е.С., Асланян К.С., Кондакова Е.В., Целоусова Е.В., Мякова Н.В., Турбова Т.В., Рыскаль О.В., Чипсанова Н.Ф., Варфоломеева С.Р., Румянцев А.Г. Эффективность протокола ALL-MB-2002 у детей с острым лимфобластным лейкозом. Терапевтический архив. 2010;82(7):11–9. [Rumyantseva Yu.V., Karachunskiy A.I., Aleynikova O.V., Fechina L.G., Shamardina A.V., Litvinov D.V., Ponomareva N.I., Boychenko E.G., Dudkin S.A., Strenova O.V., Kondratich K.L., Mansurova E.G., Minkina L.M., Lapotentova E.S., Inyushkina E.V., Yudina N.B., Pavlova G.P., Zhukovskaya E.V., Khlebnikova O.P., Lagoiko S.N., Basharova E.V., Denisov R.E., Zlobina V.D., Banshchikova E.S., Aslanyan K.S., Kondakova E.V., Tselousova E.V., Myakova N.V., Turobova T.V., Ryskal O.V., Chipsanova N.F., Varfolomeeva S.R., Rumyantsev A.G. Effectiveness of the ALL-MB-2002 protocol in children with acute lymphoblastic leukemia. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2010;82(7):11–9. (In Russ.)].
- Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В., Бурлуцкая Т.И., Попова Н.А., Осмульская Н.С., Алескерова Г.А., Сабанцев С.Л., Гордеева З.С., Батманова Н.А., Тренина М.Р., Бирлюкова Д.В., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002: результаты мультицентрового ретроспективного исследования. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(3):59–70. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-3-59-70. [Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V., Burlutskaya T.I., Popova N.A., Osmulskaya N.S., Aleskerova G.A., Sabantsev S.L., Gordeeva Z.S., Batmanova N.A., Trenina M.R., Biryukova D.V., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children by ALL IC-BFM 2002 protocol: results of multicenter retrospective study. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021;8(3):59–70. (In Russ.)].
- Супрун Р.Н., Румянцева Ю.В., Быданов О.И., Жарикова Л.И., Лагойко С.Н., Лебедев В.В., Кондратчик К.Л., Асланян К.С., Алейникова О.В., Фечина Л.Г., Быкова Г.В., Пономарева Н.И., Мякова Н.В., Попов А.М., Ольшанская Ю.В., Казакова А.Н., Масчан А.А., Новичкова Г.А., Карачунский А.И. Острый лимфобластный лейкоз у детей с синдромом Дауна: опыт группы «Москва–Берлин». Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021;20(1):14–26. doi: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-14-26. [Suprun R.N., Roumiantseva Yu.V., Bydanov O.I., Zharikova L.I., Lagoiko S.N., Lebedev V.V., Kondratich K.L., Aslanyan K.S., Aleynikova O.V., Fechina L.G., Bykova G.V., Ponomareva N.I., Myakova N.V., Popov A.M., Olshanskaya Yu.V., Kazakova A.N., Maschan A.A., Novichkova G.A., Karachunskiy A.I. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: "Moscow–Berlin" experience. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2021;20(1):14–26. (In Russ.)].
- Bene M.C., Castoldi G., Knapp W., Ludwig W.D., Matutes E., Orfao A., van't Veer M.B. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995;9(10):1783–6. PMID: 7564526.
- Новикова И.А., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Цаур Г.А., Белевцев М.В., Попов А.М. Стандарт российско-белорусской кооперативной группы по иммунофенотипированию острого лимфобластного лейкоза у детей. Онкогематология. 2018;13(1):73–82. doi: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-73-82. [Novikova I.A., Verzhbitskaya T.Yu., Movchan L.V., Tsaur G.A., Belevtsev M.V., Popov A.M. Russian-Belarusian multicenter group standard guidelines for childhood acute lymphoblastic leukemia flow cytometric diagnostics. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2018;13(1):73–82. (In Russ.)].
- Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457–81.
- Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50(3):163–70. PMID: 5910392.
- Kalbfleisch J., Prentice R. The Statistical Analysis of Failure Time Data. Wiley, New York, 2002.
- Cortese G., Andersen P.K. Competing risks and time-dependent covariates. *Biom J*. 2010;52(1):138–58. doi: 10.1002/bimj.200900076. PMID: 20029852.
- Brewster H.F., Cannon H.E. Acute lymphatic leukemia: report of case in eleventh month mongolian idiot. *New Orl Med Surg J*. 1930;82:872–3.
- Dördelmann M., Schrappe M., Reiter A., Zimmermann M., Graf N., Schott G., Lampert F., Harbott J., Niemeyer C., Ritter J., Dörfel W., Nessler G., Kühl J., Riehm H. Down's syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in four consecutive BFM trials. Berlin–Frankfurt–Münster Group. *Leukemia*. 1998;12(5):645–51. doi: 10.1038/sj.leu.2400989. PMID: 9593260.
- Chessells J.M., Harrison G., Richards S.M., Bailey C.C., Hill F.G., Gibson B.E., Hann I.M. Down's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia: clinical features and response to treatment. *Arch Dis Child*. 2001;85(4):321–5. doi: 10.1136/adc.85.4.321. PMID: 11567943.
- Whitlock J.A., Sather H.N., Gaynon P., Robison L.L., Wells R.J., Trigg M., Heerema N.A., Bhatia S. Clinical characteristics and outcome of children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood*. 2005;106(13):4043–9. doi: 10.1182/blood-2003-10-3446. PMID: 16109782.
- Zeller B., Gustafsson G., Forestier E., Abrahamsson J., Clausen N., Heldrup J., Hovi L., Jonmundsson G., Lie S.O., Glomstein A., Hasle H.; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Acute leukaemia in children with Down syndrome: a population-based Nordic study. *Br J Haematol*. 2005;128(6):797–804. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05398.x. PMID: 15755283.
- Maloney K.W., Carroll W.L., Carroll A.J., Devidas M., Borowitz M.J., Martin P.L., Pullen J., Whitlock J.A., Willman C.L., Winick N.J., Camitta B.M., Hunger S.P. Down syndrome childhood acute lymphoblastic leukemia has a unique spectrum of sentinel cytogenetic lesions that influences treatment outcome: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2010;116(7):1045–50. doi: 10.1182/blood-2009-07-235291. PMID: 20442364.
- Maloney K.W., Wood B., Whitlock J.A., Loh M., Raetz E.A., Winick N. Event free and overall survival for children with Down syndrome and B-lymphoblastic leukemia in Children's Oncology Group trials AALL0232 and AALL0331. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(S1):S4 abstract # 4009.
- Buitenkamp T.D., Izraeli S., Zimmermann M., Forestier E., Heerema N.A., van den Heuvel-Eibrink M.M., Pieters R., Korbijn C.M., Silverman L.B., Schmiegelow K., Liang D.C., Horibe K., Arico M., Biondi A., Basso G., Rabin K.R., Schrappe M., Cario G., Mann G., Morak M., Panzer-Grümayer R., Mondelaers V.,

- Lammens T., Cavé H., Stark B., Ganmore I., Moorman A.V., Vora A., Hunger S.P., Pui C.H., Mullighan C.G., Manabe A., Escherich G., Kowalczyk J.R., Whitlock J.A., Zwaan C.M. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood*. 2014;123(1):70–7. doi: 10.1182/blood-2013-06-509463. PMID: 24223333.
24. Athale U.H., Puligandla M., Stevenson K.E., Asselin B., Clavell L.A., Cole P.D., Kelly K.M., Laverdiere C., Leclerc J.M., Michon B., Schorin M.A., Sulis M.L., Welch J.J.G., Harris M.H., Neuberg D.S., Sallan S.E., Silverman L.B. Outcome of children and adolescents with Down syndrome treated on Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium protocols 00-001 and 05-001. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(10):e27256. doi: 10.1002/pbc.27256.
25. Thompson B.J., Bhansali R., Diebold L., Cook D.E., Stolzenburg L., Casagrande A.S., Besson T., Leblond B., Désiré L., Malinge S., Crispino J.D. DYRK1A controls the transition from proliferation to quiescence during lymphoid development by destabilizing Cyclin D3. *J Exp Med*. 2015;212(6):953–70. doi: 10.1084/jem.20150002.
26. Lane A.A., Chapuy B., Lin C.Y., Tivey T., Li H., Townsend E.C., van Bodegom D., Day T.A., Wu S.C., Liu H., Yoda A., Alexe G., Schinzel A.C., Sullivan T.J., Malinge S., Taylor J.E., Stegmaier K., Jaffe J.D., Bustin M., te Kronnie G., Izraeli S., Harris M.H., Stevenson K.E., Neuberg D., Silverman L.B., Sallan S.E., Bradner J.E., Hahn W.C., Crispino J.D., Pellman D., Weinstock D.M. Triplication of a 21q22 region contributes to B cell transformation through HMGN1 overexpression and loss of histone H3 Lys27 trimethylation. *Nat Genet*. 2014;46(6):618–23. doi: 10.1038/ng.2949.
27. Mullighan C.G., Collins-Underwood J.R., Phillips L.A., Loudin M.G., Liu W., Zhang J., Ma J., Coustan-Smith E., Harvey R.C., Willman C.L., Mikhail F.M., Meyer J., Carroll A.J., Williams R.T., Cheng J., Heerema N.A., Basso G., Pession A., Pui C.H., Raimondi S.C., Hunger S.P., Downing J.R., Carroll W.L., Rabin K.R. Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor- and Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2009;41(11):1243–6. doi: 10.1038/ng.469.
28. Hanada I., Terui K., Ikeda F., Toki T., Kanazaki R., Sato T., Kamio T., Kudo K., Sasaki S., Takahashi Y., Hayashi Y., Inukai T., Kojima S., Koike K., Kosaka Y., Kobayashi M., Imaizumi M., Mitsui T., Hori H., Hara J., Horibe K., Nagai J., Goto H., Ito E. Gene alterations involving the CRLF2-JAK pathway and recurrent gene deletions in Down syndrome associated acute lymphoblastic leukemia in Japan. *Genes Chromosomes Cancer*. 2014;53(11):902–10. doi: 10.1002/gcc.22201.
29. Buitenkamp T.D., Pieters R., Gallimore N.E., van der Veer A., Meijerink J.P., Beverloo H.B., Zimmermann M., de Haas V., Richards S.M., Vora A.J., Mitchell C.D., Russell L.J., Schwab C., Harrison C.J., Moorman A.V., van den Heuvel-Eibrink M.M., den Boer M.L., Zwaan C.M. Outcome in children with Down's syndrome and acute lymphoblastic leukemia: role of *IKZF1* deletions and *CRLF2* aberrations. *Leukemia*. 2012;26(10):2204–11. doi: 10.1038/leu.2012.84.
30. Tran T.H., Loh M.L. Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):561–6. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.561. PMID: 27913529.
31. Schwartzman O., Savino A.M., Gombert M., Palmi C., Cario G., Schrappe M., Eckert C., von Stackelberg A., Huang J.Y., Hameiri-Grossman M., Avigad S., te Kronnie G., Geron I., Birger Y., Rein A., Zarfati G., Fischer U., Mukamel Z., Stanulla M., Biondi A., Cazzaniga G., Vetere A., Wagner B.K., Chen Z., Chen S.J., Tanay A., Borkhardt A., Izraeli S. Suppressors and activators of JAK-STAT signaling at diagnosis and relapse of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(20):E4030–9. doi: 10.1073/pnas.1702489114.
32. Taub J.W. Relationship of chromosome 21 and acute leukemia in children with Down syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001;23(3):175–8. doi: 10.1097/00043426-200103000-00012. PMID: 11305722.
33. Østergaard A., Bohnstedt C., Grell K., Degn M., Zeller B., Taskinen M., Hafsteinsdóttir S., Björgvinsdóttir H., Heyman M., Hoogerbrugge P., Schmiegelow K., Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome: 6-mercaptopurine and methotrexate metabolites during maintenance therapy. *Leukemia*. 2021;35(3):863–6. doi: 10.1038/s41375-020-0946-2.
34. Mikkelsen T.S., Thorn C.F., Yang J.J., Ulrich C.M., French D., Zaza G., Dunnenberger H.M., Marsh S., McLeod H.L., Giacomini K., Becker M.L., Gaedigk R., Leeder J.S., Kager L., Relling M.V., Evans W., Klein T.E., Altman R.B. PharmGKB summary: methotrexate pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(10):679–86. doi: 10.1097/FPC.0b013e328343dd93. PMID: 21317831.
35. Belkov V.M., Krynetski E.Y., Schuetz J.D., Yanishevski Y., Masson E., Mathew S., Raimondi S., Pui C.H., Relling M.V., Evans W.E. Reduced folate carrier expression in acute lymphoblastic leukemia: a mechanism for ploidy but not lineage differences in methotrexate accumulation. *Blood*. 1999;93(5):1643–50. PMID: 10029593.
36. Zhang L., Taub J.W., Williamson M., Wong S.C., Hukku B., Pullen J., Ravindranath Y., Matherly L.H. Reduced folate carrier gene expression in childhood acute lymphoblastic leukemia: relationship to immunophenotype and ploidy. *Clin Cancer Res*. 1998;4(9):2169–77. PMID: 9748136.
37. Peeters M., Poon A. Down syndrome and leukemia: unusual clinical aspects and unexpected methotrexate sensitivity. *Eur J Pediatr*. 1987;146(4):416–22. doi: 10.1007/BF00444952. PMID: 2958283.
38. Hedeland R.L., Hvidt K., Nersting J., Rosthøj S., Dalhoff K., Lausen B., Schmiegelow K. DNA incorporation of 6-thioguanine nucleotides during maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;66(3):485–91. doi: 10.1007/s00280-009-1184-5.
39. Roberts I., Izraeli S. Haematopoietic development and leukaemia in Down syndrome. *Br J Haematol*. 2014;167(5):587–99. doi: 10.1111/bjh.13096.
40. O'Brien M.M., Taub J.W., Chang M.N., Massey G.V., Stine K.C., Raimondi S.C., Becton D., Ravindranath Y., Dahl G.V.; Childre's Oncology Group Study POG 9421. Cardiomyopathy in children with Down syndrome treated for acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group Study POG 9421. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):414–20. doi: 10.1200/JCO.2007.13.2209.
41. Baird P.A., Sadovnick A.D. Life expectancy in Down syndrome. *J Pediatr*. 1987;110(6):849–54. doi: 10.1016/s0022-3476(87)80395-5. PMID: 2953876.
42. Levin S. The immune system and susceptibility to infections in Down's syndrome. *Prog Clin Biol Res*. 1987;246:143–62. PMID: 2958878.

Статья поступила в редакцию: 25.04.2022. Принята в печать: 06.06.2022.

Article was received by the editorial staff: 25.04.2022. Accepted for publication: 06.06.2022.

Острый лимфобластный лейкоз у детей: мультицентровое исследование протокола ALL IC-BFM 2002

Т.Т. Валиев¹, М.А. Шервашидзе¹, И.В. Осипова², Т.И. Бурлуцкая³, Н.А. Попова⁴, Н.С. Осмульская⁵,
Г.А. Алескерова⁶, С.Л. Сабанцев⁷, З.С. Гордеева⁷, В.Ю. Смирнов⁸, О.А. Побережная⁸, С.Н. Юлдашева⁹, И.А. Бабич¹⁰,
В.Т. Гусейнов¹¹, С.Н. Джалилова¹¹, Ю.С. Коркина¹, Н.А. Батманова¹, К.И. Киргизов¹, С.Р. Варфоломеева¹

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

²ГБУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; Россия, 420138, Республика Татарстан, Казань, ул. Оренбургский тракт, 140;

³ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница»; Россия, 308036, Белгород, ул. Губкина, 44;

⁴ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 400138, Волгоград, ул. Землячки, 78;

⁵БУЗ ОО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 644001, Омск, ул. Куйбышева, 77;

⁶Национальный центр онкологии Министерства здравоохранения Республики Азербайджан; Республика Азербайджан, AZ1012, Баку, ул. Г. Зардаби, 79б;

⁷ГБУ РМЭ «Йошкар-Олинская детская городская больница имени Л.И. Соколовой»; Россия, 424004, Республика Марий-Эл, Йошкар-Ола, ул. Волкова, 104;

⁸ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая детская больница»; Россия, 248007, Калуга, ул. Вишневого, 1; ⁹«Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака» Минздрава ДНР; Россия, 283045, Донецкая Народная Республика, Донецк, Ленинский просп., 47;

¹⁰ГБУЗ «Областная детская больница»; Россия, 693006, Сахалинская область, Южно-Сахалинск, ул. Ленина, 311;

¹¹Национальный центр гематологии и трансфузиологии; Республика Азербайджан, AZ1007, Баку, Насиминский район, ул. Гашгая Мирали, 145

Контактные данные: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Актуальность. Одним из наиболее значимых достижений клинической онкогематологии XX века стало излечение детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Успех в лечении ОЛЛ оказался возможным благодаря комплексной (клинической, морфо-иммунологической, цитогенетической) диагностике и разработке дифференцированных, риск-адаптированных протоколов лечения. Пионером в создании эффективных программ лечения ОЛЛ у детей стала немецкая группа BFM (Berlin–Frankfurt–Munster). Разработанные ею принципы и подходы в лечении позволяют в настоящее время излечивать подавляющее большинство пациентов.

Цель исследования — представить результаты лечения ОЛЛ у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002 в рамках многолетнего мультицентрового исследования.

Материалы и методы. В исследование включены 592 пациента с впервые установленным диагнозом ОЛЛ. Средний возраст больных составил 10,5 года (от 4 месяцев до 21 года). С 01.11.2003 по 16.05.2022 лечение проводилось по протоколу ALL IC-BFM 2002 в 11 клиниках. Показатели общей (ОВ), безрецидивной (БРВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости больных оценивались на 01.07.2022.

Результаты. Полная клинико-гематологическая ремиссия достигнута к 33-му дню терапии у 582 (98,3 %) пациентов. Десятилетняя ОВ оказалась $90,4 \pm 1,5$ %, БРВ — $83,9 \pm 1,9$ %, БСВ — $82,4 \pm 1,9$ %. Анализ выживаемости больных ОЛЛ в прогностических группах риска показал, что 10-летняя ОВ в группе стандартного риска составила $92,8 \pm 1,7$ %, БРВ — $86 \pm 2,2$ % и БСВ — $84,3 \pm 2,2$ %. Среди пациентов группы среднего риска показатели ОВ, БРВ и БСВ были $94,6 \pm 2,6$ %, $82,2 \pm 5$ % и $81,7 \pm 5$ % соответственно. Наименее благоприятным оказался прогноз больных ОЛЛ из группы высокого риска, где ОВ составила $69,5 \pm 8,7$ %, БРВ — $62 \pm 9,4$ % и БСВ — $60,3 \pm 9,3$ %.

Заключение. Протокол ALL IC-BFM 2002 по результатам мультицентрового исследования показал высокую эффективность с возможностью достижения 10-летней ОВ в $90,4 \pm 1,5$ %. Данный протокол оказался воспроизводимым не только в федеральных, но и в региональных клиниках, что наряду с высокими показателями многолетней выживаемости больных позволило включить его в клинические рекомендации Минздрава России.

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

Для цитирования: Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В., Бурлуцкая Т.И., Попова Н.А., Осмульская Н.С., Алескерова Г.А., Сабанцев С.Л., Гордеева З.С., Смирнов В.Ю., Побережная О.А., Юлдашева С.Н., Бабич И.А., Гусейнов В.Т., Джалилова С.Н., Коркина Ю.С., Батманова Н.А., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Острый лимфобластный лейкоз у детей: мультицентровое исследование протокола ALL IC-BFM 2002. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(3):32–41.

Информация об авторах

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>
 М.А. Шервашидзе: научный сотрудник отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: shervashidze85@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>
 И.В. Осипова: заведующая детским онкологическим отделением ДРКБ Минздрава Республики Татарстан, e-mail: ivos29@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9833-5156>
 Т.И. Бурлуцкая: заведующая детским онкологическим отделением ДОКБ, e-mail: gematology@mail.ru
 Н.А. Попова: заведующая детским онкологическим отделением ВОКОД, e-mail: napopova753@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5049-3638>
 Н.С. Осмульская: заведующая детским онкологическим отделением ОДКБ, e-mail: natuly65@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5224-0677>
 Г.А. Алескерова: к.м.н., заведующая детским отделением химиотерапии Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Республики Азербайджан, e-mail: aleskerova@rambler.ru
 С.Л. Сабанцев: врач-гематолог, врач-детский онколог, заведующий детским онкогематологическим отделением Йошкар-Олинской ДГБ им. Л.И. Соколовой, e-mail: sabantsevdbg@yandex.ru
 З.С. Гордеева: врач-детский онколог, заместитель главного врача по медицинской части Йошкар-Олинской ДГБ им. Л.И. Соколовой, e-mail: dgb@mari-el.ru
 В.Ю. Смирнов: врач-детский онколог онкологического отделения Калужской ОКДБ, e-mail: gbuz_obldetklinik@adm.kaluga.ru
 О.А. Побережная: заведующая онкологическим отделением Калужской ОКДБ, e-mail: ol2home@yandex.ru
 С.Н. Юлдашева: заведующая отделением детской онкологии ИНВХ им. В.К. Гусака, e-mail: oogdinvh@mail.ru
 И.А. Бабич: заведующая педиатрическим отделением № 2 ОДБ, e-mail: irisha_babich92@mail.ru
 В.Т. Гусейнов: исполнительный директор Национального центра гематологии и трансфузиологии, e-mail: dr.valeh@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5418-3445>
 С.Н. Джалилова: заведующая отделением детской гематологии Национального центра гематологии и трансфузиологии, e-mail: sevilcelilova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2047-1411>
 Ю.С. Коркина: врач-детский онколог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: juliaskomorokhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8482-1863>
 Н.А. Батманова: к.м.н., заведующая отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 2 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, e-mail: batmanova_nataly@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>
 К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370
 С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе: разработка концепции и дизайна статьи, сбор данных, разработка автоматизированной базы данных, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, обзор литературы по теме статьи, анализ результатов исследования, написание текста рукописи, составление резюме
 Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе, И.В. Осипова, Т.И. Бурлуцкая, Н.А. Попова, Н.С. Осмульская, Г.А. Алескерова, С.Л. Сабанцев, З.С. Гордеева, В.Ю. Смирнов, О.А. Побережная, С.Н. Юлдашева, И.А. Бабич, В.Т. Гусейнов, С.Н. Джалилова, Ю.С. Коркина, Н.А. Батманова: предоставление материалов исследования
 К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева: разработка концепции и дизайна статьи, интерпретация данных
 Все авторы: научное редактирование статьи и окончательное одобрение рукописи

Pediatric acute lymphoblastic leukemia: multicenter study of the treatment by the protocol ALL IC-BFM 2002

T.T. Valiev¹, M.A. Shervashidze¹, I.V. Osipova², T.I. Burlutskaya³, N.A. Popova⁴, N.S. Osmulskaya⁵, G.A. Aleskerova⁶, S.L. Sabantsev⁷, Z.S. Gordeeva⁷, V.Yu. Smirnov⁸, O.A. Poberezhnaya⁸, S.N. Yuldasheva⁹, I.A. Babich¹⁰, V.T. Guseynov¹¹, S.N. Jalilova¹¹, Yu.S. Korkina¹, N.A. Batmanova¹, K.I. Kirgizov¹, S.R. Varfolomeeva¹

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

²Children's Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 140 Orenburgskii trakt St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420138, Russia; ³Children's Regional Clinical Hospital; 44 Gubkina St., Belgorod, 308036, Russia; ⁴Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary; 78 Zemlyachki St., Volgograd, 400138, Russia; ⁵Regional Children's Clinical Hospital; 77 Kuybysheva St., Omsk, 644001, Russia; ⁶National Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan; 796 G. Zardabi St., Baku, AZ1012, Republic of Azerbaijan; ⁷Yoshkar-Ola Children's City Hospital named after L.I. Sokolova; 104 Volkova St., Ioshkar-Ola, Mari El Republic, 424004, Russia; ⁸Kaluga Regional Clinical Children's Hospital, 1 Vishnevskogo St., Kaluga, 248007, Russia; ⁹Institute of Emergency and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak, Ministry of Health of the Donetsk People's Republic; 47 Leninskiy Prosp., Donetsk, Donetsk People's Republic, 83003, Russia; ¹⁰Regional Children's Hospital; 311 Lenina St., Yuzhno-Sakhalinsk, Sakhalin region, 693006, Russia;

¹¹National Center for Hematology and Transfusiology; 145 Gashgaya Mirali St., Nasimi district, Baku, AZ1007, Republic of Azerbaijan

Background. Recovery of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) was one of the most significant achievements of clinical oncohematology of XX century. Success in the treatment of ALL became possible due to comprehensive (clinical, morphoimmunological, cytogenetic) diagnostics and the development of differentiated, risk-adapted treatment protocols. The German group BFM (Berlin–Frankfurt–Munster) became a pioneer in creating effective treatment programs for children with ALL. Its new principles and approaches in treatment allow the vast majority of patients to be cured.

The aim of the study – presentation of the treatment results of children with ALL based on the ALL IC-BFM 2002 protocol as part of a multicenter long standing study.

Materials and methods. There were 592 patients with a newly diagnosed ALL in the study. The average age of patients was 10.5 years (from 4 months to 21 years). Treatment was carried out according to the ALL IC-BFM 2002 protocol in 11 clinics from 01.11.2003 to 16.05.2022. The overall (OS), relapse-free (RFS) and event-free (EFS) survivals of patients were estimated on 01.07.2022.

Results. Complete clinical and hematological remission was achieved by the 33 day of therapy in 582 (98.3 %) cases. 10-year OS was 90.4 ± 1.5 %, RFS — 83.9 ± 1.9 % EFS — 82.4 ± 1.9 %. The analysis of survival of ALL patients in prognostic risk groups showed that 10-year OS in the standard risk group was 92.8 ± 1.7 %, RFS — 86 ± 2.2 % and EFS — 84.3 ± 2.2 %. Among the patients of the intermediate risk group the OS, RFS and EFS were 94.6 ± 2.6 %, 82.2 ± 5 % and 81.7 ± 5 %, respectively. The prognosis of ALL patients from the high-risk group turned out to be the least favorable: OS was 69.5 ± 8.7 %, RFS — 62 ± 9.4 % and EFS — 60.3 ± 9.3 %.

Conclusion. Based on the results of a multicenter study the ALL IC-BFM 2002 protocol showed high efficiency with the possibility of achieving a 10-year OS of 90.4 ± 1.5 %. This protocol turned out to be reproducible both in federal and regional clinics with high rates of long-term patients survival. This fact allows including it in the clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia.

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

For citation: Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V., Burlutskaya T.I., Popova N.A., Osmulskaya N.S., Aleskerova G.A., Sabantsev S.L., Gordeeva Z.S., Smirnov V.Yu., Poberezhnaya O.A., Yuldasheva S.N., Babich I.A., Guseynov V.T., Jalilova S.N., Korkina Yu.S., Batmanova N.A., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: multicenter study of the treatment by the protocol ALL IC-BFM 2002. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):32–41.

Information about the authors

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

M.A. Shervashidze: Research Associate Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: shervashidze85@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>

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

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

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

N.S. Osmulskaya: Head of the Pediatric Oncology Department of the Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: natuly65@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5224-0677>

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

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

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

V.Yu. Smirnov: Pediatric Oncologist of the Department of Oncology of Kaluga Regional Clinical Children's Hospital, e-mail: gbuz_obldetklinik@adm.kaluga.ru

O.A. Poberezhnaya: Head of the Department of Oncology of Kaluga Regional Clinical Children's Hospital, e-mail: ol2home@yandex.ru

S.N. Yuldasheva: Head of the Pediatric Oncology Department at Institute of Emergency and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak, Ministry of Health of the Donetsk People's Republic, e-mail: oogdinh@mail.ru

I.A. Babich: Head of the Pediatric Department № 2 at Regional Children's Hospital, e-mail: irisha_babich92@mail.ru

V.T. Guseynov: Executive Director of the National Center for Hematology and Transfusiology, e-mail: dr.valeh@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5418-3445>

S.N. Dzhililova: Head of Pediatric Hematology Department at National Center for Hematology and Transfusiology, e-mail: sevilcelilova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2047-1411>

Yu.S. Korkina: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: juliaskomorokhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8482-1863>

N.A. Batmanova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 2 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: batmanova_nataly@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

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

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-17833>

Authors' contributions

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

T.T. Valiev, M.A. Shervashidze, I.V. Osipova, T.I. Burlutskaya, N.A. Popova, N.S. Osmulskaya, G.A. Aleskerova, S.L. Sabantsev, Z.S. Gordeeva, V.Yu. Smirnov, O.A. Poberezhnaya, S.N. Yuldasheva, I.A. Babich, V.T. Guseynov, S.N. Dzhililova, Yu.S. Korkina, N.A. Batmanova: provision of research materials

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

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

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

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

Введение

Лечение острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей прошло длительный путь от применения преднизолона и метотрексата с возможностью получения частичных временных ремиссий до интенсивных схем полихимиотерапии с потенциальным излечением подавляющего числа больных. В основе успешного лечения ОЛЛ лежит расширение наших представлений о лейкозогенезе, понимание важности иммуно-морфологической диагностики, цитогенетических aberrаций и сроков достижения ответа на терапию.

Не только возраст ребенка, инициальный лейкоцитоз, иммунофенотип бластной популяции клеток, ответ на лечение (на 8, 15 и 33-й дни), но и цитогенетические аномалии являются прогностическими риск-стратифицирующими факторами. Так, транслокации t(9;22), t(4;11), гиподиплоидный набор хромосом ассоциированы с неблагоприятным прогнозом и являются факторами, стратифицирующими больного в группу высокого риска развития рецидива. Цитогенетические aberrации, имеющие прогностическое значение при ОЛЛ у детей представлены в табл. 1.

Несмотря на понимание лейкозогенеза на молекулярно-генетическом и иммунологическом уровнях, существующие протоколы лечения уже в течение нескольких десятилетий включают принципиально один и тот же набор химиопрепаратов: глюкокортикоиды (преднизолон/дексаметазон), антрациклины

(даунорубин/доксорубин), препараты аспарагиназы (нативная L-аспарагиназа/пегилированная (ПЕГ)-аспарагиназа), препараты растительного происхождения (винкристин), антиметаболиты (метотрексат), циклофосфамид, 6-меркаптопурин, цитарабин. Различные их дозы и комбинации отличают один современный протокол терапии ОЛЛ от другого. Результаты лечения ОЛЛ у детей по используемым в настоящее время протоколам терапии представлены в табл. 2.

Одним из основоположников лечения ОЛЛ у детей в мире стала группа BFM (Berlin–Frankfurt–Munster), которая первой разработала протоколы терапии ОЛЛ и организовала мультицентровые исследования. Благодаря работе группы BFM к середине 1970-х годов 5-летняя БСВ при ОЛЛ у детей в ведущих клиниках Германии составляла $55 \pm 6\%$ [19]. По мере включения новых препаратов (в том числе, высокодозного метотрексата 2000–5000 мг/м², ПЕГ-аспарагиназы в 1-ю линию терапии) в программы лечения ОЛЛ у детей, определения прогностических факторов, разработки дифференцированного подхода в лечении показатели многолетней ОВ в настоящее время составляют 91,8 % [20]. ПЕГ-аспарагиназа обладает существенными преимуществами перед нативной L-аспарагиназой: 1 введение ПЕГ-аспарагиназы (Онкаспар) заменяет 4 введения нативной L-аспарагиназы, сопровождается меньшей частотой аллер-

Таблица 1. Аномалии кариотипа, ассоциированные с прогнозом при ОЛЛ у детей

Table 1. Karyotype anomalies associated with prognosis in pediatric ALL

Аномалии кариотипа Karyotype anomalies	Генетические абберации Genetic aberrations	Частота встречаемости, % Frequency of occurrence, %	Прогноз Prediction
> 47 хромосом («высокая» – 51–67 хромосом, «низкая» – 47–50) > 47 chromosomes (“high” – 51–67 chromosomes, “low” – 47–50)	Гипердиплоидия Hyperdiploidy	28–30	Благоприятный: 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) – 72–86 %, безрецидивная выживаемость (БРВ) > 80 %, общая выживаемость (ОВ) – 50–96 % [1] Favorable: 5-year event-free survival (EFS) – 72–86 %, relapse-free survival (RFS) > 80 %, overall survival (OS) – 50–96 % [1]
t(12;21)(p13;q22)	ETV6-RUNX1/TEL-AML1	20,5–25	Благоприятный: 5-летняя БСВ – 89 %, ОВ – 93–98,4 % [1–6] Favorable: 5-year EFS – 89 %, OS – 93–98.4 % [1–6]
Рearанжировки 11q23 11q23 rearrangements	MLL-реаранжировки (KMT2A) MLL rearrangements (KMT2A)	9–15	Неблагоприятный: 5-летняя БСВ – 20 %, 5-летняя ОВ – 62–78 % [1, 7] Unfavorable: 5-year EFS – 20 %, 5-year OS – 62–78 % [1, 7]
inv(9), del(X)(p22p22), del(Y)(p11p11), dic(9;20)(p11-13;q11) и др.	BCR-ABL1-подобный (Ph-подобный) BCR-ABL1-like (Ph-like)	9–30	Преимущественно неблагоприятный: 5-летняя БСВ от 26,1 ± 8,5 % до 85,7 ± 11,5 %, ОВ – 50–86,7 % [1, 8–11] Mostly unfavorable: 5-year EFS from 26.1 ± 8.5 % to 85.7 ± 11.5 %, OS – 50–86.7 % [1, 8–11]
t(1;19)(q23;p13)	TCF3-PBX1	2–6	Благоприятный: 5-летняя БСВ – 85 %, ОВ – 88,2 % [1, 11, 12] Favorable: 5-year EFS – 85 %, OS – 88.2 % [1, 11, 12]
t(9;22)(q34;q11)	BCR-ABL1	3–18	Неблагоприятный: 5-летняя ОВ – 39–61,5 %, БРВ – 38–44,3 % [1, 8, 13] Unfavorable: 5-year OS – 39–61.5 %, RFS – 38–44.3 % [1, 8, 13]
Внутригенные делеции 21q22.2 Intragenic deletions of 21q22.2	ERG	3–7	Благоприятный: 5-летняя БСВ – 93 %, ОВ – 97 % [1, 14, 15] Favorable: 5-year EFS – 93 %, OS – 97 % [1, 14, 15]
Внутрихромосомная амплификация 21q Intrachromosomal 21q amplification	iAMP21	2	Благоприятный: 5-летняя БСВ – 78 %, ОВ – 89 % [16] Favorable: 5-year EFS – 78 %, OS – 89 % [16]
< 44 хромосом < 44 chromosomes	Гиподиплоидия Hypodiploidy	1	Неблагоприятный: 2-летняя БСВ – 30 %, ОВ – 30 % [1] Unfavorable: 2-year EFS – 30 %, OS – 30 % [1]
t(17;19)(q21-q22;p13)	TCF3-HLF	0,5	Неблагоприятный: 2-летняя ОВ – 25 % [1, 17] Unfavorable: 2-year OS – 25 % [1, 17]

Таблица 2. Показатели БСВ при ОЛЛ у детей на современных программах терапии

Table 2. EFS indicators in ALL in children on modern therapy programs

Протокол Protocol	БСВ, % EFS, %
CCSG L95-14	78,5
DFCI ALL 95-01	79,0
AIEOP-BFM 2000	75,9
POG 2001	73,0
ALL-MB 2002	78,3
CCG 2002	76,0
ALL IC-BFM 2002	82,5
UKALL 2003	87,3
COALL 07	83,5
DCLSG	82,6
NOPHO ALL2008	89
TCCSG L04-16	78,1
CMCP ALL2008	78,5

Примечание. Медиана наблюдения составила 5–10 лет [18].

Note. The median follow-up was 5–10 years [18].

гических реакций, тромбозов, панкреатита. В связи с неоспоримыми преимуществами ПЕГ-аспарагиназы препарат стали использовать в 1-й линии терапии ОЛЛ у детей, не дожидаясь аллергических и побочных реакций [21].

С учетом высокой эффективности протоколов группы BFM они стали использоваться во многих странах мира, включая Российскую Федерацию.

В июне 2020 г. в России была создана BFM Russian Group, которая объединила Центры, проводящие лечение ОЛЛ по протоколам группы BFM.

Цель исследования — представить результаты лечения ОЛЛ у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002 в рамках мультицентрового исследования.

Материалы и методы

С 01.11.2003 по 16.05.2022 592 пациента с впервые установленным диагнозом ОЛЛ получили лечение по протоколу ALL IC-BFM 2002. Терапия проводилась в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва), ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (г. Казань), ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница» (г. Белгород), ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» (г. Волгоград), БУЗ ОО «Областная детская клиническая больница» (г. Омск), Национальный центр онкологии Министерства здравоохранения Республики Азербайджан (г. Баку), Национальный центр гематологии и трансфузиологии (г. Баку, Республика Азербайджан), ГБУ РМЭ

«Йошкар-Олинская детская городская больница им. Л.И. Соколовой» (г. Йошкар-Ола), ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая детская больница» (г. Калуга), Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (г. Донецк), ГБУЗ «Областная детская больница» (г. Южно-Сахалинск) (табл. 3).

Таблица 3. Распределение больных ОЛЛ по Центрам — участникам мультицентрового исследования

Table 3. Distribution of patients with ALL between centers participating in a multicenter study

Центр Center	Число пациентов Number of patients
ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница», г. Белгород <i>Children's Regional Clinical Hospital, Belgorod</i>	41 (6,9 %)
БУЗ ОО «Областная детская клиническая больница», г. Омск <i>Regional Children's Clinical Hospital, Omsk</i>	17 (2,9 %)
ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», г. Волгоград <i>Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary</i>	5 (0,9 %)
ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань <i>Children's Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan</i>	277 (46,8 %)
Национальный центр гематологии и трансфузиологии, г. Баку, Республика Азербайджан <i>National Center for Hematology and Transfusiology, Baku, Republic of Azerbaijan</i>	70 (11,8 %)
НИИ ДОиГ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва <i>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow</i>	131 (22,1 %)
ГБУ РМЭ «Йошкар-Олинская детская городская больница им. Л.И. Соколовой», г. Йошкар-Ола <i>Yoshkar-Ola Children's City Hospital named after L.I. Sokolova</i>	4 (0,7 %)
ГБУЗ «Областная детская больница», г. Южно-Сахалинск <i>Regional Children's Hospital, Yuzhno-Sakhalinsk</i>	13 (2,2 %)
Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк <i>Institute of Emergency and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak, Ministry of Health of the Donetsk People's Republic, Donetsk</i>	10 (1,7 %)
Национальный центр онкологии Министерства здравоохранения Республики Азербайджан, г. Баку <i>National Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan, Baku</i>	22 (3,7 %)
ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая детская больница», г. Калуга <i>Kaluga Regional Clinical Children's Hospital</i>	2 (0,3 %)

Настоящее исследование носило ретроспективно-проспективный характер. Получение данных проводилось как в реальном времени, так и путем анализа медицинской документации пациентов.

Диагноз ОЛЛ устанавливался на основании результатов цитологического, цитохимического,

иммунологического и цитогенетического исследования костного мозга (КМ) в локальных лабораториях клиник. В сложных случаях диагноз верифицировался в федеральных центрах Российской Федерации (НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России).

Больные, включенные в исследование, были стратифицированы на прогностические группы риска в соответствии с критериями протокола ALL IC-BFM 2002 с учетом клинических, морфо-иммунологических и цитогенетических особенностей ОЛЛ (рис. 1).

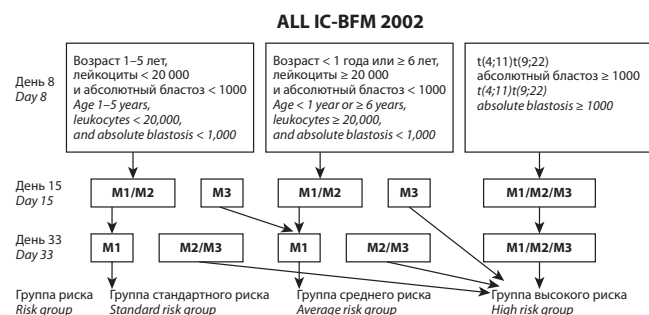


Рис. 1. Стратификация пациентов с ОЛЛ на прогностические группы риска [22]

Fig. 1. Stratification of patients with ALL into prognostic risk groups [22]

Цитологический анализ КМ на ключевых этапах протокола лечения (15-й и 33-й дни) проводился для оценки ответа на терапию. В зависимости от числа бластных клеток в КМ выделяли следующие варианты ответа:

- M1 — менее 5 % бластов в КМ;
- M2 — количество бластов в КМ ≥ 5 , но < 25 %;
- M3 — количество бластов в КМ — 25 % и более.

Полная клинико-гематологическая ремиссия (ПКГР) на 33-й день терапии констатировалась при соблюдении следующих критериев:

- цитологический ответ M1 по КМ;
- отсутствие лейкоэмических инфильтратов и других экстрамедуллярных проявлений ОЛЛ при клиническом и инструментальном обследовании;
- отсутствие бластных клеток в ликворе;
- сокращение экстрамедуллярных проявлений заболевания на 70 % и более.

Статистическая оценка полученных данных проводилась при помощи построения таблиц сопряженности по критерию χ^2 Пирсона. Разница в группах считалась достоверной при $p < 0,05$. Оценка выживаемости проводилась при помощи построения кривых по методу Каплана—Майера. В данном исследовании оценивались БРВ, БСВ и ОВ. БРВ рассчитывалась для больных, у которых достигнута ПКГР, от момента констатации ПКГР до момента возникновения рецидива, БСВ — от начала лечения до возникновения события независимо от причины (к событиям были отнесены случаи прогрессирования ОЛЛ, смерть в ремиссии, рецидив) и ОВ — от начала лечения до смерти больно-

го (или до последнего контакта с ним). Оценка статуса больных проводилась на 01.07.2022.

Сравнение кривых выживаемости выполнялось по методу long-rank. Разница между кривыми считалась достоверной при $p < 0,05$.

Результаты

Среди 592 больных, включенных в исследование, соотношение по полу составило 1:1. Возрастное распределение пациентов соответствовало мировым литературным данным, наиболее многочисленную группу (43 %) составили больные ОЛЛ в возрасте от 3 до 7 лет (рис. 2).

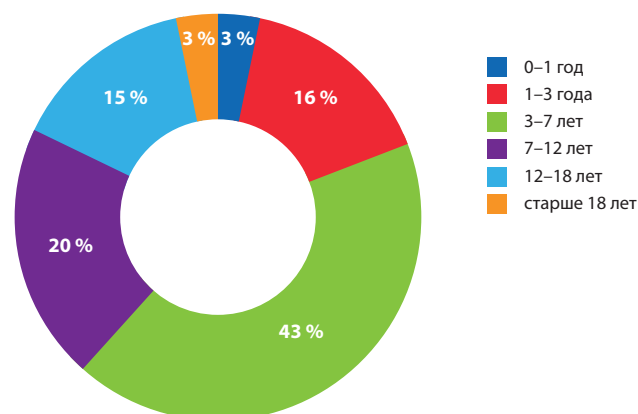


Рис. 2. Распределение пациентов с ОЛЛ по возрастным группам

Fig. 2. Distribution of patients with ALL by age groups

Распределение больных в зависимости от линейной принадлежности ОЛЛ подтвердило более частую встречаемость В-линейного ОЛЛ (В-ОЛЛ) по сравнению с Т-линейным (Т-ОЛЛ) (рис. 3).

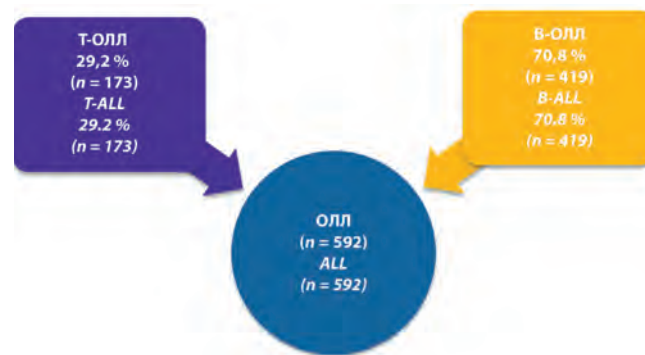


Рис. 3. Распределение больных ОЛЛ в зависимости от иммунофенотипа бластных клеток

Fig. 3. Distribution of patients with ALL depending on the immunophenotype of blast cells

В соответствии с критериями протокола ALL IC-BFM 2002 больные были стратифицированы по группам риска. В группу стандартного риска вошло наибольшее число пациентов — 74,8 %, в группу среднего риска — 19,1 %, а в группу высокого риска — 6,1 %. Распределение больных по группам риска представлено на рис. 4.



Рис. 4. Распределение больных ОЛЛ в зависимости от прогностической группы риска

Fig. 4. Distribution of patients with ALL depending on the prognostic risk group

Первой контрольной точкой, характеризующей ответ на лечение при ОЛЛ, является оценка количества бластных клеток в периферической крови на 8-й день терапии. Отмечено, что у большинства ($n = 547$; 92,4 %) пациентов достигнут ответ на глюкокортикостероиды в виде уменьшения абсолютного количества бластных клеток в крови $< 1000/\text{мкл}$. При проведении корреляционного анализа показано, что отсутствие ответа на 8-й день терапии достоверно чаще наблюдалось у больных с инициальным лейкоцитозом $> 20 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$) (рис. 5).

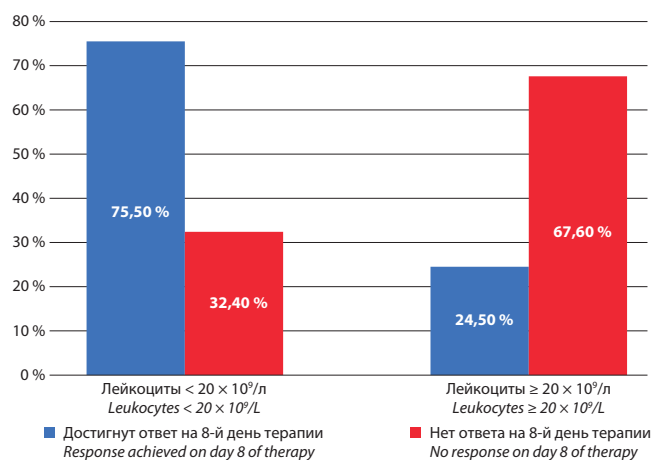


Рис. 5. Корреляция между уровнем первичного лейкоцитоза и достижением ответа на 8-й день терапии ($p < 0,05$)

Fig. 5. Correlation between the level of primary leukocytosis and the achievement of response on the 8th day of therapy ($p < 0.05$)

ПКГР к 33-му дню терапии у больных ОЛЛ при проведении протокола ALL IC-BFM 2002 достигнута у 582 (98,3 %) пациентов, не получена у 10 (1,7 %). Летальность на этапе индукции ремиссии составила 1,7 %.

При анализе выживаемости во всей группе пациентов 10-летняя ОВ составила $90,4 \pm 1,5 \%$, БРВ – $83,9 \pm 1,9 \%$, БСВ – $82,4 \pm 1,9 \%$ (рис. 6–8).

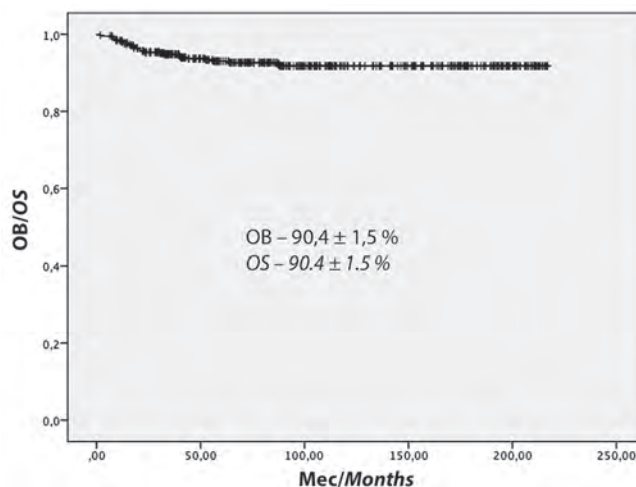


Рис. 6. ОВ больных ОЛЛ

Fig. 6. OS of patients with ALL

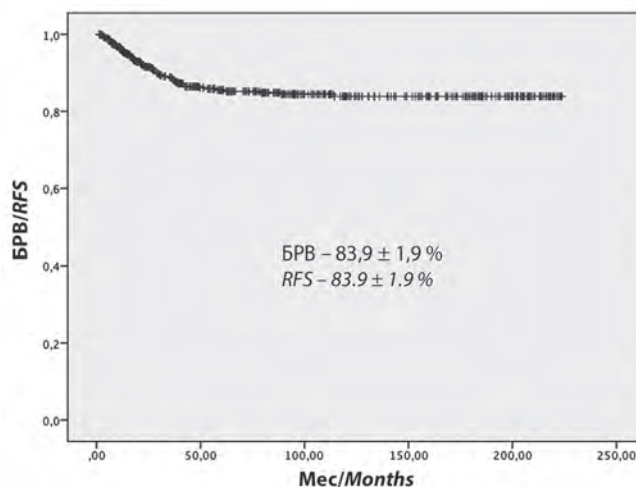


Рис. 7. БРВ больных ОЛЛ

Fig. 7. RFS of patients with ALL

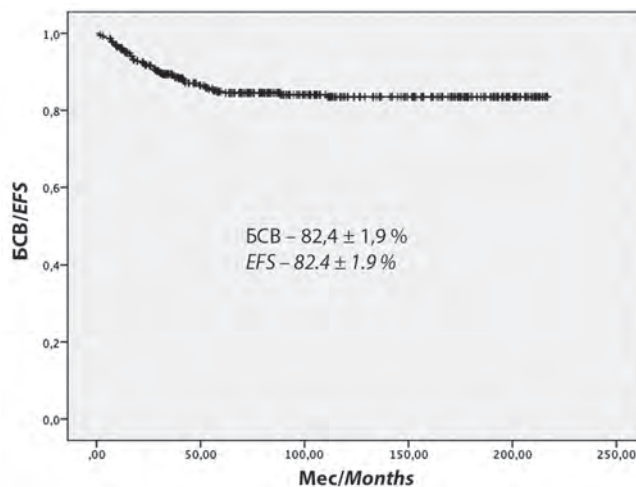


Рис. 8. БСВ больных ОЛЛ

Fig. 8. EFS of patients with ALL

Т-линейный иммунофенотип бластных клеток при ОЛЛ традиционно считается фактором неблагоприятного прогноза, в связи с чем протокол ALL IC-BFM

2002 предполагает дифференцированный подход в лечении ОЛЛ с учетом иммунофенотипа blasts. Так, больные Т-ОЛЛ получают метотрексат в дозе 5000 мг/м², а В-ОЛЛ – 2000 мг/м². Тем не менее показатели ОВ при Т-ОЛЛ оказались на 12 % ниже, чем при В-ОЛЛ – $94,8 \pm 1,3$ % и $82,8 \pm 3$ % соответственно ($p < 0,05$). Достоверного влияния линейной принадлежности blastной популяции клеток на показатели БСВ и БРВ не получено. Десятилетняя БРВ при В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ составила $83,5 \pm 2,8$ % и $81,7 \pm 3,1$ % соответственно ($p = 0,1$), БСВ – $82,6 \pm 2,8$ % и $78,9 \pm 3,2$ % соответственно ($p = 0,07$) (рис. 9–11).

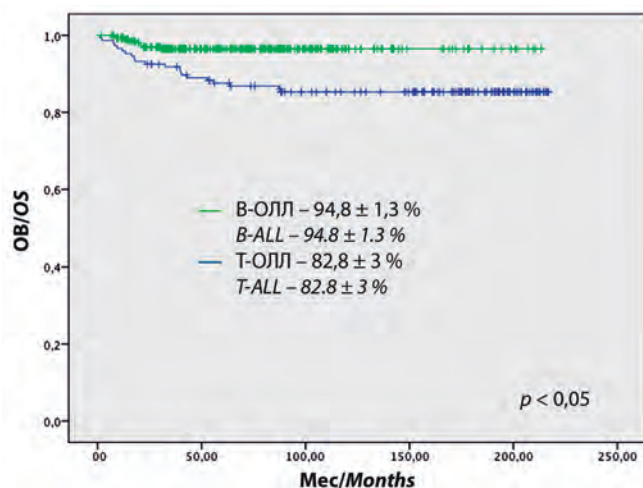


Рис. 9. ОВ больных ОЛЛ в зависимости от иммунофенотипа
Fig. 9. OS of patients with ALL depending on the immunophenotype

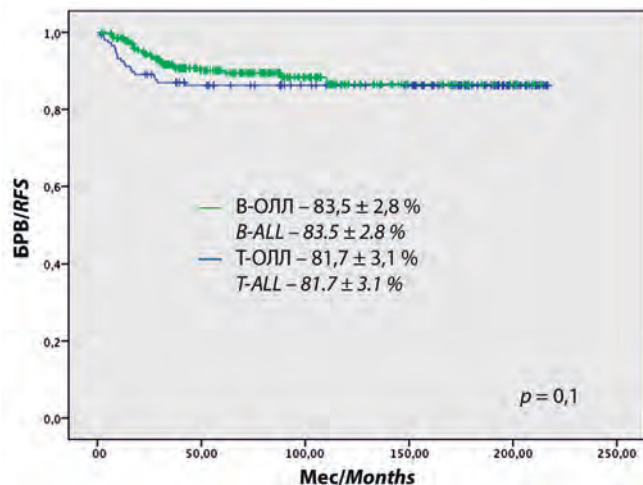


Рис. 10. БРВ больных ОЛЛ в зависимости от иммунофенотипа
Fig. 10. RFS of patients with ALL depending on the immunophenotype

При анализе выживаемости больных ОЛЛ с учетом прогностической группы риска было показано, что наиболее высокие показатели получены у пациентов групп стандартного и среднего риска. Так, 10-летняя ОВ в группе стандартного риска составила $92,8 \pm 1,7$ %, БРВ – $86 \pm 2,2$ % и БСВ – $84,3 \pm 2,2$ %. Среди пациентов группы среднего риска показатели ОВ, БРВ и БСВ оказались $94,6 \pm 2,6$ %, $82,2 \pm 5$ % и $81,7 \pm 5$ % соответственно. Наименее благоприят-

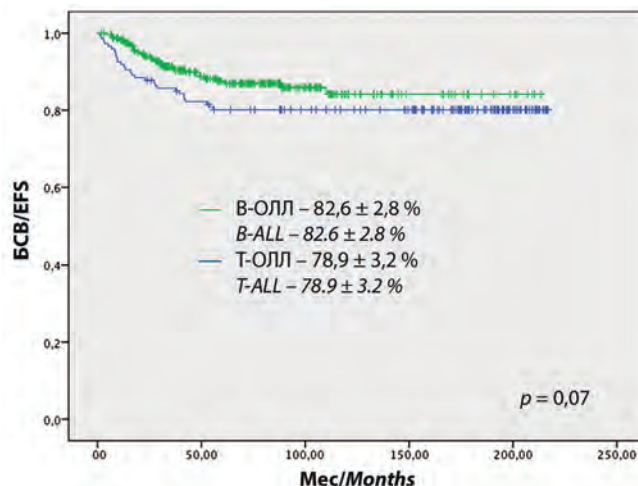


Рис. 11. БСВ больных ОЛЛ в зависимости от иммунофенотипа
Fig. 11. EFS of patients with ALL depending on the immunophenotype
ным оказался прогноз больных ОЛЛ из группы высокого риска, где ОВ была $69,5 \pm 8,7$ %, БРВ – $62 \pm 9,4$ % и БСВ – $60,3 \pm 9,3$ % (рис. 12–14).

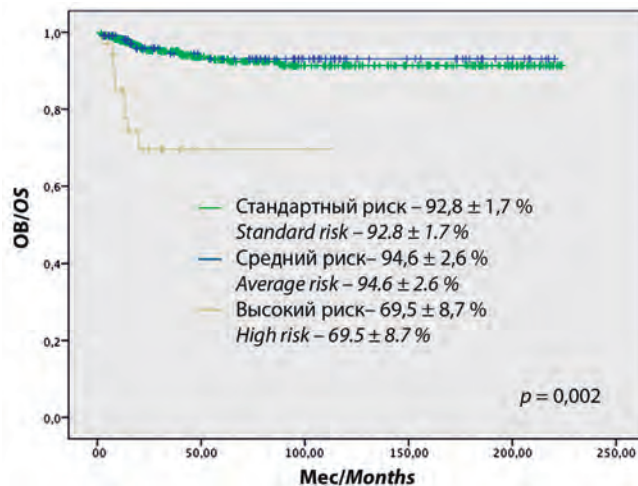


Рис. 12. ОВ больных ОЛЛ в зависимости от прогностической группы риска
Fig. 12. OS of patients with ALL depending on the prognostic risk group

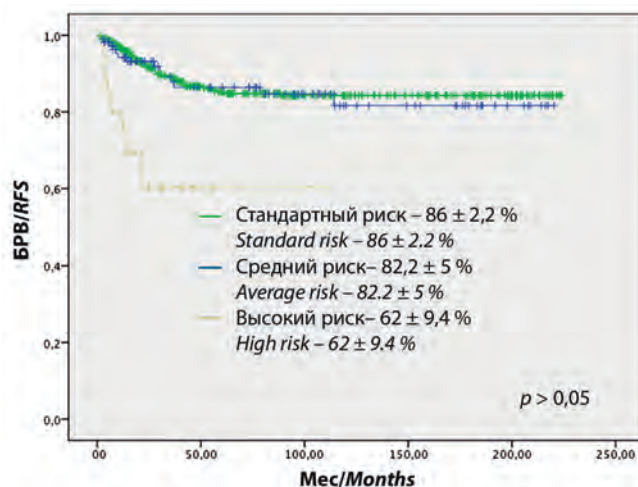


Рис. 13. БРВ больных ОЛЛ в зависимости от прогностической группы риска
Fig. 13. RFS of patients with ALL depending on the prognostic risk group

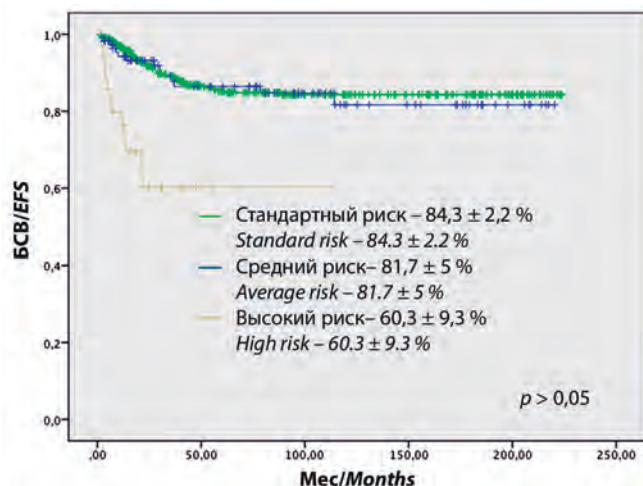


Рис. 14. BCB больных ОЛЛ в зависимости от прогностической группы риска

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

Полученные в настоящем мультицентровом исследовании данные подтверждают высокую эффективность терапии ОЛЛ у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. Дифференцированный, риск-адаптированный подход позволил нам получить 10-летнюю ОВ у $90,4 \pm 1,5$ % пациентов.

Заключение

В настоящее время достигнуты значительные успехи в лечении ОЛЛ у детей, в связи с чем целью совре-

менных протоколов является не только достижение высокой частоты ПКГР и высоких показателей выживаемости больных, но и снижение токсичности проводимой терапии. Возможность снижения частоты непосредственных и отдаленных побочных эффектов проводимого противоопухолевого лечения достигается за счет риск-адаптированного подхода в назначении химиопрепаратов [23]. Основу программы ALL IC-BFM 2002 составляет дифференцированный по интенсивности терапевтический подход, учитывающий прогностическую группу риска. Больные стандартной и средней групп риска имеют вероятность достижения 10-летней ОВ в $92,8 \pm 1,7$ % и $94,6 \pm 2,6$ % соответственно, тогда как среди пациентов группы высокого риска данный показатель составляет $69,5 \pm 8,7$ %. Лечение по протоколу ALL IC-BFM 2002, разработанному группой BFM, оказалось высокоэффективным, что стало основой для его включения в клинические рекомендации Минздрава России.

Возможные пути повышения выживаемости пациентов группы высокого риска включают оценку минимальной остаточной болезни как наиболее чувствительного метода ответа на терапию, а также применение таргетных препаратов. В настоящее время определены молекулярные мишени для направленной патогенетической терапии препаратами, обладающими способностью модифицировать течение ОЛЛ (блинатумомаб, руксолитиниб) [24].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bhojwani D., Yang J.J., Pui C.H. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(1):47–60. doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.004.
- Цаур Г.А., Ригер Т.О., Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Вахонина Л.В., Власова А.А., Ольшанская Ю.В., Казакова А.Н., Стрелева О.В., Макарова О.В., Цвиренко С.В., Савельев Л.И., Аракаев О.Р., Фечина Л.Г. Значение определения химерного транскрипта *ETV6-RUNX1* методом полимеразной цепной реакции у детей с острым лимфобластным лейкозом из В-линейных предшественников с наличием транслокации t(12;21)(p13;q22). *Онкогематология.* 2017;12(4):57–70. doi: 10.17650/1818-8346-2017-12-4-57-70. [Tsaur G.A., Riger T.O., Popov A.M., Verzhbitskaya T.Yu., Vakhonina L.V., Vlasova A.A., Olshanskaya Yu.V., Kazakova A.N., Streneva O.V., Makarova O.V., Tsvirenko S.V., Saveliev L.I., Arakaev O.R., Fechina L.G. Significance of *ETV6-RUNX1* fusion gene transcript detection in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with translocation t(12;21)(p13;q22). *Onkogematologiya = Oncohematology.* 2017;12(4):57–70. (In Russ.).]
- Sun C., Chang L., Zhu X. Pathogenesis of *ETV6/RUNX1*-positive childhood acute lymphoblastic leukemia and mechanisms underlying its relapse. *Oncotarget.* 2017;8(21):35445–59. doi: 10.18632/oncotarget.16367.
- Montaño A., Ordoñez J.L., Alonso-Pérez V., Hernández-Sánchez J., Santos S., González T., Benito R., García-Tuñón I., Hernández-Rivas J.M. *ETV6/RUNX1* Fusion Gene Abrogation Decreases the Oncogenicity of Tumour Cells in a Preclinical Model of Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Cells.* 2020;9(1):215. doi: 10.3390/cells9010215.
- Rodríguez-Hernández G., Casado-García A., Isidro-Hernández M., Picard D., Raboso-Gallego J., Alemán-Arteaga S., Orfao A., Blanco O., Riesco S., Prieto-Matos P., García Criado F.J., García Cenador M.B., Hock H., Enver T., Sanchez-Garcia I., Vicente-Dueñas C. The Second Oncogenic Hit Determines the Cell Fate of *ETV6-RUNX1* Positive Leukemia. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:704591. doi: 10.3389/fcell.2021.704591.
- Loh M.L., Goldwasser M.A., Silverman L.B., Poon W.M., Vattikuti S., Cardoso A., Neuberg D.S., Shannon K.M., Sallan S.E., Gilliland D.G. Prospective analysis of TEL/AML1-positive patients treated on Dana-Farber Cancer Institute Consortium Protocol 95-01. *Blood.* 2006;107(11):4508–13. doi: 10.1182/blood-2005-08-3451.
- Гиндина Т.Л., Мамаев Н.Н., Паина О.В., Боровкова А.С., Кожкар П.В., Слесарчук О.А., Гудожникова Я.В., Дарская Е.И., Алянский А.Л., Бондаренко С.Н., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Острый лимфобластный лейкоз с транслокацией t(4;11)(q21;q23)/KMT2A-AFF1: результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых. *Клиническая онкогематология.* 2017;10(3):342–50. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-342-350. [Gindina T.L., Mamaev N.N., Paina O.V., Borovkova A.S., Kozhokar P.V., Slesarchuk O.A., Gudozhnikova Ya.V., Darskaya E.I., Alyanskii A.L., Bondarenko S.N., Zubarovskaya L.S., Afanas'ev B.V. Acute Lymphoblastic Leukemia with t(4;11)(q21;q23)/KMT2A-AFF1 Translocation: The Results of Allogeneic Hematopoietic Stem Cells Transplantation in Children and Adults. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology.* 2017;10(3):342–50. (In Russ.).]
- Tasian S.K., Loh M.L., Hunger S.P. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2017;130(19):2064–72. doi: 10.1182/blood-2017-06-743252.
- Chiaretti S., Messina M., Foà R. BCR/ABL1-like acute lymphoblastic leukemia: How to diagnose and treat? *Cancer.* 2019;125(2):194–204. doi: 10.1002/cncr.31848.

10. Siegle B.J., Nardi V. Laboratory testing in BCR-ABL1-like (Philadelphia-like) B-lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Am J Hematol.* 2018;93(7):971–7. doi: 10.1002/ajh.25126.
11. Jeha S., Choi J., Roberts K.G., Pei D., Coustan-Smith E., Inaba H., Rubnitz J.E., Ribeiro R.C., Gruber T.A., Raimondi S.C., Karol S.E., Qu C., Brady S.W., Gu Z., Yang J.J., Cheng C., Downing J.R., Evans W.E., Relling M.V., Campana D., Mullighan C.G., Pui C.H. Clinical significance of novel subtypes of acute lymphoblastic leukemia in the context of minimal residual disease-directed therapy. *Blood Cancer Discov.* 2021;2(4):326–37. doi: 10.1158/2643-3230.BCD-20-0229.
12. Felice M.S., Gallego M.S., Alonso C.N., Alfaro E.M., Gutter M.R., Bernasconi A.R., Rubio P.L., Zubizarreta P.A., Rossi J.G. Prognostic impact of t(1;19)/TCF3-PBX1 in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of Berlin–Frankfurt–Münster-based protocols. *Leuk Lymphoma.* 2011;52(7):1215–21. doi: 10.3109/10428194.2011.565436.
13. Волкова М.А. Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз. Клиническая онкогематология. 2009;2(1):103–10. [Volkova M.A. Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology.* 2009;2(1):103–10. (In Russ.)].
14. Zaliava M., Potuckova E., Hovorkova L., Musilova A., Winkowska L., Fiser K., Stuchly J., Mejstrikova E., Starkova J., Zuna J., Sary J., Trka J. ERG deletions in childhood acute lymphoblastic leukemia with DUX4 rearrangements are mostly polyclonal, prognostically relevant and their detection rate strongly depends on screening method sensitivity. *Haematologica.* 2019;104(7):1407–16. doi: 10.3324/haematol.2018.204487.
15. Mullighan C.G., Miller C.B. ERG Deletions Define a Novel Subtype of B-Progenitor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood.* 2007;110(11):691. doi: 10.1182/blood.V110.11.691.691.
16. Moorman A.V., Robinson H., Schwab C., Richards S.M., Hancock J., Mitchell C.D., Goulden N., Vora A., Harrison C.J. Risk-directed treatment intensification significantly reduces the risk of relapse among children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and intrachromosomal amplification of chromosome 21: a comparison of the MRC ALL97/99 and UKALL2003 trials. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3389–96. doi: 10.1200/JCO.2013.48.9377.
17. Mouttet B., Vinti L., Ancliff P., Bodmer N., Brethon B., Cario G., Chen-Santel C., Elitzur S., Hazar V., Kunz J., Möricke A., Stein J., Vora A., Yaman Y., Schrappe M., Anak S., Baruche A., Locatelli F., von Stackelberg A., Stanulla M., Bourquin J.P. Durable remissions in TCF3-HLF positive acute lymphoblastic leukemia with blinatumomab and stem cell transplantation. *Haematologica.* 2019;104(6):e244–7. doi: 10.3324/haematol.2018.210104.
18. Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь. *Онкогематология.* 2020;15(3):12–26. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26. [Shervashidze M.A., Valiev T.T. Pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment protocols improvement: emphasis on minimal residual disease. *Onkogematologiya = Oncohematology.* 2020;15(3):12–26. (In Russ.)].
19. Riehm H., Gadner H., Henze G. Acute lymphoblastic leukemia: treatment in three BFM studies (1970–1981). In: *Leukemia research: advances in cell biology and treatment.* Murphy S.B., Gilbert J.R., eds. New York: Elsevier Science Publishing, 1983. Pp. 251–63.
20. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В., Бурлуцкая Т.И., Попова Н.А., Осмульская Н.С., Алескерова Г.А., Сабанцев С.Л., Гордеева З.С., Смирнов В.Ю., Побережная О.А., Юлдашева С.Н., Бабич И.А., Батманова Н.А., Варфоломеева С.Р. Протокол ALL IC-BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования и клиническая практика. 2022;15(2):119–29. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129. [Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V., Burlutskaia T.I., Popova N.A., Osmulskaya N.S., Aleskerova G.A., Sabantsev S.L., Gordeeva Z.S., Smirnov V.Yu., Poberezhnaya O.A., Yuldasheva S.N., Babich I.A., Batmanova N.A., Varfolomeeva S.R. Protocol ALL IC-BFM 2002: Outcomes of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment under Multi-Center Clinical Trial. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nyye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice.* 2022;15(2):119–29. (In Russ.)].
21. Коркина Ю.С., Валиев Т.Т. L-аспарагиназа: новое об известном препарате. *Педиатрическая фармакология.* 2021;18(3):227–32. doi: 10.15690/pf.v18i3.2282. [Korkina Yu.S., Valiev T.T. L-аспарагиназа: новое об известном препарате. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology.* 2021;18(3):227–232. (In Russ.)].
22. Sary J., Zimmermann M., Campbell M., Castillo L., Dibar E., Donska S., Gonzalez A., Izraeli S., Janic D. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol.* 2014;32(3):174–84. doi: 10.1200/JCO.2013.48.6522.
23. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Бельшева Т.С. Оценка токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002. *Онкогематология.* 2022;17(3):137–59. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-137-159. [Valiev T.T., Shervashidze M.A., Belysheva T.S. Toxicity assessment of acute lymphoblastic leukemia treatment protocol ALL IC-BFM 2002. *Onkogematologiya = Oncohematology.* 2022;17(3):137–59. (In Russ.)].
24. Kołodrubiec J., Kozłowska M., Irga-Jaworska N., Sędek Ł., Pastorczak A., Trelińska J., Młynarski W. Efficacy of ruxolitinib in acute lymphoblastic leukemia: A systematic review. *Leuk Res.* 2022;121:106925. doi: 10.1016/j.leukres.2022.106925.

Статья поступила в редакцию: 18.08.2022. Принята в печать: 21.09.2022.

Article was received by the editorial staff: 18.08.2022. Accepted for publication: 21.09.2022.

МЕК-ингибиторы в терапии гистиоцитоза из клеток Лангерганса

Е.А. Бурцев, Г.О. Бронин

ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9

Контактные данные: Евгений Андреевич Бурцев burcev.evgeniy@yandex.ru

Введение. В последние годы накоплен большой опыт применения таргетной терапии различных форм гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ГКЛ) с использованием ингибиторов серин-треонин киназы, кодируемой геном BRAF (BRAF-ингибиторов), у пациентов с мутацией V600E в гене BRAF. При этом отсутствуют опубликованные результаты использования ингибиторов пути митоген-активируемой протеинкиназы MAPK/внеклеточной сигнал-регулируемой киназы ERK (MEK-ингибиторов) у детей с ГКЛ с BRAF-негативными формами ГКЛ.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности применения MEK-ингибитора кобиметиниба у детей с рефрактерным к программной терапии ГКЛ, у которых отсутствует мутация BRAF V600E.

Материалы и методы. В исследование были включены 8 детей с различными формами ГКЛ, получавшие ранее программную химиотерапию по протоколу LCH-IV, у которых на фоне лечения или после его окончания отмечалась прогрессия основного заболевания. Оценка ответа на терапию проводилась в соответствии с международной шкалой Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v.1.1). Токсичность оценивали по критериям международной шкалы нежелательных побочных реакций Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v.5.0).

Результаты. Полного ответа на проводимую терапию не было получено ни у одного пациента. Частичный ответ отмечался у 5 из 8 больных. Спустя 3 мес после окончания терапии у 1 пациента была отмечена прогрессия заболевания. Терапия была ассоциирована с высокой частотой возникновения побочных реакций.

Заключение. Кобиметиниб эффективен у BRAF V600E-негативных больных с рефрактерным течением ГКЛ. Ответ на проводимое лечение может быть отсрочен. Токсичность терапии носила дозозависимый характер, отмечалось ее исчезновение после коррекции дозы. Необходимо проведение дальнейших исследований в целях определения оптимальных дозировок, а также длительности проведения терапии.

Ключевые слова: гистиоцитоз из клеток Лангерганса, MEK-ингибиторы, кобиметиниб, таргетная терапия

Для цитирования: Бурцев Е.А., Бронин Г.О. MEK-ингибиторы в терапии гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(3):42–7.

Информация об авторах

Е.А. Бурцев: врач-гематолог отделения ТКМ и ГСК ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, e-mail: burcev.evgeniy@yandex.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-3623-6547>, SPIN-код: 7823-8533

Г.О. Бронин: к.м.н., доцент, врач-гематолог, заведующий отделением ТТКМ и ГСК ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ;

<https://orcid.org/0000-0002-0694-3996>, SPIN-код: 6485-2648

Вклад авторов

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

Г.О. Бронин: разработка концепции и дизайна статьи, научное редактирование статьи, составление резюме

MEK-inhibitors in treatment of Langerhans cell histiocytosis

E.A. Burtsev, G.O. Bronin

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

Background. There are increasing data of targeted therapy efficacy of different types of Langerhans cell histiocytosis (LCH) with inhibitors of BRAF-specific serin-threonine kinase (BRAF-inhibitors) in cases with BRAF V600E mutation published last years. At the same time there are no published data of use of inhibitors of MAPK/ERK pathway (MEK-inhibitors) in pediatric patients with BRAF-negative forms of LCH. Purpose of the study is to evaluate efficacy and safety of MEK-inhibitor (cobimetinib) in eight pediatric BRAF V600E-negative refractory LCH patients.

Materials and methods. The study included 8 children with various forms of LCH. All patients received therapy according to the LCH-IV protocol and were diagnosed with progression of LCH during or after termination of the treatment. The response to the therapy was assessed in accordance with the international scale Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v.1.1). The assessment of the toxicity was performed in accordance with the international scale of Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v.5.0).

Results. Complete response was not achieved in any patient. Partial response was established in 5 cases. One patient was diagnosed with disease progression in three months after termination of the therapy. The incidence of adverse events was high.

Conclusion. Cobimetinib therapy is effective in BRAF V600E-negative refractory pediatric LCH patients. The response to the treatment can be delayed. All cases of the toxicity were dose depended and successfully resolved after dose correction. Further research is needed to define duration of treatment and optimal dosage.

Key words: Langerhans cell histiocytosis, MEK-inhibitors, cobimetinib, targeted therapy

For citation: Burtsev E.A., Bronin G.O. MEK-inhibitors in treatment of Langerhans cell histiocytosis. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):42–7.

Information about the authors

E.A. Burtsev: Hematologist HSCT and BMT Department at Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: burcev.evgeniy@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3623-6547>, SPIN-code: 7823-8533

G.O. Bronin: Cand. of Sci. (Med.), Docent, Hematologist, Head of the HSCT and BMT Department at Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow; <https://orcid.org/0000-0002-0694-3996>, SPIN-code: 6485-2648

Authors' contributions

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

G.O. Bronin: development of the concept and design of the article, composing a resume, scientific editing of the article

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

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

Введение

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) — заболевание, в основе которого лежат аномальная пролиферация и аккумуляция в органах и тканях патологических клеток Лангерганса, что приводит к повреждению и нарушению функции пораженных органов и систем органов [1]. Диагноз ГКЛ ставится на основе выявления дендритных клеток, позитивных к CD1a, CD-207 и S-100, при иммуногистохимическом исследовании [1].

Частота встречаемости ГКЛ в педиатрической популяции, по разным данным, составляет от 3 до 9 случаев на 1 млн [2]. Патогенез заболевания объединяет в себе черты аутоиммунного и неопластического процессов и был предметом научных дискуссий на протяжении длительного времени. Клиническая картина ГКЛ весьма разнообразна и включает как монофокальные формы заболевания, не требующие лечения, так и мультисистемные формы с высоким риском летального исхода [3–6].

Учитывая разнообразие клинических проявлений заболевания, подходы к его терапии длительное время не были стандартизованы. Первые попытки систематизировать подходы в терапии ГКЛ были предприняты в 1980-х годах в виде консолидации опыта отдельных стран, а также в рамках глобальных протоколов общества по изучению гистиоцитозов — Histiocyte society [7–10]. Итогом стало достижение 90 % 5-летней выживаемости среди группы больных с поражением органов риска (ОР) (печень, селезенка, гемопоэз) по результатам исследования LCH-III [11]. Однако ряд проблем оставался неразрешенным. Была выделена особая группа пациентов среди больных с мультисистемными формами заболевания, рефрактерная к проводимой терапии и обозначенная как группа «сверхвысокого риска», вопрос о терапии для данных пациентов оставался открытым [11, 12]. Кроме того, у ряда пациентов сохранялась вероятность реактивации основного заболевания, возникновения перманентных осложнений (несахарный диабет, неврологические дефициты), что свидетельствовало о неполном контроле за болезнью после прекращения программной терапии [13]. В 2010 г. было открыто исследование LCH-IV, включающее 7 различных клинических групп. В данном протоколе впервые в анализ

были включены группы с моносистемными формами заболевания, в отдельную форму выносились больные с поражением центральной нервной системы. В настоящее время данные LCH-IV не опубликованы, исследование активно, продолжается набор больных.

В 2010 г. были опубликованы результаты исследования G. Badalian-Very et al., которое показало наличие мутации V600E (замены валина на глутамин в 600-кодоне) гена *BRAF* в 57 % образцов больных с ГКЛ [14]. Чуть позже, в 2014 г., группой исследователей из Великобритании было показано наличие мутации в гене *MAP2K1* в 27,5 % случаев у пациентов с ГКЛ, у которых отсутствовала мутация V600E в гене *BRAF* (*BRAF*-негативный статус) [15]. Описанные выше мутации происходят в генах, кодирующих белки Ras/Raf/MEK/ERK-сигнального пути, вовлеченного в регуляцию процессов пролиферации, клеточной дифференцировки и апоптоза [16]. Данные мутации выявляются при целом ряде онкологических заболеваний, таких как меланома, гепатоцеллюлярная карцинома, различные формы глиом [17–20]. Для данной группы больных была разработана специальная таргетная терапия: ингибиторы серин-треонин киназы, кодируемой геном *BRAF* (*BRAF*-ингибиторы) и ингибиторы пути митоген-активируемой протеинкиназы *MAPK*/внеклеточной сигнал-регулируемой киназы *ERK* (MEK-ингибиторы). Введение данных препаратов в клиническую практику позволило качественно увеличить выживаемость у онкологических больных с рефрактерными формами заболеваний [21, 22].

В настоящее время среди MEK-ингибиторов наиболее активно используются препараты кобиметиниб и траметиниб, являющиеся селективными ингибиторами MEK1/2-киназ. Эффективность данных препаратов была показана на группах больных меланомой, колоректальным раком, немелкоклеточным раком легкого [23–25]. Опыт использования MEK-ингибиторов у больных ГКЛ в настоящее время ограничен. Публикация E. Diamond et al. описывает 18 взрослых больных с различными формами гистиоцитарных заболеваний, получавших терапию кобиметинибом [26]. Ответ на лечение в данном исследовании составил 89 %. Однако данные об эффективности терапии MEK-ингибиторами у детей в настоящее время отсутствуют.

Материалы и методы

Всего в исследование были включены 8 детей (табл. 1). Медиана возраста на момент начала терапии составила 8,7 года. У всех пациентов, вошедших в исследование, отсутствовала *BRAF*-мутация и была проведена как минимум 1 линия терапии в рамках протокола LCH-IV. Три ребенка имели мультифосфорную форму заболевания без поражения ОР. Среди больных с монофосфорной формой ($n = 5$) у 4 детей отмечалось мультифокальное поражение костей, у 1 пациента — монофокальное поражение височной кости.

Таблица 1. Данные о пациентах, включенных в исследование

Table 1. Data on patients included in the study

№ пациента Patient's number	Возраст, годы Age, years	Объем поражения Site of involvement	Предшествующая терапия Previous treatment
1	13	Мультифокальное поражение костей Multifocal bone involvement	LCH-IV, прекращение химиотерапии в связи с развитием нейротоксичности на этапе поддерживающей терапии LCH-IV, therapy termination due to neurotoxicity
2	8	Мультифокальное поражение костей Multifocal bone involvement	LCH-IV, реактивация после окончания протокола LCH-IV, disease reactivation after completion of therapy
3	16	Мультифокальное поражение костей Multifocal bone involvement	LCH-IV, реактивация после окончания протокола LCH-IV, disease reactivation after completion of therapy
4	15	Монофокальное поражение височной кости Unifocal temporal bone involvement	LCH-IV, отсутствие эффекта после 2 инициальных курсов терапии Lack of response after 2 initial course according LCH-IV
5	5	Мультифокальное поражение костей, кожи Multifocal bone involvement, rash	LCH-IV, реактивация после окончания протокола LCH-IV, disease reactivation after completion of therapy
6	5	Мультифокальное поражение костей, легких Multifocal bone involvement, lung	LCH-IV, реактивация после окончания протокола LCH-IV, disease reactivation after completion of therapy
7	6	Мультифокальное поражение костей Multifocal bone involvement	LCH-IV, реактивация после окончания протокола LCH-IV, disease reactivation after completion of therapy
8	5	Мультифокальное поражение костей, легких Multifocal bone involvement, lung	LCH-IV, реактивация после окончания протокола LCH-IV, disease reactivation after completion of therapy

Препарат кобиметиниб назначался во всех случаях по решению врачебной комиссии по жизненным показаниям, учитывая прогрессию основного заболевания на фоне стандартной программной химиотерапии. Перед началом приема препарата родители пациентов подписывали информированное согласие на его применение.

Кобиметиниб назначался перорально в дозировке 1 мг/кг/сут. Дети старше 14 лет и/или весом более 40 кг получали полную дозировку кобиметиниба — 60 мг/сут. Во всех случаях препарат был назначен в виде монотерапии, курсами длительностью 3 нед с перерывами между курсами на 1 нед. Суммарная длительность терапии составила 6 мес.

Для оценки ответа на проводимую терапию у больных ГКЛ с поражением ОР в клинической практике обычно используется шкала DAS (disease activity score) [27]. Алгоритмы оценки пациентов с ГКЛ без поражения ОР в настоящее время не стандартизированы. Учитывая тот факт, что среди больных, включенных в исследование, подавляющее большинство наблюдалось с монофосфорным поражением костей скелета, использование шкалы DAS нецелесообразно, так как количество баллов в шкале DAS напрямую зависит

от числа пораженных систем органов. Используемые Histocyte society подходы определения статуса активности заболевания в контексте костных очагов также не оговаривают точные критерии ответа на терапию [7]. В нашем исследовании в целях оценки ответа на проводимую терапию использовалась рентгенологическая шкала Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v. 1.1) (табл. 2). Контрольные обследования, включавшие компьютерную томографию с последующей оценкой динамики, проводились на 1, 3 и 6-й месяцы от начала терапии, а также через 3 и 6 мес после окончания терапии (табл. 3).

Таблица 2. Критерии оценки ответа на терапию по шкале RECIST V1.1

Table 2. RECIST V1.1 criteria

Вид ответа Response type	Критерии Criteria
Полный ответ (ПО) Complete response (CR)	Исчезновение всех очагов Disappearance of all lesions
Частичный ответ (ЧО) Partial response (PR)	Уменьшение размеров очагов не менее чем на 30 % от предыдущего исследования Decrease of lesion's size $\geq 30\%$ from the previous evaluation
Прогрессия заболевания (ПЗ) Progressive disease (PD)	Увеличение размера очагов не менее чем на 20 % от наименьшего зарегистрированного показателя. Появление новых очагов Increase of lesion's size $\geq 20\%$ from the lowest detected size. Appearance of new lesions
Стабилизация заболевания (СЗ) Stable disease (SD)	Отсутствие критериев ЧО и ПЗ Lack of PR or PD criteria

Оценка токсичности терапии выполнялась в соответствии с международной стандартизированной шкалой Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v.5.0) (табл. 4).

Таблица 3. Оценка ответа на терапию в соответствии со шкалой RECIST V1.1

Table 3. Response evaluation according RECIST v1.1

№ пациента Patient's number	Спустя 1 мес после начала терапии 1 month after initiation of therapy	Спустя 3 мес после начала терапии 3 months after initiation of therapy	Спустя 6 мес после начала терапии 6 months after initiation of therapy	Спустя 3 мес после отмены терапии 3 months after termination of therapy	Спустя 6 мес после отмены терапии 6 months after termination of therapy
1	ЧО PR	C3 SD	C3 SD	C3 SD	C3 SD
2	ЧО PR	C3 SD	C3 SD	ПЗ PD	C3 SD
3	C3 SD	C3 SD	C3 SD	C3 SD	C3 SD
4	C3 SD	C3 SD	C3 SD	C3 SD	C3 SD
5	C3 SD	ЧО PR	ЧО PR	C3 SD	C3 SD
6	C3 SD	ЧО PR	ЧО PR	C3 SD	C3 SD
7	C3 SD	C3 SD	C3 SD	C3 SD	C3 SD
8	C3 SD	ЧО PR	ЧО PR	C3 SD	C3 SD

Таблица 4. Оценка токсичности проводимой терапии в соответствии со шкалой CTCAE V5.0

Table 4. Toxicity evaluation according CTCAE V5.0

Нежелательное явление Adverse event	I, II степень (число пациентов) Grade 1, 2 (number of patient's)	III, IV степень (число пациентов) Grade 3, 4 (number of patient's)	Общая частота (число пациентов) Overall frequency (number of patient's)
Диарея Diarrhea	5	1	6
Электролитные нарушения Electrolyte disturbances	3	0	3
Тошнота/рвота Vomiting	1	0	1
Сыпь Rash	3	1	4
Анемия Anemia	0	0	0
Лейкопения Leukopenia	0	0	0
Гипоальбуминемия Hypoalbuminemia	0	0	0
Повышение щелочной фосфатазы Alkaline phosphatase elevation	1	0	0
Повышение трансаминаз Transaminitis	1	0	1
Повышение креатинкиназы Creatine kinase elevation	0	0	0
Абдоминальные боли Abdominal pain	1	0	1

Результаты

ПО на проводимую терапию в соответствии со шкалой RECIST v1.1 не было получено ни у одного ребенка. ЧО был получен в 5 из 8 случаев (см. табл. 3). При этом ЧО на проводимое лечение в первой контрольной точке (через 1 мес после начала терапии) был достигнут в 2 случаях. Во второй контрольной точке (через 3 мес после начала терапии) — в 3 случаях. Больных, сохранивших ЧО в двух контрольных точках и более, было 3 человека. ПЗ на фоне проводимой терапии не отмечалась ни у одного ребенка. При контрольном обследовании через 3 мес после окончания терапии у 1 пациентки были выявлены признаки ПЗ.

Больной была назначена пероральная терапия другим МЕК-ингибитором — траметинибом в дозировке 0,03 мг/кг/сут. При контрольном обследовании через 1 мес после начала терапии в состоянии ребенка отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров и регресса части литических очагов. В настоящее время терапия продолжена без серьезных побочных эффектов.

Частота возникновения побочных реакций в исследовании составила 6 случаев из 8. При этом наиболее часто встречалась диарея. Возникновение сыпи зафиксировано у 4 детей, а электролитные нарушения — в 3 случаях. Признаков гематологической

токсичности не отмечалось ни у одного больного. Большинство побочных реакций купировалось при коррекции дозировки препарата. При этом тяжелые побочные реакции (III, IV степени по шкале СТАЕ v5.0) в виде сыпи и диареи, не проходящие на фоне коррекции дозировки на 25 % и 50 %, отмечались у 1 ребенка. После прекращения проводимой терапии наблюдалось купирование клинической симптоматики. В дальнейшем таргетная терапия была продолжена с использованием траметиниба в стандартной дозировке. Течение заболевания оставалось стабильным, признаков ПЗ не отмечалось, критерии ЧО не выполнялись.

Обсуждение

Полученные результаты исследования выглядят многообещающими. Отсутствие ПЗ на фоне проведения таргетной терапии МЕК-ингибиторами не оставляет сомнений в ее эффективности. Отсутствие ПО по данным оценки размеров литических очагов в костях по шкале RECIST v1.1 не связано с сохранением активности основного заболевания. Реконструкция дефектов костей после перенесенного ГКЛ может занять длительное время, а дефекты крупных костей могут сохраняться пожизненно, формируя так называемые перманентные осложнения, характерные для ГКЛ. В нашем исследовании при медиане

наблюдения в 16 мес после отмены таргетной терапии признаков перманентных осложнений не выявлено. Достижение ЧО к 3-му месяцу проводимой терапии подтверждает тот факт, что в некоторых случаях ответ может носить отсроченный характер. Клинический случай реактивации ГКЛ через 3 мес после прекращения терапии говорит о потенциальной недостаточности 6-месячной терапии кобиметинибом. Описанный случай тяжелой токсичности на фоне приема кобиметиниба, приведший к смене препарата, может быть связан с индивидуальной непереносимостью.

Заключение

Введение в клиническую практику таргетной терапии открывает новые горизонты в лечении ГКЛ. Использование МЕК-ингибиторов может быть вариантом 2-й линии терапии у больных с рефрактерным течением ГКЛ без поражения ОР. Оценка ответа на проводимую терапию у детей с ГКЛ без поражения ОР возможна в рамках шкалы RECIST V1.1.

В настоящее время в связи с малым количеством клинических данных не определена оптимальная длительность таргетной терапии. Необходимо проведение дальнейших исследований в целях оценки эффективности МЕК-ингибиторов с точки зрения профилактики развития перманентных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rodriguez-Galindo C., Allen C.E. Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2020;135(16):1319–31. doi: 10.1182/blood.201900093.
- Stålemark H., Laurencikas E., Karis J., Gavhed D., Fadeel B., Henter J.-I. Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: A population-based study. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(1):76–81. doi: 10.1002/pbc.21504.
- Lahey M.E. Histiocytosis x—an analysis of prognostic factors. *J Pediatr*. 1975;87(2):184–9. doi: 10.1016/s0022-3476(75)80576-2.
- Gadner H., Heitger A., Grois N., Gatterer-Menz I., Ladisch S. Treatment strategy for disseminated langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol*. 1994;23(2):72–80. doi: 10.1002/mpo.2950230203.
- Валиев Т.Т., Махонина Л.А., Ковригина А.М., Шолохова Е.Н., Тупицын Н.Н., Серебрякова И.Н., Менткевич Г.Л. Случай врожденного лангергансоподобного гистиоцитоза у ребенка раннего возраста. *Онкогематология*. 2011;6(2):19–22. doi: 10.17650/1818-8346-2011-6-2-19-22. [Valiev T.T., Makhonova L.A., Kovrigina A.M., Sholokhova E.N., Tupitsyn N.N., Serebryakova I.N., Mentkevich G.L. Case of congenital Langerhans cells histiocytosis in an infant. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2011;6(2):19–22. (In Russ.)].
- Волкова Е.Н., Бронин Г.О., Высоцкая Т.А., Финогонова Н.А., Тиганова О.А., Непокучицкая Н.В., Ковалева О.Л., Тимаков А.М., Фетисова Л.Я., Мотина А.Г., Луговой Л.И., Фукс О.Ю., Мальцева М.А., Томили И.Я., Чернов В.М., Минков М., Кондратчик К.Л., Румянцев А.Г. Результаты ретроспективного моноклонового исследования гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2009;88(4):33–40. [Volkova E.N., Bronin G.O., Vyisotskaya T.A., Finogenova N.A., Tiganova O.A., Nepokulchitskaya N.V., Kovaleva O.L., Timakov A.M., Fetisova L.Y., Motina A.G., Lugovoy L.I., Fuks O.Y., Malceva M.A., Tomilin I.Y., Chernov V.M., Minkov M., Kondratichik K.L., Rumyantsev A.G. Results of retrospective monoclonal study of Langerhans cell histiocytosis in children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatra. Journal named after G.N. Speransky*. 2009;88(4):33–40. (In Russ.)].
- Gadner H., Grois N., Arico M., Broadbent V., Ceci A., Jakobson A., Komp D., Michaelis J., Nicholson S., Potschger U., Pritchard J., Ladisch S. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr*. 2001;138(5):728–34. doi: 10.1067/mpd.2001.111331.
- Gadner H., Grois N., Potschger U., Minkov M., Arico M., Braier J., Broadbent V., Donadieu J., Henter J.-I., McCarter R., Ladisch S. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood*. 2007;111(5):2556–62. doi: 10.1182/blood-2007-08-106211.
- Gadner H., Minkov M., Grois N., Potschger U., Thiem E., Arico M., Astigarraga I., Braier J., Donadieu J., Henter J.-I., Janka-Schaub G., McClain K.L., Weitzman S., Windebank K., Ladisch S. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2013;121(25):5006–14. doi: 10.1182/blood-2012-09-455774.
- Minkov M. Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children. *Pediatric Drugs*. 2011;13(2):75–86. doi: 10.2165/11538540-000000000-00000.
- Minkov M. An update on the treatment of pediatric-onset Langerhans cell histiocytosis through pharmacotherapy. *Exp Opin Pharmacother*. 2018;19(3):233–42. doi: 10.1080/14656566.2018.1429405.
- Минков М. Эволюция лечения детей с гистиоцитозом из клеток Лангерганса. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021;100(3):107–20. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-107-120. [Minkov M. Evolution of treatment of children with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatra. Journal named after G.N. Speransky*. 2021;100(3):107–20. (In Russ.)].
- Minkov M. Langerhans cell histiocytosis: pragmatic empirism on the road to rational cure. *Exp Opin Pharmacother*. 2012;13(12):1671–3. doi: 10.1517/14656566.2012.698612.

14. Badalian-Very G., Vergilio J.-A., Degar B.A., MacConaill L.E., Brandner B., Calicchio M.L., Kuo F.C., Ligon A.H., Stevenson K.E., Kehoe S.M., Garraway L.A., Hahn W.C., Meyerson M., Fleming M.D., Rollins B.J. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010;116(11):1919–23. doi: 10.1182/blood-2010-04-279083.
15. Brown N.A., Furtado L.V., Betz B.L., Kiel M.J., Weigelin H.C., Lim M.S., Elenitoba-Johnson K.S.J. High prevalence of somatic MAP2K1 mutations in BRAF V600E-negative Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2014;124(10):1655–8. doi: 10.1182/blood-2014-05-577361.
16. Yaeger R., Corcoran R.B. Targeting Alterations in the RAF-MEK Pathway. *Cancer Discov*. 2019;9(3):329–41. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-1321.
17. Greaves W.O., Verma S., Patel K.P., Davies M.A., Barkoh B.A., Galbincea J.M., Yao H., Lazar A.J., Aldape K.D., Medeiros L.J., Luthra R. Frequency and Spectrum of BRAF Mutations in a Retrospective, Single-Institution Study of 1112 Cases of Melanoma. *J Mol Diagn*. 2013;15(2):220–6. doi: 10.1016/j.jmoldx.2012.10.002.
18. Hodis E., Watson I.R., Kryukov G.V., Arold S.T., Imielinski M., Theurillat J.-P., Nickerson E., Auclair D., Liren L., Place C., Dicara D., Ramos A.H., Lawrence M.S., Cibulskis K., Sivachenko A., Voet D., Saksena G., Stransky N., Onofrio R.C., Winckler W., Ardlie K., Wagle N., Wargo J., Chong K., Morton D.L., Stemle-Hale K., Chen G., Noble M., Meyerson M., Ladbury J.E., Davies M.A., Gershenwald J.E., Wagner S.N., Hoon D.S.B., Shadendorf D., Lander E.S., Gabriel S.B., Getz G., Garraway L.A., Chin L. A Landscape of Driver Mutations in Melanoma. *Cell*. 2012;150(2):251–63. doi: 10.1016/j.cell.2012.06.024.
19. Yang S., Liu G. Targeting the Ras/Raf/MEK/ERK pathway in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett*. 2017;13(3):1041–7. doi: 10.3892/ol.2017.5557.
20. Se W.L., Mukherjee J. Targeting the RAS-RAF-MEK-ERK Signaling Pathway in Gliomas. In: *Handbook of Brain Tumor Chemotherapy, Molecular Therapeutics and Immunotherapy*, 2018. Pp. 323–332. doi: 10.1016/b978-0-12-812100-9.00022-x/.
21. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., Haanen J.B., Ascierto P., Larkin J., Dummer R., Garbe C., Testori A., Maio M., Hogg D., Lorigan P., Lebbe C., Jouary T., Schadendorf D., Ribas A., O'Day S.J., Sosman J.A., Kirkwood J.M., Eggermont A.M.M., Dreno B., Nolop K., Li J., Nelson B., Hou J., Lee R.J., Flaherty K.T., McArthur G.A. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Eng J Med*. 2011;364(26):2507–16. doi: 10.1056/nejmoa1103782.
22. Ribas A., Daud A., Pavlick A.C., Gonzalez R., Lewis K.D., Hamid O., Gajewski T.F., Puzanov I., Wongchenko M., Rooney I., Hsu J.J., Yan Y., Park E., McArthur G.A. Extended 5-Year Follow-up Results of a Phase Ib Study (BRIM7) of Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutant Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2020;26(1):46–53. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-18-4180.
23. Larkin J., Ascierto P.A., Dréno B., Atkinson V., Liskay G., Maio M., Mondala M., Demidov L., Stroyakovskiy D., Thomas L., Gruz-Merino L., Dutriaux C., Garbe C., Sovak M.A., Chang I., Choong N., Hack S.P., McArthur G.A., Ribas A. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N Eng J Med*. 2014;371(20):1867–76. doi: 10.1056/nejmoa1408868.
24. Gong S., Xu D., Zhu J., Zou F., Peng R. Efficacy of the MEK Inhibitor Cobimetinib and its Potential Application to Colorectal Cancer Cells. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(2):680–93. doi: 10.1159/000490022.
25. Han J., Liu Y., Yang S., Wu X., Li H., Wang Q. MEK inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):1. doi: 10.1186/s13045-020-01025-7.
26. Diamond E.L., Durham B.H., Ulaner G.A., Drill E., Buthorn J., Ki M., Bitner L., Cho H., Young R.J., Francis J.H., Rampal R., Lacouture M., Brody L.A., Ozkaya N., Dogan A., Rosen N., Lasonos A., Abdel-Wahab O., Hyman D.M. Efficacy of MEK inhibition in patients with histiocytic neoplasms. *Nature*. 2019;567(7749):521–4. doi: 10.1038/s41586-019-1012-y.
27. Donadieu J., Piguat C., Bernard F., Barkaoui M., Ouache M., Bertrand Y., Thomas C. A New clinical score for disease activity in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43(7):770–6. doi: 10.1002/pbc.20160.

Статья поступила в редакцию: 20.03.2022. Принята в печать: 15.04.2022.

Article was received by the editorial staff: 20.03.2022. Accepted for publication: 15.04.2022.

Криодеструкция ретинобластомы: 13-летний опыт применения

А.А. Яровой¹, Д.П. Володин¹, В.А. Яровая¹, Т.Л. Ушакова^{2,3}, Е.С. Котова¹, А.М. Чочаева¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России; Россия, 127486, Москва, Бескудниковский бул., 59а;

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

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

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

Введение. Криодеструкция (КД) является одним из основных методов лечения малых ретинобластом (РБ) и остается «золотым стандартом» лечения малых опухолей преэкваториальной локализации, однако количество масштабных исследований в литературе, посвященных данной проблеме, невелико, и они представлены лишь единичными исследованиями.

Цель исследования — оценить отдаленные результаты КД РБ.

Материалы и методы. В период с 2008 по 2021 г. КД проведена у 87 детей (98 глаз, 169 очагов) с РБ. Мальчиков было 49 (56 %), девочек — 38 (44 %). Средний возраст на момент лечения составил 22 месяца (от 0 до 73 месяцев). Бинокулярная РБ наблюдалась у 70 (80 %) пациентов, монокулярная — у 17 (20 %). В 19 (22 %) случаях КД проводилась на единственном глазу. Всего методом КД пролечены 169 опухолевых очагов. Наибольший процент пролеченных очагов (138 очагов, 82 %) имели преэкваториальную локализацию (35 очагов — на средней периферии и 103 — на крайней периферии глазного дна). Тридцать один (18 %) очаг располагался постэкваториально. Средняя высота опухоли составила 1,2 (от 0,4 до 2,9) мм, средняя протяженность — 2,2 (от 0,9 до 4,9) мм.

В подавляющем большинстве случаев ($n = 78$, 87 %) КД выполнялась с предварительным разрезом конъюнктивы и отсепаровкой теновой капсулы в проекции опухолевого очага, после чего осуществлялась двукратная аппликация экспозицией 60 с по «классической» технологии («замораживание—оттаивание»). В 13 % ($n = 9$) случаев КД проводилась трансконъюнктивально без разреза конъюнктивы. В качестве хладагента во всех случаях использовался углекислый газ (-78°C).

Результаты. Клинически полная регрессия опухоли после проведения КД была достигнута в 63 % случаев (106 очагов), из них в 91 % случаев (96 очагов) — после 1 сеанса КД, в 8 % наблюдений (9 очагов) — после 2 сеансов, в 1 случае (1 %) — после 4 сеансов КД. В 10 % наблюдений (17 очагов) была отмечена частичная регрессия опухоли с последующим применением транспупиллярной лазерной термотерапии (ТТТ). В 27 % случаев (43 очага) был выявлен продолженный рост или рецидив опухоли, в связи с чем применялись другие методы локального лечения (брахитерапия, лазерная термотерапия, селективная интраартериальная и интравитреальная химиотерапия). В результате проведения органосохраняющего лечения удалось сохранить 90 (92 %) глаз, 8 (8 %) глаз были энуклеированы.

Осложнения после КД со стороны заднего отрезка были представлены частичным гемофтальмом у 3 (3 %) пациентов из 87, претуморальным (преретинальным) кровоизлиянием в 7 (8 %) случаях, субретинальным кровоизлиянием ($n = 2$, 2 %), локальной отслойкой сетчатки ($n = 2$, 2 %), 1 (1 %) случае разрыва сетчатки, а также формированием витреоретинальных тракций у 2 (2 %) пациентов. Средний срок наблюдения после проведения КД составил 44 мес (от 4 до 121 мес).

Заключение. КД по-прежнему занимает важное место в локальном лечении РБ, в особенности при лечении малых очагов периферической локализации. Тем не менее отдаленные результаты показали, что 1 сеанса КД зачастую недостаточно для достижения полной регрессии опухоли, и это требует либо повторного применения КД, либо применения других методов лечения, чаще всего ТТТ. Впрочем, применение КД особенно актуально при лечении малых опухолевых очагов преэкваториальной локализации, которые остаются резистентными к проведению ТТТ, а также при высоте опухоли более 1 мм и ее протяженности более 2 мм, которые являются достаточно большими и неудобными для выполнения ТТТ при подобной локализации опухоли.

Ключевые слова: криодеструкция, ретинобластома, локальное лечение

Для цитирования: Яровой А.А., Володин Д.П., Яровая В.А., Ушакова Т.Л., Котова Е.С., Чочаева А.М. Криодеструкция ретинобластомы: 13-летний опыт применения. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(3):48–55.

Информация об авторах

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

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

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

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

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

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

Вклад авторов

А.А. Яровой: научное и клиническое руководство, участие в концепции лечения, разработка концепции и дизайна статьи, научное редактирование статьи

Д.П. Володин: разработка концепции и дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме

В.А. Яровая: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и анализ данных

Т.Л. Ушакова: участие в концепции лечения, научное редактирование статьи

Е.С. Котова: обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных

А.М. Чочаева: обзор публикаций по теме статьи, подготовка иллюстративного материала

Cryotherapy of retinoblastoma: 13-year experience

A.A. Yarovoy¹, D.P. Volodin¹, V.A. Yarovaya¹, T.L. Ushakova^{2,3}, E.S. Kotova¹, A.M. Chochaeva¹

¹National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia; 59a Beskudnikovskiy Blvd., Moscow, 127486, Russia; ²Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; ³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Introduction. Cryotherapy (CT) is one of the main methods of small retinoblastoma (Rb) treatment and remains the "gold standard" for the treatment of small tumors of pre-equatorial localization, however, the number of studies in the literature on this problem is small, and they are represented only by single studies.

Purpose of the study — to evaluate long-term results of CT of Rb.

Materials and methods. During the period from 2008 to 2021 CT was performed in 87 children (98 eyes, 169 tumors) with Rb. 49 (56 %) patients were boys, 38 (44 %) were girls. The average age at the time of treatment was 22 months (from 0 to 73 months). Bilateral RB was observed in 70 (80 %) patients, unilateral — in 17 (20 %). In 19 (22 %) cases, CT was performed on a single eye. A total of 169 tumors were treated by CT. Most of the treated tumors (138 foci, 82 %) had pre-equatorial localization (35 tumors — on the mid periphery and 103 tumors — on the far periphery of the fundus). 31 (18 %) tumors located postequatorially. The mean tumor thickness was 1.2 (from 0.4 to 2.9) mm, the mean basal diameter was 2.2 (from 0.9 to 4.9) mm.

In the vast majority of cases ($n = 78$, 87 %), CT was performed with an incision of the conjunctiva and separation of the tenon capsule in the projection of the tumor, then a double application with an exposure of 60 seconds was carried out according to the "classic" technology ("freeze-thaw"). In 13 % of cases ($n = 9$), CT was performed transconjunctivally without a conjunctival incision. In all cases, carbon dioxide (-78°C) was used as a refrigerant.

Results. Complete tumor regression after CT was achieved in 63 % of cases (106 tumors), of which in 91 % of cases (96 tumors) — after one CT session, in 8 % (9 tumors) — after 2 sessions, in one (1 %) case — after 4 CT sessions. In 10 % of cases (17 tumors) an incomplete regression was observed and subsequent transpupillary laser thermotherapy was performed. In 27 % of cases (43 tumors), continued tumor growth or recurrence of the tumor was detected, and therefore other methods of local treatment were used (brachytherapy, laser thermotherapy, intra-arterial and intravitreal chemotherapy). As a result of organ-preserving treatment, 90 (92 %) eyes were preserved, 8 (8 %) eyes were enucleated.

Complications after CT included vitreous hemorrhage in 3 (3 %) patients, preretinal hemorrhage in 7 (8 %) cases, subretinal hemorrhage in 2 %, local retinal detachment in 2 %, one (1 %) case of retinal tear, and vitreoretinal traction in 2 (2 %) patients. The mean follow-up time after CT was 44 months (from 4 to 121 months).

Conclusion. CT still takes an important place in Rb local treatment, especially in the treatment of small tumors of peripheral localization. However, long-term results have shown that one session of CT is often not enough to achieve complete tumor regression and it requires either repeated use of CT or application of other local methods, mostly transpupillary laser thermotherapy. However, the use of CT is especially relevant in the treatment of small tumors of pre-equatorial localization, which are resistant to thermotherapy, especially in cases of a tumor height more than 1 mm and basal diameter more than 2 mm, which are too large and inconvenient for thermotherapy of peripheral Rb.

Key words: cryotherapy, retinoblastoma, local treatment

For citation: Yarovoy A.A., Volodin D.P., Yarovaya V.A., Ushakova T.L., Kotova E.S., Chochaeva A.M. Cryotherapy of retinoblastoma: 13-year experience. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):48–55.

Information about the authors

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

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

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

T.L. Ushakova: Dr. of Sci. (Med.), 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: ushatat07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-code: 2065-8779

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

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

Authors' contributions

A.A. Yarovoy: scientific and clinical leadership, participation in the concept of treatment, article design development, scientific editing of the article

D.P. Volodin: article design development, review of publications on the topic of the article, collection and analysis of the material, writing of the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume

V.A. Yarovaya: article design development, collection and analysis of the material

T.L. Ushakova: participation in the concept of treatment, scientific editing of the article

E.S. Kotova: review of publications on the topic of the article, collection and analysis of the material

A.M. Chochaeva: review of publications on the topic of the article, preparation of illustrative 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.

Актуальность

Ретинобластома (РБ) — злокачественное новообразование сетчатки, которое не только является наиболее распространенной внутриглазной злокачественной опухолью у детей, но также составляет до 4 % среди всех злокачественных новообразований у пациентов детского возраста [1]. РБ, как правило, встречается у детей в возрасте до 5 лет, чаще от 0 до 2 лет [2, 3], и без отсутствия своевременного и адекватного лечения неуклонно прогрессирует, являясь жизнеугрожающим состоянием.

Современные методы лечения РБ позволили добиться высокого уровня выживаемости. Так, показатели выживаемости в развитых странах в настоящее время приблизились к 100 % [4]. Однако сохранение глаза и особенно зрительных функций (путем минимизации повреждающего воздействия химиотерапии (ХТ), лучевой терапии и локальных методов лечения) по-прежнему остается трудной задачей для врачей-офтальмоонкологов и детских онкологов.

В настоящее время парадигма лечения РБ включает проведение на первом этапе системной и/или локальной ХТ в целях хеморедукции опухоли с последующей консолидацией остаточной опухолевой ткани с применением локальных офтальмологических методов, таких как брахитерапия (БТ), криодеструкция (КД) и транспупиллярная лазерная термотерапия (ТТТ) [5, 6], которые на сегодняшний день активно применяются в клинической практике, в том числе и при недостаточной эффективности ХТ, и зачастую позволяют добиться полной регрессии опухоли [7, 8].

КД является одним из основных методов лечения малых РБ и остается «золотым стандартом» лечения малых опухолей преэкваториальной локализации (высотой до 2–3 мм, протяженностью до 3–5 мм) [6, 9, 10]. При этом, несмотря на более чем полувековую историю применения данного метода для лечения РБ, количество масштабных исследований в зарубежной литературе, посвященных данной проблеме, невелико, и они представлены лишь единичными исследованиями, которые в основном проводились на этапе освоения данной технологии [9, 10]. Что же касается отечественных публикаций, то на сегодняшний день, несмотря на упоминание результатов КД в отдельных исследованиях, посвященных оценке эффективности локального лечения РБ в целом [8, 11], в имеющейся литературе не представлено ни одного крупного

исследования с достаточным количеством клинического материала и результатами лечения в отдаленные сроки наблюдения.

Цель исследования — оценить отдаленные результаты КД РБ.

Материалы и методы

В период с 2008 по 2021 г. на базе отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (г. Москва) КД проведена 87 пациентам (пролечены 98 глаз, 169 очагов) с РБ. Из них 49 (56 %) пациентов были мальчики, 38 (44 %) — девочки. Средний возраст на момент лечения составил 22 месяца (от 0 до 73 месяцев).

Бинокулярная РБ наблюдалась у 70 (80 %) пациентов (у 5 из которых было выявлено метакронное поражение), монокулярная — у 17 (20 %). В 19 (22 %) случаях КД проводилась на единственном глазу.

Распределение по стадиям и группам согласно классификации TNM [12] и ABC-классификации РБ было следующим: T1a стадия (группа А) — 21 (21 %) глаз, T1b стадия (группа В) — 30 (31 %) глаз, T2a стадия (группа С) — 15 (15 %) глаз, T2b стадия (группа D) — 31 (32 %) глаз, T3 стадия (группа Е) — 1 (1 %) глаз.

Восемь (8 %) из 87 пациентов имели отягощенный семейный анамнез РБ у одного из родителей, у 15 (15 %) пациентов были выявлены мутации в гене *Rb1* по данным молекулярно-генетических исследований.

У 69 (79 %) пациентов КД предшествовало системное (полихимиотерапия (ПХТ)) ($n = 26$) или комбинированное системное (ПХТ) и локальное химиотерапевтическое лечение — селективная интраартериальная (СИАХТ) и интравитреальная (ИВХТ) ХТ ($n = 43$). Исключительно локальная ХТ предшествовала проведению КД в 14 % случаев ($n = 12$): СИАХТ — у 9 (10 %) пациентов, ИВХТ — у 1 (1 %) пациента, СИАХТ + ИВХТ — у 2 (3 %). Среднее количество курсов СИАХТ на 1 глаз составило 2,5 (от 1 до 6), ИВХТ — 1,7 (от 1 до 6). У 4 (5 %) пациентов (4 глаза) КД использовалась как первичный метод лечения РБ, при этом у 3 из них имела место РБ группы А, у 1 — группы В.

При невозможности проведения и/или неэффективности системной и локальной ХТ, а также резистентности опухоли к другим локальным методам лечения (БТ, ТТТ) как альтернатива энуклеации

у 2 пациентов до КД проведена дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), у 1 больного — стереотаксическая радиохирургия на установке «Гамма-нож».

КД были подвергнуты 169 опухолевых очагов. Наибольший процент пролеченных очагов (138 очагов, 82 %) имели преэкваatorialную локализацию (35 очагов — на средней периферии и 103 очага — на крайней периферии глазного дна). Тридцать один (18 %) очаг располагался постэкваatorialно, при этом 2 из них имели парамакулярную локализацию. Процентное распределение опухолевых очагов по отделам представлено в таблице.

Необходимость в проведении КД была вызвана наличием остаточных опухолевых очагов после завершения химиотерапевтического лечения в 58 % случаев (99 очагов), продолженным ростом или рецидивом опухоли на рубце после ТТТ в 25 % случаев (42 очага), наличием остаточной опухоли при недостаточной эффективности БТ (4 очага, 2 %), рецидивом опухоли в ранее интактной зоне сетчатки — 12 % случаев (21 очаг), первичной опухоли периферической локализации малого размера на глазах с РБ групп А и В — 4 (2 %) очага. Количество очагов, пролеченных методом КД, в 1 глазу варьировало от 1 до 9 (в среднем — 1,7).

Средняя высота опухоли составила 1,2 (от 0,4 до 2,9) мм, средняя протяженность — 2,2 (от 0,9 до 4,9) мм.

В большинстве случаев ($n = 84$, 96 %) КД применялась для лечения малых одиночных очагов (158 очагов)

(рис. 1–3), у 30 из них КД проводилась с нескольких полей (при этом у 3 пациентов КД с нескольких полей выполнялась в ходе 1 сеанса). У 3 (4 %) больных КД использовалась для разрушения малых множественных очагов одной аппликацией (от 2 до 6 очагов).

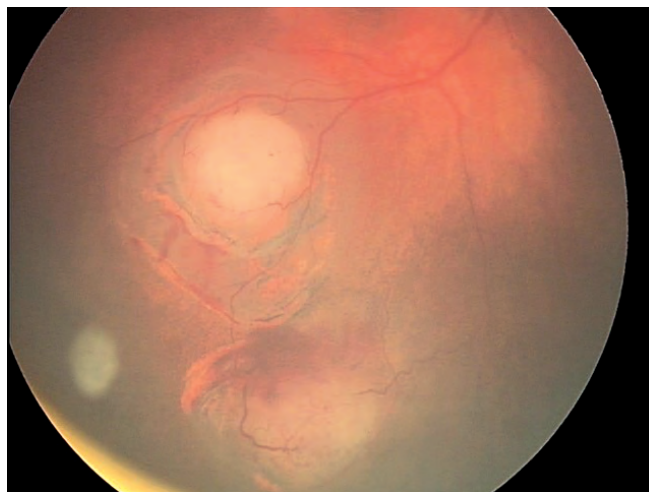


Рис. 2. Два малых опухолевых очага через 1 мин после КД

Fig. 2. Two small tumors 1 minute after CT



Рис. 1. Два малых опухолевых очага перед проведением КД

Fig. 1. Two small tumors before CT

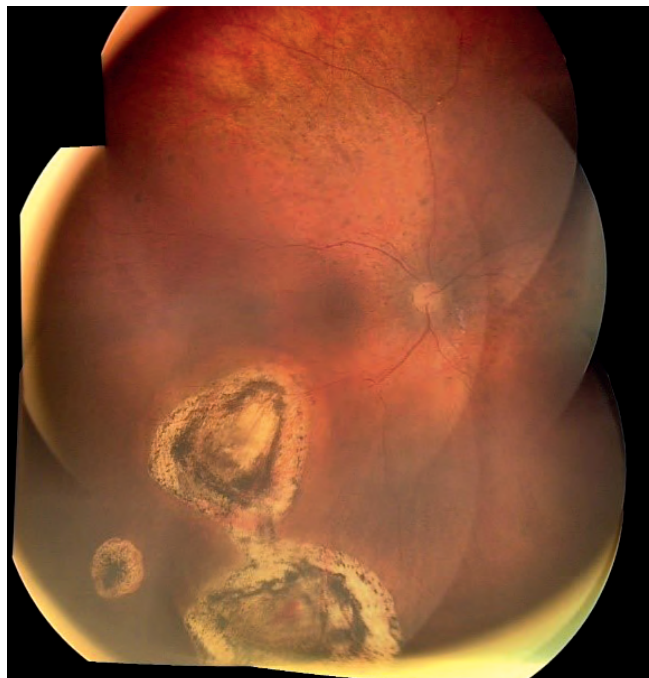


Рис. 3. Два малых опухолевых очага через 1,5 мес после КД

Fig. 3. Two small tumors 1.5 months after CT

Распределение очагов по локализации

Tumor distribution by localization

Локализация очагов Foci localization	Количество очагов Number of foci	Распределение по отделам Distribution by eye	Количество очагов Number of foci	Распределение по отделам Distribution by eye	Количество очагов Number of foci
Постэкваatorialная Post-equatorial	31 (18 %)	Верхний Superior	12 (7 %)	Верхне-височный Superior-temporal	12 (7 %)
Средняя периферия Mid periphery	35 (21 %)	Височный Temporal	18 (11 %)	Верхне-носовой Superior-nasal	24 (14 %)
Крайняя периферия Far periphery	103 (61 %)	Носовой Nasal	22 (13 %)	Нижне-носовой Inferior-nasal	23 (13 %)
Всего Total	169	Нижний Inferior	28 (16 %)	Нижне-височный Inferior-temporal	32 (19 %)

Во всех случаях КД проводилась в условиях общей анестезии после достижения максимального медикаментозного мидриаза. В подавляющем большинстве случаев ($n = 78, 87\%$) КД выполнялась с предварительным разрезом конъюнктивы и отсепаровкой теноновой капсулы в проекции опухолевого очага. Затем к зоне опухолевого очага подводился крионакончик (диаметром 5 мм), после чего осуществлялась двукратная аппликация экспозицией 60 с по «классической» технологии («замораживание—оттаивание») до характерного офтальмоскопического эффекта в виде появления ледяной сферы вплоть до вовлечения верхушки опухоли и преретинальных отделов стекловидного тела. Операцию заканчивали наложением единичных узловых либо одного непрерывного шва. В 13 % случаев ($n = 9$) КД проводилась трансконъюнктивально без разреза конъюнктивы. В качестве хладагента во всех случаях использовался углекислый газ (-78°C).

Статистическая обработка информации осуществлялась в программе Excel.

Результаты

Клинически полная регрессия опухоли после проведения КД была достигнута в 63 % случаев (106 очагов), из них в 91 % наблюдений (96 очагов) полного разрушения опухоли до плоского хориоретинального рубца удалось достичь после 1 сеанса КД, после 2 сеансов — в 8 % (9 очагов) и в 1 (1 %) случае — после 4 сеансов КД. Среднее количество сеансов КД для достижения полной регрессии составило 1,7 (от 1 до 4).

В 10 % случаев (17 очагов) был отмечен недостаточный эффект после КД в виде частичной регрессии с наличием остаточной опухолевой ткани. Данные очаги были пролечены с применением ТТТ с достижением клинически полной регрессии опухоли.

В 27 % случаев (42 очага) в связи с продолженным ростом или рецидивом опухоли на рубце потребовалось применение других локальных методов (27 очагов — БТ, 14 очагов — ТТТ), в 1 наблюдении после проведения КД была отмечена прогрессия опухоли в виде появления новых очагов в ранее интактных зонах сетчатки и витреальных опухолевых отсевов в непосредственной близости от очага, что потребовало применения локальной ХТ (ИБХТ в сочетании с СИАХТ). Также в 1 случае был выявлен поздний рецидив опухоли на рубце с повторным проведением КД с достижением клинически полной регрессии опухоли.

В результате выполнения органосохраняющего лечения удалось сохранить 90 (92 %) из 98 глаз. Восемь (8 %) глаз были энуклеированы (из них в 2 случаях РБ соответствовала характеристикам группы В, в 6 — группы D) в связи с прогрессией опухоли (из них в 2 наблюдениях энуклеация была выполнена в связи с продолженным ростом очага, подверженного КД, в 6 случаях — в связи с продолженным ростом других очагов). Во всех случаях после получения гистологи-

ческого исследования была выявлена РБ стандартного риска, никто из данных пациентов не получал адъювантной ХТ.

Один (1,1 %) из 87 пациентов умер от развития второй опухоли (эстезионейробластомы).

Осложнения после КД со стороны заднего отрезка были представлены единичными случаями: частичным гемофтальмом у 3 (3 %) пациентов из 87, претуморальным (преретинальным) кровоизлиянием в 7 (8 %) случаях, субретинальным кровоизлиянием ($n = 2, 2\%$), локальной отслойкой сетчатки ($n = 2, 2\%$) (рис. 4, 5) и 1 (1 %) случае разрыва сетчатки (рис. 6, 7) в раннем периоде наблюдения; а также пролиферативной витреоретинопатией с формированием витреоретинальных тракций у 2 (2 %) пациентов в отдаленном периоде наблюдения.

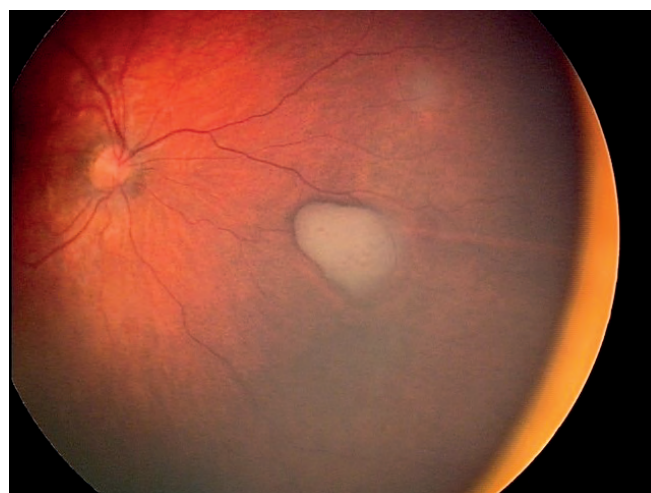


Рис. 4. Опухолевый очаг во внутреннем отделе перед КД

Fig. 4. Tumor in the nasal retina before CT



Рис. 5. Частичная регрессия опухоли и локальная отслойка сетчатки через 2 мес после КД

Fig. 5. Incomplete tumor regression and local retinal detachment two months after CT

Все ранние осложнения были купированы: в 14 случаях самостоятельно, в 1 наблюдении потребовалось проведение курса ретробульбарной инфузии.

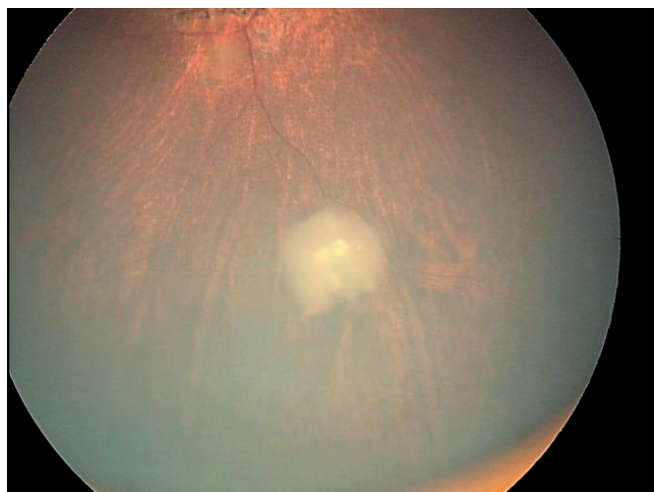


Рис. 6. Опухолевый очаг в нижнем отделе перед КД

Fig. 6. Tumor in the inferior retina before CT

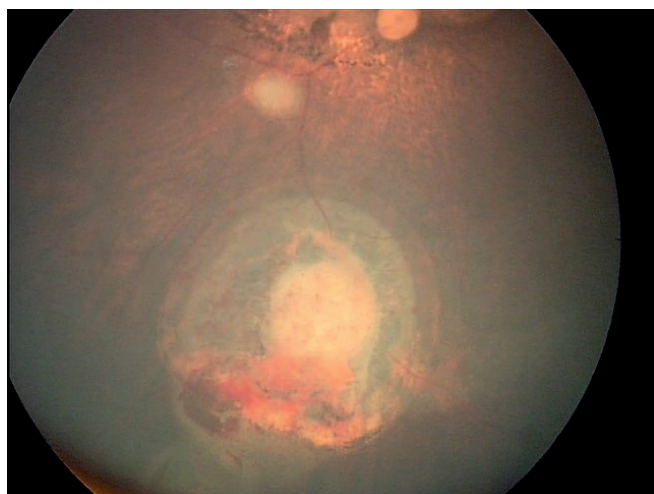


Рис. 7. Разрыв сетчатки по нижней границе аппликации во время КД

Fig. 7. A retinal tear at the lower margin of an application during CT

онной терапии в целях рассасывания гемофтальма с положительным эффектом.

Что же касается осложнений со стороны переднего отрезка, то ни в одном случае не наблюдалось развития серьезных осложнений как в раннем, так и отдаленном периоде наблюдения. В раннем послеоперационном периоде отмечались умеренный отек и гиперемия конъюнктивы, которые были значительно более выраженными у пациентов, которым КД проводилась трансконъюнктивально. Данные изменения расценивались нами как адекватная реакция на воздействие холодом в зоне аппликации и купировались спустя 2–3 нед на фоне инстилляций нестероидных противовоспалительных препаратов.

Средний срок наблюдения после проведения КД составил 44 мес (от 4 до 121 мес).

Обсуждение

КД является методом разрушения опухоли при помощи низких температур, при которой происходит замораживание опухоли с последующим ее оттаиванием, что приводит к внутриклеточному образованию

кристаллов льда, денатурации белка и изменению pH опухолевых клеток с последующим их увеличением и разрывом клеточных мембран с развитием выраженной экссудативной реакции в ткани опухоли [13].

Первое упоминание применения КД для лечения РБ принадлежит Н. Lincoff et al., которые использовали КД для разрушения опухоли у 1 пациента с РБ с достижением полной регрессии опухоли [14].

Необходимо отметить, что несмотря на то, что КД применяется в клинической практике более 50 лет, на сегодняшний день количество крупных исследований невелико [9, 10], большая часть работ представлена единичными случаями или сериями клинических случаев [14–17], а также упоминанием КД в оценке эффективности локального лечения в целом [8, 18].

На сегодняшний день показанием к применению КД являются малые опухолевые очаги (высотой до 2–3 мм, протяженностью менее 3–5 мм), как правило, расположенные на средней и крайней периферии глазного дна без распространения на передний отрезок глаза и без витреальных опухолевых отсеков [6, 9, 10]. Также в литературе описана возможность применения КД при опухолях постэкваториальной локализации в случае недостаточной эффективности лазерного лечения (ТТТ и лазерной коагуляции) [9, 10].

Согласно имеющимся литературным данным, КД может использоваться для разрушения остаточных опухолевых очагов после завершения химиотерапевтического лечения, для рецидивных очагов в ранее интактной зоне сетчатки, недостаточном эффекте, продолженном росте или рецидиве опухоли после применения других локальных методов (БТ, лазерной коагуляции). Также имеются данные о возможном эффективном лечении первичных опухолей малого размера преэкваториальной локализации без предшествующей ХТ у пациентов с РБ группы А [9]. В нашем исследовании были представлены все вышеуказанные группы очагов.

Традиционной методикой выполнения КД является трехкратная криоаппликация в проекции опухолевого очага по технологии «замораживание—оттаивание» вплоть до образования ледяной сферы с вовлечением верхушки опухоли и преретинальных слоев стекловидного тела [6, 9, 10, 14]. Вместе с тем остается неопределенным вопрос продолжительности одной аппликации, по данным различных авторов, этот показатель значительно варьирует (от 15 до 60 с), при этом наиболее часто используется экспозиция, равная 60 с [6, 9, 10, 16]. В нашем исследовании мы использовали именно такую продолжительность одной аппликации, однако в целях осуществления более щадящего воздействия на окружающие опухоль здоровые ткани и уменьшения риска развития осложнений мы выполняли КД с двукратной аппликацией по стандартной технологии.

Особенностью нашего подхода является выполнение КД в подавляющем большинстве случаев (87 %) с предварительным разрезом конъюнктивы в зоне опухолевого очага, в то время как в основных

исследованиях, посвященных данной проблеме, КД проводилась трансконъюнктивально, а разрез применялся лишь при постэкваториальной локализации РБ в целях возможности подведения крионаконечника к проекции опухоли [9, 10]. Подобная тактика объясняется тем, что, по нашим наблюдениям, выраженность послеоперационной реакции конъюнктивы на воздействие холода при проведении КД с предварительным ее рассечением была значительно меньше, чем при трансконъюнктивальном подходе (несмотря на имеющуюся операционную рану и наложение швов). Также необходимо отметить, что отдаленных осложнений со стороны переднего отрезка при таком подходе в указанные сроки наблюдения не наблюдалось ни в одном случае.

В качестве хладагента при КД РБ в клинической практике могут применяться жидкий азот и углекислый газ [6, 9, 10]. В нашем исследовании использовался углекислый газ, температура заморозки которого составляет -78°C .

Что же касается эффективности КД как самостоятельного метода лечения, то, по данным 2 наиболее крупных исследований, она составляет 70 % и 79 % соответственно [9, 10]. Более низкую эффективность КД в нашей работе можно объяснить более широким применением ТТТ для лечения остаточных опухолевых очагов при недостаточной эффективности после первого сеанса КД. Так, в нашем исследовании в 32 % случаев (54 очага) после первого сеанса КД обнаруживалась остаточная опухолевая ткань на рубце, при этом из них 35 очагов были пролечены с использованием ТТТ и лишь в 19 наблюдениях проводился повторный сеанс КД. Это объясняется тем, что, как уже ранее было отмечено А.С. Molteno и J.A. Shields et al., повторное проведение КД значительно повышает риск развития внутриглазных осложнений, таких как разрыв сетчатки, локальная отслойка сетчатки и гемофтальм [10, 17]. Вместе с тем ТТТ является высокоэффективным методом лечения малых РБ с возможностью прецизионной фокусировки лазерного излучения, однако особенности анатомического строения глаза ограничивают применение ТТТ для лечения опухолей, расположенных преэкваatorialно ввиду риска ятрогенного повреждения экватора хрусталика и радужной оболочки с возможным развитием таких осложнений, как секторальная атрофия радужки, локальное помутнение хрусталика и формирование синехий [19]. Предложенная нами технология проведения ТТТ с одновременной склерокомпрессией в проекции опухолевого очага [20] позволяет значительно снизить риск ятрогенного повреждения вышеуказанных структур и добиваться полной регрессии малых РБ данной локализации, что было описано в проведенном ранее исследовании [21].

Кроме того, в работе J.A. Shields et al. отмечено, что КД обладает наибольшей эффективностью в тех случаях, когда опухолевый очаг не был подвержен лучевой терапии, БТ или лазерным методам лечения

[10]. В нашей работе в 27 % случаев КД предшествовало проведение ТТТ или БТ.

Несмотря на это, в нашей клинической практике КД остается незаменимым методом лечения очагов преэкваatorialной локализации при высоте опухолевых очагов от 1 до 3 мм и протяженностью от 2 до 5 мм, а также при неэффективности ранее проведенной ТТТ. Так, в четверти случаев в нашем исследовании необходимость проведения КД была вызвана продолженным ростом или рецидивом опухоли на рубце после ТТТ.

Несмотря на высокий локальный контроль при применении КД для лечения РБ, данный метод не лишен осложнений, а также сопряжен с большой площадью хориоретинальной атрофии с учетом повреждения холодом здоровых тканей. Наиболее распространенными осложнениями после КД, по данным J.A. Shields и D.H. Abramson et al., являются частичный гемофтальм (4–6 %), преретинальные кровоизлияния (8 %), локальная экссудативная отслойка сетчатки (1–6 %), реже встречаются разрыв сетчатки (1 %) и витреоретинальные тракции (1 %) [9, 10]. Также вышеуказанные осложнения упоминались в описании клинических случаев, посвященных КД РБ [14, 17, 22, 23]. Осложнения после КД, как правило, транзиторные и самостоятельно купируются в сроки от 2 нед до 2 мес, однако в определенных клинических ситуациях может потребоваться хирургическое вмешательство по поводу отслойки сетчатки [23]. Частота вышеуказанных осложнений в нашем исследовании была сопоставима с литературными данными: частичный гемофтальм наблюдался в 3 % случаев, преретинальные кровоизлияния — в 8 %, локальная отслойка сетчатки — в 2 %, разрыв сетчатки — в 1 %, формирование витреоретинальных тракций — в 2 %.

Заключение

КД по-прежнему занимает одну из ведущих позиций в локальном лечении РБ, в особенности при лечении малых очагов, расположенных на периферии глазного дна. Тем не менее собственные отдаленные результаты показали, что 1 сеанс КД зачастую недостаточно для достижения полной регрессии опухоли, что требует либо повторного выполнения КД, либо применения других методов лечения, чаще всего ТТТ. Кроме того, КД является достаточно агрессивным методом с большой площадью повреждения здоровых тканей и возможным развитием осложнений, в особенности при повторном проведении КД, что требует осторожного подхода и поиска более щадящих способов воздействия, в особенности у детей с РБ на единственном глазу. Впрочем, применение КД особенно актуально при лечении малых опухолевых очагов преэкваatorialной локализации, которые остаются резистентными к проведению ТТТ, а также при высоте опухоли более 1 мм и ее протяженности более 2 мм, которые являются достаточно большими и неудобными для выполнения ТТТ при подобной локализации опухоли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rao R., Honavar S.G. Retinoblastoma. *Indian J Pediatr.* 2017;84(12):937–44. doi: 10.1007/s12098-017-2395-0.
- Broadbent E., Topham A., Singh A. D. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(1):21–3. doi: 10.1136/bjo.2008.138750.
- Ушакова Т.Л. Этиология, патогенез, клиника, диагностика ретинобластомы. Проблемы органосохраняющего лечения. *Детская онкология* 2003;1:40–5. [Ushakova T.L. Etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis of retinoblastoma. Problems of organ-preserving treatment. *Detskaya onkologiya = Pediatric Oncology.* 2003;1:40–5. (In Russ.)]
- Fabian I.D., Abdallah E., Abdullahi S.U., Abdulkader R.A., Boubacar S.A., Ademola-Popoola D.S., Adio A., Afshar A.R., Aggarwal P., Aghaji A.E., Ahmad A. Global retinoblastoma presentation and analysis by national income level. *JAMA Oncol.* 2020;6(5):685–95. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6716.
- Ancona-Lezama D., Dalvin L.A., Shields C.L. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(11):2356–65. doi: 10.4103/ijo.IJO_721_20.
- Поляков В.Г. Клинические рекомендации «Ретинобластома». Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2017. [Polyakov V.G. Clinical Recommendations “Retinoblastoma”. Ministry of Health of the Russian Federation, 2017. (In Russ.)].
- Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Горюцова О.В., Яровой А.А., Саакян С.В., Летагин И.А., Матинян Н.В., Кукушкин А.В., Мартынов Л.А., Погребняков И.В., Иванова О.А., Серов Ю.А., Яровая В.А., Глеков И.В., Виршке Э.Р., Долгушин Б.И., Поляков В.Г. Новая эра органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой в России: мультицентровое когортное исследование. *Онкопедиатрия.* 2018;5(1):51–69. doi: 10.15690/onco.v5i1.1866. [Ushakova T.L., Trofimov I.A., Gorovtsova O.V., Yarovoy A.A., Saakyan S.V., Letyagin I.A., Matinyan N.V., Kukushkin A.V., Martynov L.A., Pogrebnyakov I.V., Ivanova O.A., Serov Y.A., Yarovaya V.A., Glekov I.V., Virshke E.R., Dolgushin B.I., Polyakov V.G. A New Era of Organ-Preserving Treatment in Pediatric Intraocular Retinoblastoma in Russia: A Multicentre Study. *Onkopediatria = Oncopediatrics.* 2018;5(1):51–69. (In Russ.)].
- Яровой А.А., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г., Булгакова Е.С., Кривовяз О.С., Горюцова О.В. Результаты локального лечения ретинобластомы при недостаточной эффективности полихимиотерапии. *Офтальмохирургия.* 2014;(1):79–84. [Yarovoy A.A., Ushakova T.L., Polyakov V.G., Bulgakova E.S., Krivoviyaz O.S., Gorovtsova O.V. Results of local treatment of retinoblastoma after polychemotherapy. *Oftal'mokhirurgiya = Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2014;(1):79–84. (In Russ.)].
- Abramson D.H., Ellsworth R.M., Rozakis G.W. Cryotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 1982;100(8):1253–6. doi: 10.1001/archophth.1982.01030040231003.
- Shields J.A., Parsons H., Shields C.L., Giblin M.E. The role of cryotherapy in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol.* 1989;108(3):260–4. doi: 10.1016/0002-9394(89)90116-5.
- Котова Е.С., Яровой А.А., Бузуртанов М. Б. Эффективность локального лечения ретинобластомы на крайней периферии глазного дна. Современные технологии в офтальмологии. 2020;(3):110–1. doi: 10.25276/2312-4911-2020-3-110-111. [Kotova E.S., Yarovoy A.A., Buzurtanov M.B. Ehffektivnost' lokal'nogo lecheniya retinoblastomy na krainei periferii glaznogo dna. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii = Modern Technologies in Ophthalmology.* 2020;(3):110–1. (In Russ.)].
- TNM8: The updated TNM classification for retinoblastoma. *Community Eye Health.* 2018;31(101):34. PMID: 29915471.
- Gage A.A., Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology.* 1998;37(3):171–86. doi: 10.1006/cryo.1998.2115.
- Lincoff H., McLean J., Long R. The cryosurgical treatment of intraocular tumors. *Am J Ophthalmol.* 1967;63(3):389–99. doi: 10.1016/0002-9394(67)90234-6.
- Rubin M.L. Cryopexy treatment for retinoblastoma. *Am J Ophthalmol.* 1968;66(5):870–1. doi: 10.1016/0002-9394(68)92802-x.
- Tolentino F.I., Tablante R.T. Cryotherapy of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 1972;87(1):52–5. doi: 10.1001/archophth.1972.01000020054011.
- Molteno A.C. Efficacy of cryotherapy in retinoblastoma. *S Afr Med J.* 1976;50(28):1089–92. PMID: 959914.
- Hamel P., Heon E., Gallie B.L., Budning A.S. Focal therapy in the management of retinoblastoma: when to start and when to stop. *J AAPOS.* 2000;4(6):334–7. doi: 10.1067/mpa.2000.107902.
- Shields C.L., Santos M.C.M., Diniz W., Gündüz K., Mercado G., Cater J.R., Shields J.A. Thermotherapy for Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(7):885–93. doi: 10.1001/archophth.117.7.885.
- Яровой А.А., Дога А.В., Логинов Р.А., Яровая В.А., Котельникова А.В. Способ лазерного лечения патологии крайней периферии глазного дна при обратной офтальмоскопии. Патент на изобретение № RU 2 715 194 C1, 2020 г. [Yarovoy A.A., Doga A.V., Loginov R.A., Yarovaya V.A., Kotelnikova A.V. Method for laser treatment of pathology of the extreme periphery of the fundus during reverse ophthalmoscopy. Patent for invention No. RU 2 715 194 C1, 2020. (In Russ.)].
- Яровой А.А., Володин Д.П., Яровая В.А., Ушакова Т.Л., Котова Е.С., Чочаева А.М., Поляков В.Г. Лазерная транспупиллярная термотерапия ретинобластомы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2021;8(3):43–9. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-3-43-49. [Yarovoy A.A., Volodin D.P., Yarovaya V.A., Ushakova T.L., Kotova E.S., Chochaeva A.M., Polyakov V.G. Transpupillary laser thermotherapy of retinoblastoma. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2021;8(3):43–9. (In Russ.)].
- Anagnoste S.R., Scott I.U., Murray T.G., Kramer D., Toledano S. Rhegmatogenous retinal detachment in retinoblastoma patients undergoing chemoreduction and cryotherapy. *Am J Ophthalmol.* 2000;129(6):817–9. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00407-4.
- Baumal C.R., Shields C.L., Shields J.A., Tasman W.S. Surgical repair of rhegmatogenous retinal detachment after treatment for retinoblastoma. *Ophthalmology.* 1998;105(11):2134–9. doi: 10.1016/S0161-6420(98)91139-3.

Статья поступила в редакцию: 06.06.2022. Принята в печать: 02.09.2022.

Article was received by the editorial staff: 06.06.2022. Accepted for publication: 02.09.2022.

Есть ли место заместительной терапии гемофилии А у детей в настоящем и будущем?

П.А. Жарков

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

Контактные данные: Павел Александрович Жарков pavel.zharkov@fccho-moscow.ru

В последние годы мы наблюдаем революцию в области лечения пациентов с гемофилией А (ГА). Появление новых методов нефакторной и развитие генной терапии ставят перед врачами закономерный вопрос: каковы перспективы классического лечения ГА с применением концентратов факторов? Особенно это касается пациентов с ингибиторной формой ГА (ИГА), для которых до настоящего времени единственной опцией по снижению частоты геморрагических проявлений являлось использование препаратов шунтирующего действия, не позволяющих добиться полного контроля кровотечений. Улучшение результатов лечения больных ИГА было возможно только при полной эрадикации ингибиторов. Наиболее эффективным и безопасным методом, позволяющим избавиться от ингибиторов, является проведение терапии индукции иммунной толерантности (ИИТ). С появлением эмицизумаба и по-настоящему фантастических результатов его применения у пациентов с ИГА все чаще перед врачами встает вопрос о необходимости проведения ИИТ. Особенно остра эта проблема у детей с ИГА.

В данном обзоре представлены основные сведения о современных достижениях в терапии ГА, а также определено место препаратов заместительной терапии в настоящем и будущем.

Ключевые слова: гемофилия А, ингибитор, индукция иммунной толерантности, лечение, фактор, дети

Для цитирования: Жарков П.А. Есть ли место заместительной терапии гемофилии А у детей в настоящем и будущем? Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(3):56–64.

Информация об авторах

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

Вклад авторов

П.А. Жарков: разработка научной концепции и дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме

Is there any place for replacement therapy of hemophilia A in children in present and future?

P.A. Zharkov

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

In recent years, we have seen a revolution in the treatment of patients with hemophilia A. The emergence of new methods of non-factor and the development of gene therapy raise a natural question for doctors: what are the prospects for the classical treatment of hemophilia A using factor concentrates? This is especially true for patients with hemophilia A and inhibitors (HAI), for whom, until now, the only option to reduce the frequency of hemorrhagic manifestations has been the use of bypassing agents that do not allow complete control of bleeding. Improving the results of treatment of patients with HAI was possible only with complete eradication of inhibitors. The most effective and safe method to get rid of inhibitors is immune tolerance induction therapy (ITI). With the advent of emicizumab and the truly fantastic results of its use in patients with HAI, doctors are increasingly faced with the question of the need for ITI. This issue is especially acute in children with HAI.

This review provides basic information about modern advances in the treatment of hemophilia A, and also determines the place of substitution therapy drugs in the present and future.

Key words: hemophilia A, inhibitors, immune tolerance induction, treatment, factor, children

For citation: Zharkov P.A. Is there any place for replacement therapy of hemophilia A in children in present and future? Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):56–64.

Information about the authors

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

Authors' contributions

P.A. Zharkov: development of scientific concept and article design, review of publications on the topic of the article, collection and analysis of the material, writing of the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume

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

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

Введение

Заместительная терапия остается «золотым стандартом» лечения гемофилии А (ГА) [1, 2], позволившем коренным образом изменить жизнь пациентов. Однако данный вид терапии требует повторных внутривенных введений, а также ассоциирован с формированием ингибирующих антител (ингибиторов). Так, ингибиторы выявляются у 25–40 % ранее не леченных или минимально леченных пациентов. Большинство ингибиторов выявляется в первые 50 дней введений, а риск возникновения ингибиторов сохраняется на протяжении 150 первых введений концентрата. Таким образом, наиболее часто данное осложнение регистрируется у детей в возрасте младше 5 лет [3–6]. Высокая активность детей, наряду с ограниченным венозным доступом, создает большие трудности в контроле заболевания. При ингибиторной форме ГА (ИГА) купирование кровотечений при применении так называемых препаратов шунтирующего действия (ПШД) в режиме «по требованию» обуславливает повышение частоты кровотечений и инвалидизации. Профилактическое введение ПШД уступает контролю геморрагических проявлений при ГА без ингибиторов, а безопасность такой терапии также не абсолютна [7]. Кроме того, некоторые дети могут иметь особенности индивидуального ответа на тот или иной ПШД, а часть из них — даже требовать комбинированной терапии [8]. Длительное время единственной опцией для выраженного снижения частоты геморрагических проявлений при ИГА являлась эрадикация ингибитора. Данная ситуация резко поменялась с появлением принципиально новых подходов к терапии. При этом многие из них могут применяться для профилактического лечения как ГА, так и ее ингибиторной формы. Далее представлен обзор существующих терапевтических опций лечения ГА и определено место концентратов фактора VIII (фVIII) в терапии данного заболевания.

Заместительная терапия и профилактика

Эффективность профилактической заместительной терапии при ГА у детей не вызывает сомнений [9, 10]. Ключевым аспектом, ограничивающим адекватную профилактику кровотечений при ГА, является внутривенный путь введения и необходимость частых инфузий, накладывающих бремя на больного и снижающих приверженность к лечению. Действительно, по результатам опроса, проведенного среди 1005 пациентов и родителей детей с ГА, 55,2 % респондентов отметили необходимость в снижении частоты инфузий, а 32,1 % ожидали повышения эффективности факторной терапии [11]. Необходимость увеличения периода полувыведения экзогенного фVIII стала стимулом для разработки новых концентратов фVIII. При этом увеличение периода полувыведения может достигаться различными путями: как соединением молекулы фVIII со вспомогательным веществом, например Fc-фрагментом [12] или полиэтиленгликолем [13], или свойством самой молекулы [14, 15]. На момент

написания данного текста в нашей стране зарегистрировано большинство из данных препаратов. Несмотря на кажущееся незначимым увеличение периода полувыведения до 50 % от препарата сравнения, применение данных концентратов позволило снизить количество инфузий до 2 раз в неделю, а в некоторых случаях даже реже. Интересно, что это было достигнуто без потери эффективности: медиана частоты спонтанных кровотечений в большинстве исследований составила менее 1 [14, 16, 17]. Применение концентратов с увеличенным периодом полувыведения позволяет достичь столь же эффективного и более безопасного контроля проявлений геморрагического синдрома по сравнению с применением эмицизумаба [18]. Большого интереса заслуживает и новый концентрат рекомбинантного фVIII, который вводится подкожно и использует сразу несколько технологий увеличения периода полувыведения и снижения иммуногенности, позволяющий увеличить период полувыведения до 49,4 ч, что потенциально позволит использовать его 1 раз в неделю и даже реже [19]. В настоящее время данный препарат проходит III фазу клинических испытаний (NCT04644575).

Новые подходы к лечению гемофилии А

В настоящее время существует целый ряд препаратов, которые используют принципиально иной подход к профилактике и терапии кровотечений как при ИГА, так и при ГА (рис. 1).

Первым доступным препаратом нефакторной терапии стал эмицизумаб. Эмицизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное биспецифическое моноклональное антитело, которое связывает активированный FIX и FX для восстановления функции свертывания в отсутствие фVIII [20]. Данный препарат вводится подкожно с интервалом от 1 раза в неделю до 1 раза в 4 нед [32]. Результаты проведенных клинических исследований демонстрируют значимое снижение частоты кровотечений у взрослых и детей как с ГА, так и с ИГА [33–35] на фоне благоприятного профиля безопасности, что делает применение данного вида лечения привлекательной альтернативой существующим методам терапии. С 2018 г. данный препарат зарегистрирован к применению в нашей стране, включен в Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии и показан к применению у пациентов с тяжелой ГА и ИГА [36]. Недавно был опубликован и российский опыт применения данного препарата у детей с ИГА [8]. После начала лечения эмицизумабом частота кровотечений резко снизилась: среднегодовые показатели частоты кровотечений (ГЧК) — на 98,6 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 96,7–99,4), суставных (ГЧКС) — на 99,4 % (95 % ДИ 95,3–99,9) и кровотечений, требующих дополнительной терапии (ГЧКТ), — на 98,8 % (95 % ДИ 96,8–99,6) без каких-либо спонтанных кровотечений в течение 10 (1–32) мес лечения (рис. 2).

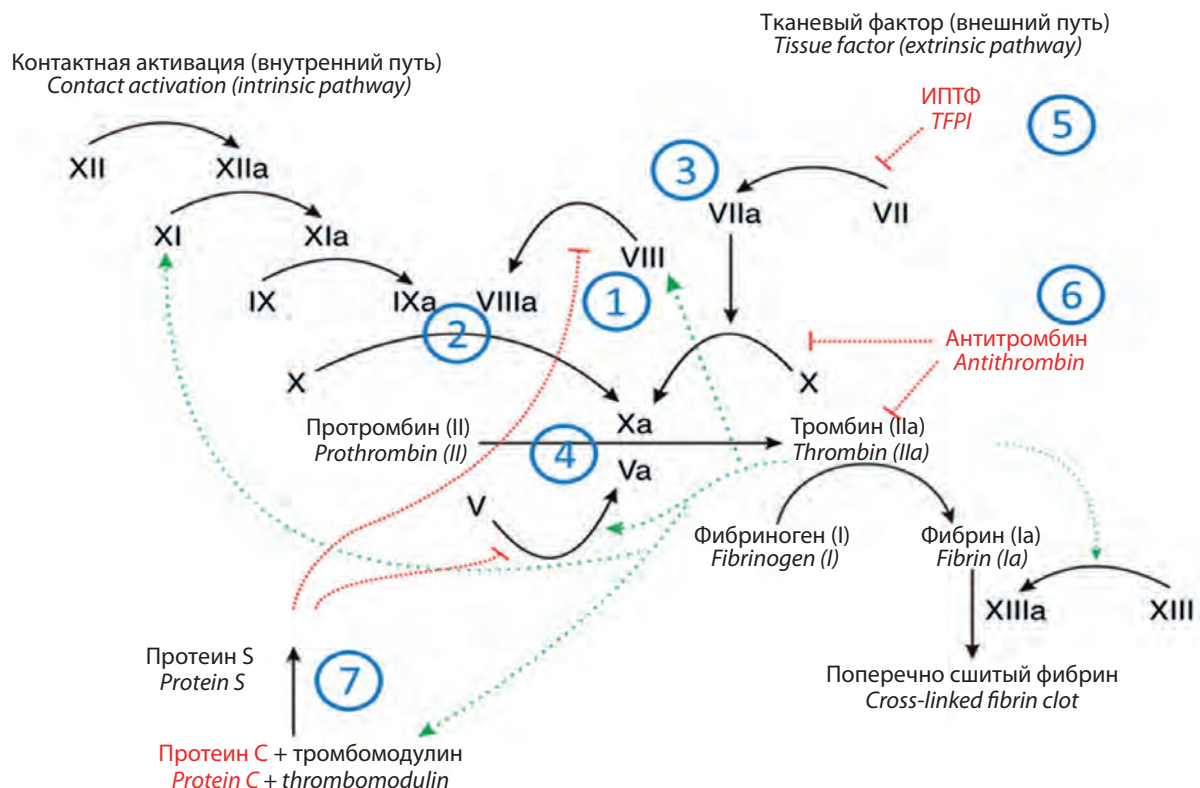


Рис. 1. Основные механизмы действия препаратов для лечения ГА. ИПТФ — ингибитор пути тканевого фактора. Основные механизмы: 1 — концентраты фVIII, генная и клеточная терапия, замещающие дефицит; 2 — биспецифические моноклональные антитела, которые связывают активированный FIX и FX в отсутствие фVIII (эмицизумаб [20] и Mim8 [21]), что приводит к активации фактора X (фX) и последующей генерации тромбина; 3 — концентрат рекомбинантного человеческого активированного фактора VII — эптакос альфа [22], эптакос бета [23], марцептакос альфа [24], приводящие к активации фX и последующей генерации тромбина; 4 — активированный концентрат факторов протромбинового комплекса [25], содержит активированные факторы VII, IX и X и приводит к активации протромбина; 5 — подавление активности ИПТФ при помощи моноклональных антител к K2-домену — концизумаб [26], марстацимаб (NCT03938792). K2-домен ИПТФ отвечает за связывание и инактивацию фХа. Конкурентное связывание моноклонального антитела с K2-доменом вызывает повышение концентрации фХа и, соответственно, приводит к увеличению генерации тромбина; 6 — снижение синтеза антитромбина за счет применения малой интерферирующей РНК, приводящей к снижению синтеза антитромбина в печени (фитузиран [27]). Основная роль антитромбина в каскаде свертывания крови заключается в инактивации фХа и тромбина, а также других сериновых протеаз, таких как FIXa, FXIa и FXIIa, поэтому его ингибирование приводит к гиперкоагуляционному состоянию. На моделях мышей с дефицитом фVIII было показано, что подавление антитромбина улучшало образование тромбина с последующим уменьшением частоты тяжелых кровотечений; 7 — ингибирование активированного протеина С (АПС). АПС представляет собой сериновую протеазу, которая действует как ингибитор фVa и фVIIIa. Снижение антикоагулянтного эффекта АПС приводит к повышению генерации тромбина. В настоящее время разрабатываются 3 основных типа препаратов, снижающих активность АПС: аптамер ДНК, который действует путем прикрепления к гепаринсвязывающей области и ингибирует тем самым антикоагулянтную функцию АПС (HS02-52G, [28]), генно-инженерный высокоспецифичный ингибитор АПС (KRK α1-антитрипсин [29]) и моноклональное антитело к АПС (BAY 1896052 [30]). Кроме того, ведутся разработки препарата, способного ингибировать эффект протеина S, являющегося кофактором АПС и ИПТФ [31]

Fig. 1. The main mechanisms of action of medications for the hemophilia A treatment. TFPI — tissue factor pathway inhibitor. Main mechanisms: 1 — FVIII concentrates, gene and cell replacement deficiency therapies; 2 — bispecific monoclonal antibodies that bridge activated FIX and FX in the absence of FVIII (emicizumab [20] and Mim8 [21]), resulting in factor X (FX) activation and subsequent thrombin generation; 3 — a concentrate of recombinant human activated factor VII (eptacog alpha [22], eptacog beta [23], marzeptacog alpha [24]), leading to the activation of FX and subsequent thrombin generation; 4 — an activated concentrate of prothrombin complex factors [25] that contains activated factors VII, IX and X and leads to prothrombin activation; 5 — suppression of TFPI activity with monoclonal antibodies to the K2 domain — concizumab [26], marstacimab (NCT03938792). The K2 domain of TFPI is responsible for binding and inactivation of FXa. Competitive binding of the monoclonal antibody to the K2 domain causes an elevation in the concentration of FXa and, consequently, leads to an increase in thrombin generation; 6 — down regulation of antithrombin synthesis due to the use of small interfering RNA, leading to reduced synthesis of antithrombin in the liver (fitusiran [27]). The main role of antithrombin in the blood coagulation cascade is to inactivate FXa and thrombin as well as other serine proteases, such as FIXa, FXIa and FXIIa; therefore, its inhibition leads to a hypercoagulable state. In FVIII-deficient mouse models, antithrombin suppression was shown to improve thrombin production with a subsequent reduction in the rate of severe bleeding; 7 — inhibition of activated protein C (APC). APC is a serine protease acting as an inhibitor of FVa and FVIIIa. A decrease in the anticoagulant effect of APC leads to an elevation in thrombin generation. Three main types of drugs are currently being developed to reduce protein C activity: a DNA aptamer that acts by attaching to the heparin-binding region and thereby inhibits the anticoagulant function of APC (HS02-52G [28]), a genetically engineered, highly specific APC inhibitor (KRK α1-antitrypsin [29]) and a monoclonal antibody to APC (BAY 1896052 [30]). In addition, a drug capable of inhibiting the effect of protein S, a cofactor of APC and TFPI, is under development as well [31]

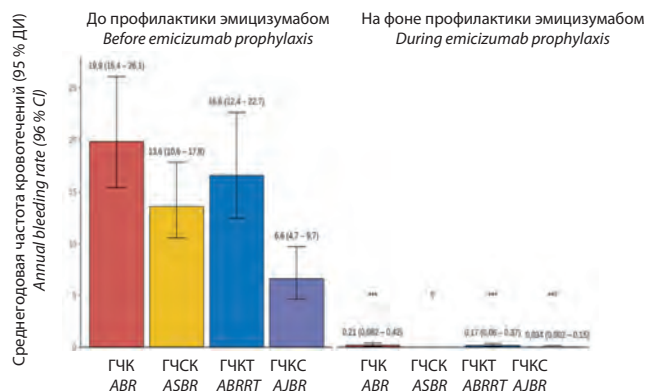


Рис. 2. Аннуализированные частоты кровотечений у пациентов до и после назначения профилактического лечения эмицизумабом [8]. ГЧСК – среднегодовая частота спонтанных кровотечений; *** – $p < 0,001$ для гипотезы о снижении частоты кровотечений (использован Z-критерий для коэффициента отрицательной биномиальной регрессии); † – оценить не удалось из-за отсутствия спонтанных кровотечений на фоне терапии эмицизумабом

Fig. 2. Annualized bleeding rates before and after initiation of emicizumab prophylaxis [8]. ABR – annualized bleeding rate; ASBR – annualized spontaneous bleeding rate; AJB – annualized joint bleeding rate; ABRRT – annualized bleeding rates for bleeds requiring additional therapy; CI – confidence interval; *** – $p < 0.001$ for the hypothesis of decreased bleeding rate (using the Z-criterion for the negative binomial regression coefficient); † – not evaluable due to the absence of spontaneous bleeding during emicizumab therapy

Несмотря на нежелательные (НЯ) или серьезные нежелательные явления, описанные в ходе клинических испытаний [33–35], в реальной клинической практике, НЯ, которые привели бы к прерыванию или прекращению лечения эмицизумабом у детей зарегистрировано не было [8]. Интересно, что применение эмицизумаба при ИГА показало не только клиническую, но и экономическую эффективность в различных странах, особенно среди тех пациентов, у которых отмечалось более 10 кровотечений в год [37–42].

Не вызывает сомнений, что появление эмицизумаба изменило жизнь пациентов с ИГА. Однако данный препарат не позволяет полностью избежать кровотечений, а генерация тромбина при его применении сопоставима с таковой при активности фVIII около 10–20 % [43–45]. Ввиду этого пациенты, получающие терапию эмицизумабом, в случае возникновения кровотечений нуждаются в дополнительном введении ПШД или фVIII при ГА, неосложненной ингибиторами. Кроме того, такие введения могут потребоваться и при проведении оперативных вмешательств. Введение высоких доз ПШД на фоне терапии эмицизумабом может быть небезопасным. Так, опубликованные данные говорят о возможности развития тромботической микроангиопатии и тромбозов на фоне высоких (более 100 МЕ/кг/сут) доз антиингибиторного коагулянтного комплекса [46]. Последующие исследования продемонстрировали выраженный синергический эффект активированного фактора IX, входящего в состав антиингибиторного коагулянтного комплекса, и эмицизумаба при совместном использовании. Однако есть данные и о возможном потенцировании

протромботического эффекта при совместном применении эмицизумаба и активированного рекомбинантного человеческого фактора VII [47–49]. Кроме того, тромботические осложнения при применении ПШД известны и без сопутствующего применения эмицизумаба [50, 51]. Несмотря на отсутствие многочисленных опубликованных данных, сходных осложнений можно ожидать и от других препаратов, особенно угнетающих активность естественных антикоагулянтов и ингибитор пути тканевого фактора. Так, в клинических исследованиях фитузирана и концизумаба были зарегистрированы тромботические осложнения, которые привели к изменениям в дозировании препарата, а ряд исследований новых препаратов вообще был приостановлен [52]. Действительно, с субъективной точки зрения, лечение пациента с ИГА и тромбофилией высокого риска к которой относится дефицит естественных антикоагулянтов, особенно в случае развития критического, жизнеугрожающего состояния, представляется нетривиальной задачей. Все это ставит вопрос о безопасности применения новых нефакторных препаратов при ИГА в рутинной клинической практике. С другой стороны, не следует забывать о возможности формирования ингибирующих антител к лекарственным препаратам. Тем не менее на примере эмицизумаба, безусловно, можно констатировать невероятный успех в лечении ГА.

Достижения генной терапии

За последние 10 лет достигнуты значимые успехи и в генной терапии ГА [53]. На момент написания данной статьи зарегистрировано более 50 исследований с использованием различных методов генной терапии гемофилии. Одним из лидеров данного направления в области лечения ГА является препарат valoctocogene гохагарвоес. По результатам промежуточного анализа [54], применение данного препарата позволяет достичь стойкой ремиссии заболевания на протяжении 5 лет (рис. 3), сопровождающейся минимальными проявлениями геморрагического синдрома и выраженным снижением потребности в заместительной терапии. Несмотря на постепенное снижение экспрессии фVIII со временем, возможность проведения данного лечения у лиц с антителами к используемому вектору и многие другие вопросы, не вызывает сомнений, что генная терапия в обозримом будущем займет свое место в лечении пациентов с ГА.

Однако достижения генной терапии и новые концентраты фVIII доступны для лечения пациентов с ГА без ингибиторов, тогда как при наличии ингибиторов к фVIII, особенно в высоком титре, данное лечение будет неэффективным. Выработка нейтрализующих антител (ингибиторов) к фVIII происходит у 25–40 % пациентов с тяжелой формой гемофилии и приводит к неэффективности заместительной терапии концентратами фVIII [3–6]. Возникновение ингибиторов у пациентов с ГА повышает риск тяжелых кровотечений, развития стойкой артропатии и фатальных

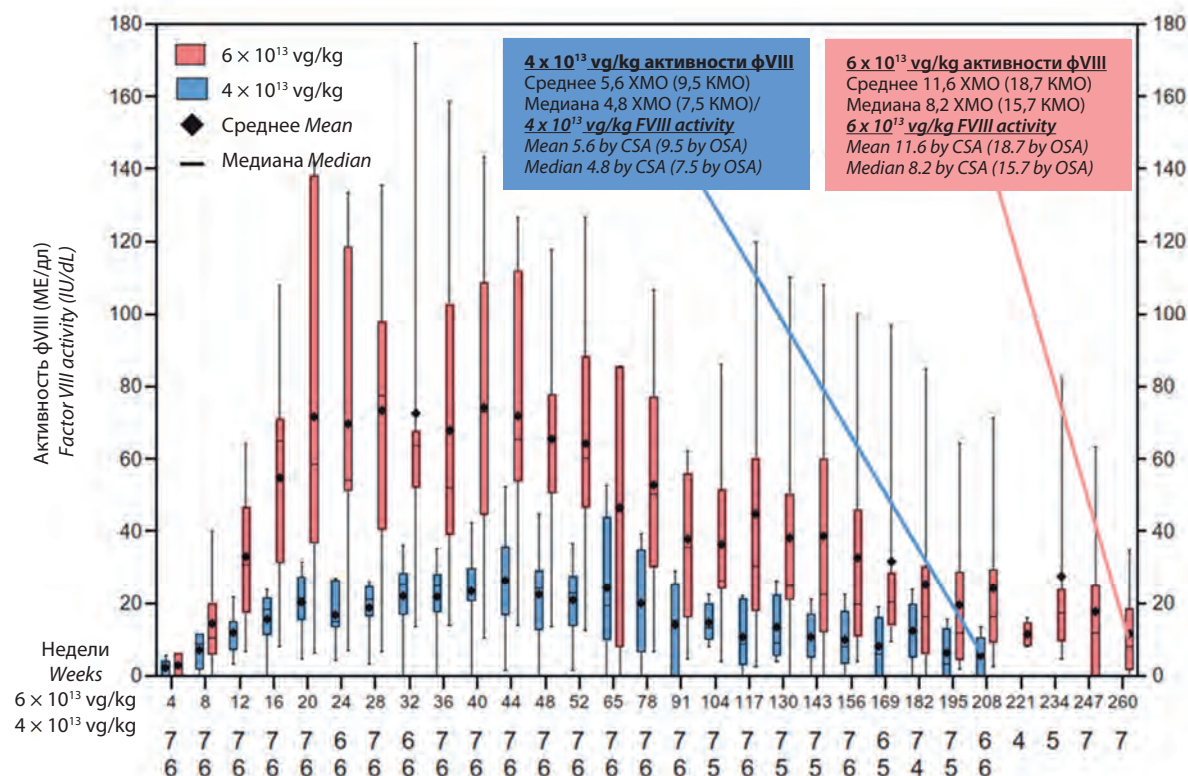


Рис. 3. Результаты наблюдения за активностью фVIII у пациентов, которым была проведена генная терапия препаратом valoctocogene roxaparvovec (из [54]); ХМО — хромогенный метод определения; КМО — клоттинговый метод определения

Fig. 3. FVIII activity measured in patients after gene therapy with valoctocogene roxaparvovec (as per [54]); CSA — chromogenic substrate assay; OSA — clotting method assay

геморрагических осложнений, купирование которых требует введения ПШД [55]. Не вызывает сомнений, что ведение пациентов с ГА, неосложненной ингибиторами, проще и привычнее, чем ИГА. Применение концентратов фVIII имеет выраженный дозозависимый эффект, что позволяет с успехом применять их в случаях кровотечений или для их профилактики, в том числе с учетом индивидуальных фармакокинетических показателей пациента [56]. Кроме того, активность фVIII можно легко измерить в крови, что облегчает вопросы дозирования, в то время как дозирование ПШД в большинстве случаев является эмпирическим и ответ на тот или иной препарат весьма индивидуален [57]. Особенности ответа на ПШД являются вдвойне значимыми при терапии эмицизумабом. С физиологической точки зрения эти аргументы являются ключевыми при решении вопроса о необходимости эрадикации ингибитора. На сегодняшний день единственным эффективным и безопасным методом эрадикации ингибитора при ИГА является терапия индукции иммунной толерантности (ИИТ), включающая повторное введение концентратов фVIII [3, 58, 59]. Суммарная эффективность данного подхода достигает 80 % [60, 61]. Несмотря на отсутствие прямых сравнительных исследований, особого интереса заслуживает проведение терапии ИИТ с использованием концентратов фVIII с высоким содержанием фактора Виллебранда, позволяющим достигнуть успеха не только при

первой, но и последующих попытках ИИТ [60–63]. Возможно, такие показатели продиктованы биологической ролью фактора Виллебранда, который связывает и защищает фVIII от протеолитического разрушения в кровотоке, доставляет его к месту повреждения кровеносных сосудов и является паратопом для ингибитора фVIII, а также может обладать иммуномодулирующим эффектом при ИИТ [64–66]. Разработано несколько принципиальных подходов к проведению ИИТ, которые сопоставимы по своей эффективности (таблица).

В случае применения протоколов без использования иммунодепрессантов, внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) и гемосорбции, ключевым отличием одного режима от другого являются разовая доза и интенсивность проводимой заместительной терапии [67], что отражается на длительности лечения и времени до достижения отрицательного значения ингибитора. Действительно, в отличие от высокодозных схем проведение терапии ИИТ с низкими дозами фVIII ассоциировано с более медленным достижением толерантности к фVIII, а значит, с более высокой частотой кровотечений [68]. С другой стороны, более редкий режим введений препарата, например, 3 раза в неделю, является огромным преимуществом, так как не требует использования систем центрального венозного доступа, применение которых потенциально связано с осложнениями и потерей ответа и не нарушает прежнего календаря профилактических введений.

Основные протоколы ИИТ при ГА (по [67])

Main regimens of immune tolerance induction for hemophilia A (as per [67])

Протоколы Protocols	Характеристики Characteristics
Низкодозовый (Ван Кревельда) <i>Low-dose (Van Creveld protocol)</i>	25–50 МЕ/кг каждый 2-й день в течение 1–12 мес (в основном у низкореагирующих пациентов) <i>25–50 IU/kg every other day for 1 to 12 months (mostly in low responders)</i>
Промежуточный (среднедозовый) <i>Intermediate (medium-dose protocol)</i>	100 МЕ/кг ежедневно, иногда в сочетании со стероидными гормонами. Продолжительность 1–12 мес <i>100 IU/kg daily, sometimes used in combination with steroid hormones. Duration: 1 to 12 months</i>
Высокодозовый <i>High-dose</i>	200 МЕ/кг ежедневно, длительность от нескольких месяцев до 3 лет <i>200 IU/kg daily, duration: few months to 3 years</i>
Высокодозовый (Боннский протокол) <i>High-dose (Bonn protocol)</i>	200–300 МЕ/кг ежедневно в 2 введения с сопроводительным введением ПШД, длительность от нескольких месяцев до 3 лет <i>200–300 IU/kg daily (2 injections) with an accompanying injection of a bypassing agent, duration: few months to 3 years</i>
Протокол Мальмё (высокодозовый + иммуносупрессия + высокодозовый внутривенный иммуноглобулин) <i>Malmö protocol (high-dose + immunosuppression + hdIVIg)</i>	Внутривенный иммуноглобулин, циклофосфамид, гемосорбция (при титре ингибитора > 10 БЕ), фVIII до 40–100 % в плазме на протяжении 2–3 нед <i>IV immunoglobulin, cyclophosphamide, hemosorption (if the inhibitor titer is more than 10 BU), FVIII up to 40–100 % in plasma for 2–3 weeks</i>
Протоколы с применением иммунодепрессантов <i>Immunosuppression protocols</i>	Ритуксимаб, микофенолата мофетил, дексаметазон, ВВИГ <i>Rituximab, mycophenolate mofetil, dexamethasone, hdIVIg</i>

Во многом именно поэтому с появлением эмицизумаба перед медицинской общественностью встал вопрос о возможности проведения ИИТ на фоне эмицизумаба. Действительно, результаты, продемонстрированные у пациентов с ИГА, получавших профилактические введения эмицизумаба, позволяют предположить, что такая терапия будет безопасна и не будет требовать такого количества введений ПШД, как это происходит при стандартном режиме ИИТ. В настоящее время уже есть ряд сообщений о проведении ИИТ на фоне профилактических введений эмицизумаба [69]. Полученные данные говорят о том, что проведение ИИТ на фоне профилактических введений эмицизумаба позволяет безопасно добиться толерантности к фVIII без выраженного изменения режима инфузий и значительно расширить спектр терапевтических опций для пациентов. В случае успеха ИИТ возможно продолжение профилактики эмицизумабом с контролируемой и хорошо известной заместительной терапией концентратом фVIII в режиме «по требованию» или переход на заместительную профилактику концентратом фVIII. В данном случае особенно перспективным является дальнейшее применение препаратов с пролонгированным периодом полувыведения и, возможно, генной терапии. Эффективность проводимой ИИТ зависит от множества факторов, наиболее важными из которых являются скорейшее начало лечения и максимальный исторический титр ингибитора. Действительно, чем раньше начинать проведение ИИТ, особенно у детей с пиковым значением ингибитора менее 5 БЕ, тем выше вероятность достижения успеха [67]. Тем не менее, несмотря на продемонстрированные успехи применения невысоких доз концентрата фVIII, необходимо быть потенциально готовым применять и более

интенсивные схемы ИИТ, что требует проведения тщательной и открытой беседы с больным и его представителями перед началом терапии ИИТ. В случае же неэффективности ИИТ пациент может продолжить профилактику эмицизумабом, позволяющую даже на фоне ИГА значительно снизить частоту геморрагических проявлений.

Заключение

Уже сегодня мы являемся свидетелями революции в лечении пациентов с ГА. При этом общий прогресс достигается не только за счет развития новых технологий, позволяющих обойти дефицит фактора, но и за счет генной терапии, а также разработки инновационных подходов к увеличению периода полувыведения экзогенного фVIII. С одной стороны, применение эмицизумаба позволило изменить жизнь детей с ИГА, а с другой стороны, потенциально расширило границы возможностей применения ИИТ, единственного проверенного временем метода эрадикации ингибиторов, оставляя опцию возобновления патогенетически обоснованной заместительной терапии, в том числе и препаратами с более длительным периодом полувыведения, а, возможно, в перспективе, и генной терапии. В случае же неэффективности ИИТ пациент может продолжить заместительную терапию эмицизумабом.

Таким образом, заместительная терапия при ГА не только остается актуальным методом лечения, но и продолжает развиваться, а проведение ИИТ, особенно с применением концентратов фVIII с высоким содержанием фактора Виллебранда, является привлекательной опцией, позволяющей в дальнейшем расширить варианты лечения пациентов с ИГА, достигших толерантности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Srivastava A., Santagostino E., Dougall A., Kitchen S., Sutherland M., Pipe S.W., Carcao M., Mahlangu J., Ragni M.V., Windyga J., Llinás A., Goddard N.J., Mohan R., Poonnoose P.M., Feldman B.M., Lewis S.Z., van den Berg H.M., Pierce G.F. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26:1–158. doi: 10.1111/hae.14046.
2. Aledort L., Mannucci P.M., Schramm W., Tarantino M. Factor VIII replacement is still the standard of care in haemophilia A. Blood Transfus. 2019;17(6):479–86. doi: 10.2450/2019.0211-19.
3. Peyvandi F., Mannucci P.M., Garagiola I., El-Beshlawy A., Elalfy M., Ramanan V., Eshghi P., Hanagavadi S., Varadarajan R., Karimi M., Manglani M.V., Ross C., Young G., Seth T., Apte S., Nayak D.M., Santagostino E., Mancuso M.E., Sandoval Gonzalez A.C., Mahlangu J.N., Bonanad Boix S., Cerqueira M., Ewing N.P., Male C., Owaidah T., Soto Arellano V., Kobrinsky N.L., Majumdar S., Perez Garrido R., Sachdeva A., Simpson M., Thomas M., Zanon E., Antmen B., Kavakli K., Manco-Johnson M.J., Martinez M., Marzouka E., Mazzucconi M., Neme D., Palomo Bravo A., Paredes Aguilera R., Prezotti A., Schmitt K., Wicklund B.M., Zulfikar B., Rosendaal F.R. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. N Engl J Med. 2016;374(21):2054–64. doi: 10.1056/NEJMoa1516437. PMID: 27223147.
4. Rota M., Cortesi P.A., Steinitz-Trost K.N., Reininger A.J., Gringeri A., Mantovani L.G. Meta-analysis on incidence of inhibitors in patients with haemophilia A treated with recombinant factor VIII products. Blood Coagul Fibrinolysis. 2017;28(8):627–37. doi: 10.1097/MBC.0000000000000647. PMID: 28678027.
5. Wight J., Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. Haemophilia. 2003;9(4):418–35. doi: 10.1046/j.1365-2516.2003.00780.x. PMID: 12828678.
6. Hassan S., Cannavò A., Gouw S.C., Rosendaal F.R., van der Bom J.G. Factor VIII products and inhibitor development in previously treated patients with severe or moderately severe hemophilia A: a systematic review. J Thromb Haemost. 2018;16(6):1055–68. doi: 10.1111/jth.14124.
7. Chai-Adisaksopha C., Nevitt S.J., Simpson M.L., Janbain M., Konkle B.A. Bypassing agent prophylaxis in people with hemophilia A or B with inhibitors. Cochrane Database Syst Rev. 2017;9(9):CD011441. doi: 10.1002/14651858.CD011441.pub2.
8. Жарков П.А., Воронин К.А., Андреева Т.А., Асекретова Т.В., Белкина Ю.Е., Демихов В.Г., Зинина Е.Е., Колясина Т.А., Лебедев В.В., Маркова И.В., Осмульская Н.С., Петров В.Ю., Скобин В.Б., Спичак О.В., Шелехова Т.В., Шерстнев Д.Г. Значительное снижение количества кровотечений у детей с ингибиторной формой гемофилии А в реальной клинической практике применения эмицизумаба. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022;21(1):66–71. doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-66-71 [Zharkov P.A., Voronin K.A., Andreeva T.A., Asekretova T.V., Belkina Yu.E., Demikhov V.G., Zinina E.E., Kolyasina T.A., Lebedev V.V., Markova I.V., Osmulskaya N.S., Petrov V.Yu., Skobin V.B., Spichak O.V., Shelekhova T.V., Sherstnev D.G. Bleeding rate reduction in children with hemophilia A and inhibitors treated with emicizumab in the real-world clinical setting. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022;21(1):66–71. (In Russ.)].
9. O'Hara J., Sima C.S., Frimpter J., Paliargues F., Chu P., Presch I. Long-term outcomes from prophylactic or episodic treatment of haemophilia A: A systematic review. Haemophilia. 2018;24(5):e301–11. doi: 10.1111/hae.13546.
10. Delgado-Flores C.J., García-Gomero D., Salvador-Salvador S., Montes-Alvis J., Herrera-Cunti C., Taype-Rondan A. Effects of replacement therapies with clotting factors in patients with hemophilia: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2022;17(1):e0262273. doi: 10.1371/journal.pone.0262273. PMID: 35030189.
11. Von Mackensen S., Kalnins W., Krucker J., Weiss J., Miesbach W., Albisetti M., Pabinger I., Oldenburg J. Haemophilia patients' unmet needs and their expectations of the new extended half-life factor concentrates. Haemophilia. 2017;23(4):566–74. doi: 10.1111/hae.13221.
12. Hermans C., Mancuso M.E., Nolan B., Pasi K.J. Recombinant factor VIII Fc for the treatment of haemophilia A. Eur J Haematol. 2021;106(6):745–61. doi: 10.1111/ejh.13610.
13. Siekmann J., Turecek P.L. PEGylation of human coagulation factor VIII and other plasma proteins. Polymer-Protein Conjugates. 2020;155–74. doi: 10.1016/B978-0-444-64081-9.00008-5.
14. Raso S., Hermans C. Lonoctocog alfa (rVIII-SingleChain) for the treatment of haemophilia A. Expert Opin Biol Ther. 2018;18(1):87–94. doi: 10.1080/14712598.2018.1416088.
15. Morfini M. Simoctocog alfa for the treatment of hemophilia A. Expert Opin Biol Ther. 2017;17(12):1573–80. doi: 10.1080/14712598.2017.1391785.
16. Lissitchkov T., Klukowska A., Pasi J., Kessler C.M., Klamroth R., Liesner R.J., Belyanskaya L., Walter O., Knaub S., Bichler J., Jansen M., Oldenburg J. Efficacy and safety of simoctocog alfa (Nuwiq®) in patients with severe hemophilia A: a review of clinical trial data from the GENA program. Ther Adv Hematol. 2019;10:2040620719858471. doi: 10.1177/2040620719858471.
17. Di Minno M.N.D., Di Minno A., Calcaterra I., Cimino E., Dell'Aquila F., Franchini M. Enhanced Half-Life Recombinant Factor VIII Concentrates for Hemophilia A: Insights from Pivotal and Extension Studies. Semin Thromb Hemost. 2021;47(1):32–42. doi: 10.1055/s-0040-1718887.
18. Klamroth R., Wojciechowski P., Aballéa S., Diamand F., Hakimi Z., Nazir J., Abad-Franch L., Lethagen S., Santagostino E., Tarantino M.D. Efficacy of rFVIII-Fc versus Emicizumab for the Treatment of Patients with Hemophilia A without Inhibitors: Matching-Adjusted Indirect Comparison of A-LONG and HAVEN Trials. J Blood Med. 2021;12:115–22. doi: 10.2147/JBM.S288283.
19. Konkle B.A., Shapiro A.D., Quon D.V., Staber J.M., Kulkarni R., Ragni M.V., Chhabra E.S., Poloskey S., Rice K., Katragadda S., Fruebis J., Benson C.C. BIVV001 Fusion Protein as Factor VIII Replacement Therapy for Hemophilia A. N Engl J Med. 2020;383(11):1018–27. doi: 10.1056/NEJMoa2002699. PMID: 32905674.
20. Lenting P.J., Denis C.V., Christophe O.D. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? Blood. 2017;130(23):2463–8. doi: 10.1182/blood-2017-08-801662.
21. Lauritzen B., Bjelke M., Björkdahl O., Bloem E., Keane K., Kjalke M., Rossen M., Lippert S.L., Weldingh K.N., Skydsgaard M., Kjellef S. A novel next-generation FVIIIa mimetic, Mim8, has a favorable safety profile and displays potent pharmacodynamic effects: Results from safety studies in cynomolgus monkeys. J Thromb Haemost. 2022;20(6):1312–24. doi: 10.1111/jth.15682.
22. Lindley C.M., Sawyer W.T., Macik B.G., Lusher J., Harrison J.F., Baird-Cox K., Birch K., Glazer S., Roberts H.R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant factor VIIa. Clin Pharmacol Ther. 1994;55(6):638–48. doi: 10.1038/clpt.1994.80. PMID: 8004880.
23. Wang M., Lawrence J.B., Quon D.V., Ducore J., Simpson M.L., Boggio L.N., Mitchell I.S., Yuan G., Alexander W.A., Schved J.F. PERSEPT 1: a phase 3 trial of activated eptacog beta for on-demand treatment of haemophilia inhibitor-related bleeding. Haemophilia. 2017;23(6):832–43. doi: 10.1111/hae.13301.
24. Gruppo R.A., Malan D., Kapocsi J., Nemes L., Hay C.R.M., Boggio L., Chowdary P., Tagariello G., von Drygalski A., Hua F., Scaramozza M., Arkin S.; Marzeptacog alfa (activated) Study Group Investigators. Phase 1, single-dose escalating study of marzeptacog alfa (activated), a recombinant factor VIIa variant, in patients with severe hemophilia. J Thromb Haemost. 2018;16(10):1984–93. doi: 10.1111/jth.14247.
25. Abildgaard C.F., Penner J.A., Watson-Williams E.J. Anti-inhibitor Coagulant Complex (Autoplex) for treatment of factor VIII inhibitors in hemophilia. Blood. 1980;56(6):978–84. PMID: 6777002.
26. Eichler H., Angchaisuksiri P., Kavakli K., Knoebl P., Windyga J., Jiménez-Yuste V., Harder Delff P., Chowdary P. Concizumab restores thrombin generation potential in patients with haemophilia:

- Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling results of concizumab phase 1/1b data. *Haemophilia*. 2019;25(1):60–6. doi: 10.1111/hae.13627.
27. Pasi K.J., Lissitchkov T., Mamonov V., Mant T., Timofeeva M., Bagot C., Chowdary P., Georgiev P., Gercheva-Kyuchukova L., Madigan K., Van Nguyen H., Yu Q., Mei B., Benson C.C., Ragni M.V. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with investigational siRNA therapeutic fitusiran—Results of the phase 1 inhibitor cohort. *J Thromb Haemost*. 2021;19(6):1436–46. doi: 10.1111/jth.15270.
28. Hamedani N.S., Rühl H., Zimmermann J.J., Heiseler T., Oldenburg J., Mayer G., Pötzsch B., Müller J. *In Vitro* Evaluation of Aptamer-Based Reversible Inhibition of Anticoagulant Activated Protein C as a Novel Supportive Hemostatic Approach. *Nucleic Acid Ther*. 2016;26(6):355–62. doi: 10.1089/nat.2016.0645.
29. Polderdijk S.G., Adams T.E., Ivanciu L., Camire R.M., Baglin T.P., Huntington J.A. Design and characterization of an APC-specific serpin for the treatment of hemophilia. *Blood*. 2017;129(1):105–13. doi: 10.1182/blood-2016-05-718635.
30. Zhao X.Y., Wilmen A., Wang D., Wang X., Bauzon M., Kim J.Y., Linden L., Li L., Egner U., Marquardt T., Moosmayer D., Tebbe J., Glück J.M., Ellinger P., McLean K., Yuan S., Yegneswaran S., Jiang X., Evans V., Gu J.M., Schneider D., Zhu Y., Xu Y., Mallari C., Hesslein A., Wang Y., Schmidt N., Gutberlet K., Ruehl-Fehlert C., Freyberger A., Hermiston T., Patel C., Sim D., Mosnier L.O., Laux V. Targeted inhibition of activated protein C by a non-active-site inhibitory antibody to treat hemophilia. *Nat Commun*. 2020;11(1):2992. doi: 10.1038/s41467-020-16720-9.
31. Prince R., Bologna L., Manetti M., Melchiorre D., Rosa I., Dewarrat N., Suardi S., Amini P., Fernández J.A., Burnier L., Quarroz C., Reina Caro M.D., Matsumura Y., Kremer Hovinga J.A., Griffin J.H., Simon H.U., Ibba-Manneschi L., Saller F., Calzavarini S., Angelillo-Scherrer A. Targeting anticoagulant protein S to improve hemostasis in hemophilia. *Blood*. 2018;131(12):1360–71. doi: 10.1182/blood-2017-09-800326.
32. Инструкция по медицинскому применению препарата Эмцизумаб. [Электронный ресурс] URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_96727 (дата обращения 10.2021). [Instructions for medical use of the drug Emicizumab. [Electronic resource] URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_96727 (appeal date 10.2021). (In Russ.)].
33. Mahlangu J., Oldenburg J., Paz-Priel I., Negrier C., Niggli M., Mancuso M.E., Schmitt C., Jiménez-Yuste V., Kempton C., Dhalluin C., Callaghan M.U., Bujan W., Shima M., Adamkewicz J.I., Asikanius E., Levy G.G., Kruse-Jarres R. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379(9):811–22. doi: 10.1056/NEJMoa1803550. PMID: 30157389.
34. Young G., Liesner R., Chang T., Sidonio R., Oldenburg J., Jiménez-Yuste V., Mahlangu J., Kruse-Jarres R., Wang M., Uguen M., Doral M.Y., Wright L.Y., Schmitt C., Levy G.G., Shima M., Mancuso M.E. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood*. 2019;134(24):2127–38. doi: 10.1182/blood.2019001869.
35. Pipe S.W., Shima M., Lehle M., Shapiro A., Chebon S., Fukutake K., Key N.S., Portron A., Schmitt C., Podolak-Dawidziak M., Selak Bienz N., Hermans C., Campinha-Bacote A., Kiialainen A., Peerlinck K., Levy G.G., Jiménez-Yuste V. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2019;6(6):e295–305. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30054-7.
36. Клинические рекомендации «Гемофилия» (утверждены Минздравом России), 2018 г. [Электронный ресурс] URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-gemofilija-utv-minzdravom-rossii/> [Clinical guidelines “Hemophilia” (approved by the Ministry of Health of Russia), 2018. [Electronic resource] URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-gemofilija-utv-minzdravom-rossii/> (In Russ.)].
37. Watanabe A.H., Lee S.W.H., Chai-Adisaksopha C., Lim M.Y., Chaiyakunapruk N. Budget Impact of Emicizumab for Routine Prophylaxis of Bleeding Episodes in Patients With Hemophilia A With Inhibitors. *Value Health Reg Issues*. 2022;28:7–13. doi: 10.1016/j.vhri.2021.07.003.
38. Samelson-Jones B.J., Guelcher C., Kuhn J., Butler R., Massey G., Guerrero M.F., Raffini L. Real-world cost estimates of initiating emicizumab in US patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2021;27(4):591–8. doi: 10.1111/hae.14347.
39. Saiyarsarai P., Robabpour Derakhshan A., Khedmati J., Eshghi P., Seyedifar M. A comparison between on-demand usage of rFVIIa vs prophylaxis use of emicizumab in high titer inhibitory hemophilia A patients in Iran: A cost-utility analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(40):e27303. doi: 10.1097/MD.00000000000027303.
40. Polack B., Trossaert M., Cousin M., Baffert S., Pruvot A., Godard C. Cost-effectiveness of emicizumab vs bypassing agents in the prevention of bleeding episodes in haemophilia A patients with anti-FVIII inhibitors in France. *Haemophilia*. 2021;27(1):e1–11. doi: 10.1111/hae.14129.
41. Cortesi P.A., Castaman G., Trifirò G., Creazzola S.S., Improta G., Mazzaglia G., Molinari A.C., Mantovani L.G. Cost-Effectiveness and Budget Impact of Emicizumab Prophylaxis in Haemophilia A Patients with Inhibitors. *Thromb Haemost*. 2020;120(2):216–28. doi: 10.1055/s-0039-3401822.
42. Lee H., Cho H., Han J.W., Kim A.Y., Park S., Lee M., Cho S., Baik D., Kang H.Y. Cost-utility analysis of emicizumab prophylaxis in haemophilia A patients with factor VIII inhibitors in Korea. *Haemophilia*. 2021;27(1):e12–21. doi: 10.1111/hae.14143.
43. Schmitt C., Adamkewicz J.I., Xu J., Petry C., Catalani O., Young G., Negrier C., Callaghan M.U., Levy G.G. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Emicizumab in Persons with Hemophilia A with Factor VIII Inhibitors: HAVEN 1 Study. *Thromb Haemost*. 2021;121(3):351–60. doi: 10.1055/s-0040-1717114.
44. Yoneyama K., Schmitt C., Kotani N., Levy G.G., Kasai R., Iida S., Shima M., Kawanishi T. A Pharmacometric Approach to Substitute for a Conventional Dose-Finding Study in Rare Diseases: Example of Phase III Dose Selection for Emicizumab in Hemophilia A. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(9):1123–34. doi: 10.1007/s40262-017-0616-3.
45. Ferrière S., Peyron I., Christophe O.D., Kaweck C., Casari C., Muczynski V., Nathwani A., Kauskot A., Lenting P.J., Denis C.V. A hemophilia A mouse model for the in vivo assessment of emicizumab function. *Blood*. 2020;136(6):740–8. doi: 10.1182/blood.2019004334. PMID: 32369559.
46. Oldenburg J., Mahlangu J.N., Kim B., Schmitt C., Callaghan M.U., Young G., Santagostino E., Kruse-Jarres R., Negrier C., Kessler C., Valente N., Asikanius E., Levy G.G., Windyga J., Shima M. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809–18. doi: 10.1056/NEJMoa1703068.
47. Hartmann R., Feenstra T., Valentino L., Dockal M., Scheiflinger F. *In vitro* studies show synergistic effects of a procoagulant bispecific antibody and bypassing agents. *J Thromb Haemost*. 2018. doi: 10.1111/jth.14203.
48. Schultz N.H., Glosli H., Bjørnsen S., Holme P.A. The effect of emicizumab and bypassing agents in patients with hemophilia – An *in vitro* study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(5):e12561. doi: 10.1002/rth2.12561.
49. Kjalke M., Kjelgaard-Hansen M., Andersen S., Hilden I. Thrombin generation potential in the presence of concizumab and rFVIIa, APCC, rFVIII, or rFIX: *In vitro* and *ex vivo* analyses. *J Thromb Haemost*. 2021;19(7):1687–96. doi: 10.1111/jth.15323.
50. Rota M., Cortesi P.A., Crea R., Gringeri A., Mantovani L.G. Thromboembolic event rate in patients exposed to anti-inhibitor coagulant complex: a meta-analysis of 40-year published data. *Blood Adv*. 2017;1(26):2637–42. doi: 10.1182/bloodadvances.2017011536.
51. Rajpurkar M., Croteau S.E., Boggio L., Cooper D.L. Thrombotic events with recombinant activated factor VII (rFVIIa) in approved indications are rare and associated with older age, cardiovascular disease, and concomitant use of activated prothrombin complex concentrates (aPCC). *J Blood Med*. 2019;10:335–40. doi: 10.2147/JBM.S219573.
52. Jiménez-Yuste V., Auerswald G., Benson G., Dolan G., Hermans C., Lambert T., Ljung R., Morfini M., Santagostino E., Zupančič Šalek S. Practical considerations for nonfactor-replacement therapies in the treatment of haemophilia with inhibitors. *Haemophilia*. 2021;27(3):340–50. doi: 10.1111/hae.14167.

53. Batty P., Lillicrap D. Gene therapy for hemophilia: Current status and laboratory consequences. *Int J Lab Hematol.* 2021;43 Suppl 1:117–23. doi: 10.1111/ijlh.13605.
54. Pasi K.J., Laffan M., Rangarajan S., Robinson T.M., Mitchell N., Lester W., Symington E., Madan B., Yang X., Kim B., Pierce G.F., Wong W.Y. Persistence of haemostatic response following gene therapy with valoctocogene roxaparvovec in severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2021;27(6):947–56. doi: 10.1111/hae.14391.
55. Hay C.R., Palmer B., Chalmers E., Liesner R., Maclean R., Rangarajan S., Williams M., Collins P.W.; United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom. *Blood.* 2011;117(23):6367–70. doi: 10.1182/blood-2010-09-308668.
56. Delavenne X., Dargaud Y. Pharmacokinetics for haemophilia treaters: Meaning of PK parameters, interpretation pitfalls, and use in the clinic. *Thromb Res.* 2020;192:52–60. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.005.
57. Young G., Sørensen B., Dargaud Y., Negrier C., Brummel-Ziedins K., Key N.S. Thrombin generation and whole blood viscoelastic assays in the management of hemophilia: current state of art and future perspectives. *Blood.* 2013;121(11):1944–50. doi: 10.1182/blood-2012-08-378935.
58. Fischer K., Lassila R., Peyvandi F., Calizzani G., Gatt A., Lambert T., Windyga J., Iorio A., Gilman E., Makris M.; EUHASS participants. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost.* 2015;113(5):968–75. doi: 10.1160/TH14-10-0826.
59. Gouw S.C., van den Berg H.M., Fischer K., Auerswald G., Carcao M., Chalmers E., Chambost H., Kurnik K., Liesner R., Petrini P., Platokouki H., Altisent C., Oldenburg J., Nolan B., Garrido R.P., Mancuso M.E., Rafowicz A., Williams M., Clausen N., Middelburg R.A., Ljung R., van der Bom J.G.; PedNet and Research of Determinants of INhibitor development (RODIN) Study Group. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood.* 2013;121(20):4046–55. doi: 10.1182/blood-2012-09-457036.
60. Oldenburg J., Jiménez-Yuste V., Peiró-Jordán R., Aledort L.M., Santagostino E. Primary and rescue immune tolerance induction in children and adults: a multicentre international study with a VWF-containing plasma-derived FVIII concentrate. *Haemophilia.* 2014;20(1):83–91. doi: 10.1111/hae.12263.
61. Kreuz W., Escuriola Ettingshausen C., Vdovin V., Zozulya N., Plyushch O., Svirin P., Andreeva T., Bubanská E., Campos M., Benedik-Dolničar M., Jiménez-Yuste V., Kitanovski L., Klukowska A., Momot A., Osmulskaya N., Prieto M., Salek S.Z., Velasco F., Pavlova A., Oldenburg J., Knaub S., Jansen M., Belyanskaya L., Walter O.; ObsITI study group; ObsITI committee. First prospective report on immune tolerance in poor risk haemophilia A inhibitor patients with a single factor VIII/von Willebrand factor concentrate in an observational immune tolerance induction study. *Haemophilia.* 2016;22(1):87–95. doi: 10.1111/hae.12774.
62. Escuriola Ettingshausen C., Kreuz W. A review of immune tolerance induction with Haemate P in haemophilia A. *Haemophilia.* 2014;20(3):333–9. doi: 10.1111/hae.12288.
63. Rothschild C., D'Oiron R., Borel-Derlon A., Gruel Y., Navarro R., Negrier C. Use of Haemate[®] P as immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A who failed previous induction attempts: a multicentre observational study. *Haemophilia.* 2013;19(2):281–6. doi: 10.1111/hae.12018.
64. Suzuki T., Arai M., Amano K., Kagawa K., Fukutake K. Factor VIII inhibitor antibodies with C2 domain specificity are less inhibitory to factor VIII complexed with von Willebrand factor. *Thromb Haemost.* 1996;76(5):749–54. PMID: 8950785.
65. Kallas A., Talpsep T. Von Willebrand factor in factor VIII concentrates protects against neutralization by factor VIII antibodies of haemophilia A patients. *Haemophilia.* 2001;7(4):375–80. doi: 10.1046/j.1365-2516.2001.00530.x. PMID: 11442642.
66. Astermark J., Voorberg J., Lenk H., DiMichele D., Shapiro A., Tjønnefjord G., Berntorp E. Impact of inhibitor epitope profile on the neutralizing effect against plasma-derived and recombinant factor VIII concentrates *in vitro*. *Haemophilia.* 2003;9(5):567–72. doi: 10.1046/j.1365-2516.2003.00802.x. PMID: 14511295.
67. Brackmann H.H., White G.C. 2nd, Berntorp E., Andersen T., Escuriola-Ettingshausen C. Immune tolerance induction: What have we learned over time? *Haemophilia.* 2018;24 Suppl 3:3–14. doi: 10.1111/hae.13445. PMID: 29543371.
68. Hay C.R., DiMichele D.M.; International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood.* 2012;119(6):1335–44. doi: 10.1182/blood-2011-08-369132.
69. Batsuli G., Zimowski K.L., Tickle K., Meeks S.L., Sidonio R.F. Jr. Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. *Haemophilia.* 2019;25(5):789–96. doi: 10.1111/hae.13819.

Статья поступила в редакцию: 31.03.2022. Принята в печать: 07.08.2022.

Article was received by the editorial staff: 31.03.2022. Accepted for publication: 07.08.2022.

Осложнения локального лечения ретинобластомы и их лечение (обзор литературы)

А.М. Чочаева, Д.П. Володин, Е.С. Котова, А.А. Яровой

ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России;
Россия, 127486, Москва, Бескудниковский бул., 59а

Контактные данные: Амина Мухаматовна Чочаева chochaevaamina@mail.ru

Благодаря методам лечения, которые существуют на сегодняшний день, выживаемость пациентов с ретинобластомой (РБ) достигла 100 %. Несмотря на положительные результаты лечения РБ, в ряде случаев отмечаются внутриглазные осложнения. Осложнения, затрудняющие визуализацию глазного дна, препятствуют контролю опухолевой ткани в динамике, что является показанием к энуклеации глазного яблока. Несмотря на современные успехи в развитии интраокулярной хирургии и положительный опыт ее применения, важным аспектом является тот факт, что любые интраокулярные вмешательства сопряжены с высоким риском диссеминации опухоли, что требует тщательной оценки состояния опухоли в динамике и уверенности в стабильности ремиссии, что не всегда возможно при непрозрачных оптических средах. В связи с этим возникает вопрос о консервативных методах лечения стойких осложнений.

Учитывая маленький возраст пациентов, сложно выполнять консервативное лечение в полном объеме. Эффективными являются ретробульбарные инъекции, которые максимально близко доставляют лекарственный препарат к заднему полюсу глаза. Однако для максимальной концентрации препарата необходимо частое выполнение инъекций, что является достаточно травматичным, сопровождается болевым синдромом и способствует рубцеванию ретробульбарной клетчатки. Одним из способов, который помогает избежать указанных нежелательных явлений, является ретробульбарная инфузионная терапия.

В результате ретробульбарной инфузионной терапии в ретробульбарное пространство на несколько дней устанавливается силиконовая трубка (катетер) с последующим введением лекарственных препаратов несколько раз в день.

Обзор содержит данные о внутриглазных осложнениях после локального лечения РБ, а также о возможных методах их купирования.

Ключевые слова: ретинобластома, осложнения локального лечения ретинобластомы, хирургическое лечение постлучевых осложнений, ретробульбарная инфузионная терапия

Для цитирования: Чочаева А.М., Володин Д.П., Котова Е.С., Яровой А.А. Осложнения локального лечения ретинобластомы и их лечение (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(3):65–74.

Информация об авторах

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

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

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

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

Вклад авторов

А.М. Чочаева: разработка концепции и дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме

Д.П. Володин: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи

Е.С. Котова: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы

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

Complications of local treatment of retinoblastoma and their treatment (literature review)

A.M. Chochaeva, D.P. Volodin, E.S. Kotova, A.A. Yarovoy

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

Thanks to the treatments that are happening today, the survival rate of patients with retinoblastoma (Rb) has reached 100 %. Despite the positive results of Rb treatment, intraocular complications are observed in observations. Complications that cause visualization of the fundus impede the control of tumor tissue in dynamics, which is associated with enucleation of the eyeball. Despite modern advances in the use of intraocular surgery, a positive and important aspect is the fact that any experience of intraocular infections with a high risk of growth dissemination, which requires an accurate assessment of the state of growth in dynamics and confidence in the stability of remission, which is not always possible with opaque optical environments. In this regard, the question arises of conservative methods of treatment of persistent complications.

Given the small age of patients, this makes it difficult to perform conservative treatment in full. Effective are retrobulbar injections, which deliver the drug as close as possible to the posterior pole of the eye. However, for the maximum concentration of the drug, frequent injections are necessary, which is quite traumatic, accompanied by pain, and their frequent implementation contributes to scarring of the retrobulbar tissue. One way to avoid these adverse events is retrobulbar infusion therapy.

As a result of retrobulbar infusion therapy, a silicone tube (catheter) is placed in the retrobulbar space for several days, followed by the administration of drugs several times a day.

The review contains data on intraocular complications after local treatment of Rb, as well as possible methods for their relief.

Key words: retinoblastoma, complications of local treatment of retinoblastoma, surgical treatment of post-radiation complications, retrobulbar infusion therapy

For citation: Chochaeva A.M., Volodin D.P., Kotova E.S., Yarovoy A.A. Complications of local treatment of retinoblastoma and their treatment (literature review). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):65–74.

Information about the authors

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

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

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

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

Authors' contributions

A.M. Chochaeva: article design development, review of publications on the topic of the article, collection and analysis of the material, writing of the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume

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

E.S. Kotova: review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references

A.A. Yarovoy: article design development, scientific editing of the article

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

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

Ретинобластома (РБ) — злокачественная опухоль сетчатки нейроэктодермального происхождения, которая является самым распространенным внутриглазным новообразованием у детей младшего возраста.

Впервые РБ была описана в 1809 г. Wardrop, применившим единственно возможное на тот момент лечение РБ путем энуклеации [1]. На сегодняшний день энуклеация также относится к методам лечения РБ, но проводится только при запущенных стадиях заболевания. В 1950-х годах было проведено исследование, которое показало, что РБ чувствительна к ионизирующему излучению, что стало причиной активного внедрения дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) [2]. Более чем полувековой опыт применения ДЛТ показал, что она приводит к развитию таких серьезных осложнений, как вторые радиоиндуцированные злокачественные опухоли, замедлению роста костей орбиты, тем самым вызывая нарушения формирования лицевого скелета и косметические дефекты [3–5]. Наличие жизнеугрожающих осложнений, а также относительно высокая чувствительность опухоли к химиопрепаратам, привели к постепенному отказу от ДЛТ в пользу химиотерапии (ХТ), которая применяется с 1989 г. [6, 7]. Клиническое применение неoadъювантной системной полихимиотерапии (ПХТ) кардинально изменило стратегию лечения РБ [8]. ХТ на сегодняшний день — это неотъемлемая часть

современной парадигмы лечения РБ, целью которой является хеморедукция, а также предотвращение возможного экстраокулярного распространения опухоли. Хорошо себя зарекомендовали и применяются на сегодняшний день в основном такие химиопрепараты, как винкристин, этопозид, карбоплатин [9].

Однако далеко не всегда системная ПХТ эффективна, зачастую сохраняется тенденция дальнейшего роста и рецидивирования опухоли ввиду ее химиорезистентности и низкой биодоступности системных химиопрепаратов из-за гематоретинального барьера, в связи с чем были разработаны методики локальной ХТ, к которым относятся селективная интраартериальная (СИАХТ) и интравитреальная (ИВХТ) ХТ.

В 1988 г. Т. Yamane и А. Канеко разработали методику СИАХТ для доставки химиопрепаратов в глазную артерию, при которой через пункцию бедренной артерии вводят микрокатетер с баллоном, локализуя его в шейном сегменте внутренней сонной артерии, далее баллон раздувают дистальнее устья глазной артерии и болюсно вводится химиопрепарат, тем самым происходит доставка химиопрепарата в глазную артерию без попадания препарата в бассейн других ветвей внутренней сонной артерии [10]. В 2008 г. метод СИАХТ модифицировали путем суперселективной катетеризации глазной артерии, вводя микрокатетер непосредственно в глазную артерию под визуализаци-

ей рентгеноскопии [11]. При этом применяют препараты топотекан, мелфалан, карбоплатин. Внедрение СИАХТ позволило добиться полной регрессии опухоли при резистентных формах РБ, что ранее не было возможным [12].

Активное внедрение ИВХТ началось с 2003 г., когда А. Kaneko et al. впервые применили ИВХТ при витреальных опухолевых отсевах путем интраокулярной инъекции таких химиопрепаратов, как мелфалан и топотекан [13]. Несмотря на эффективность системной, а также локальной ХТ, зачастую их используют в комбинации с локальными офтальмологическими методами лечения при рецидивных и резистентных формах РБ. Локальные методы применяются также при первичном лечении РБ группы А.

На сегодняшний день одну из ключевых ролей в лечении РБ играет брахитерапия (БТ), которая представляет собой контактное облучение опухоли и применяется для лечения опухолевых очагов высотой до 6 мм при помощи рутениевых (Ru-106) аппликаторов. Впервые БТ была предложена R.F. Moore et al. [14], которые использовали радоновые стержни для облучения внутриглазной опухоли. В 1948 г. Н.В. Stallard разработал склеральные аппликаторы с радием (Ra-206) и кобальтом (Co-60) [15]. Далее были созданы и внедрены аппликаторы с различными изотопами: иридий (Ir-192), палладий (Pd-103), йод (I-125) [16], рутений (Ru-106), стронций (Sr-90) [17]. Однако некоторые из перечисленных изотопов в настоящее время не используются ввиду несоответствия современным требованиям радиационной безопасности. На сегодняшний день применяются в основном рутений (Ru-106), йод (I-125) и стронций (Sr-90), при этом стронциевые аппликаторы применяют только в России.

Одним из основных методов в схеме комбинированного органосохраняющего лечения РБ является лазерная транспупиллярная термотерапия (ТТТ). Это метод термического разрушения опухоли малых размеров (высотой менее 2–3 мм, протяженностью менее 3 мм), как правило, постэкваториальной локализации [18]. Гипертермическое воздействие на РБ было предложено в 1982 г. J. Lagendijk. Путем общей гипертермии глаза у 2 пациентов с последующей лучевой терапией он добился полной регрессии опухоли [19]. Позже в 1996 г. А. Murphree модифицировал и применил метод ТТТ и адаптировал лазерную систему к операционному микроскопу [20], а проведенное С.Л. Shields et al. исследование позволило методу ТТТ войти в клиническую практику. В настоящее время он активно применяется. При этом, учитывая прецизионность лазерного воздействия, данный метод редко приводит к развитию осложнений и позволяет добиваться регрессии опухолевых очагов в функционально значимых зонах глазного дна [21].

Криодеструкция (КД) представляет собой метод локального разрушения опухоли с использованием низких температур и применяется для лечения РБ преэкваториальной локализации высотой до 3 мм

и протяженностью до 5 мм. В качестве хладагента на сегодняшний день используются углекислота (температура наконечника –87,4 °С) и оксид азота (–196 °С). Данный метод был описан Н. Lincoff et al. в 1967 г., который показал, что РБ особенно чувствительна к воздействию низких температур, в связи с чем КД активно используется и по сей день [22]. При этом осложнения, возникающие после КД немногочисленны, и их процент составляет от 2 до 6, по данным J.A. Shields и D.H. Abramson [23, 24].

Несмотря на успехи в развитии системной и локальной ХТ, а также локальных офтальмологических методов, нередко возникают ситуации, при которых показана энуклеация глаза. К ним относятся резистентность и продолженный рост опухоли после применения вышеуказанных методов лечения; расположение опухоли вблизи диска зрительного нерва вплоть до полного отсутствия его визуализации; аномалия строения артерий бассейна внутренней сонной артерии; побочные эффекты после предшествующих курсов СИАХТ (инсульт и спазм глазной артерии) как препятствие для выполнения СИАХТ; противопоказания для СИАХТ в виде соматической патологии (в частности нарушение свертываемости крови, эпилепсия). Все это послужило импульсом к попыткам применения новых методов лучевой терапии, таких как протонно-лучевая терапия (ПЛТ), интенсивно-модулированная радиотерапия (ИМРТ), а также стереотаксическая радиохирургия «Гамма-нож» (РХГН). Преимуществом данных методов является возможность формирования дозного поля в самой опухоли с максимально щадящим воздействием на окружающие здоровые ткани (орбита, хрусталик, макула, зрительный нерв), что выгодно отличает их от традиционной ДЛТ.

ПЛТ при РБ на сегодняшний день используется в зарубежных странах при запущенной стадии заболевания, неэффективности или невозможности применения других методов лечения. Протоны также могут иметь потенциал для снижения риска возникновения вторых опухолей, вызванных радиацией [25].

К настоящему времени опубликовано лишь несколько работ об эффективности ПЛТ при наследственной РБ.

Наиболее крупное исследование с долгосрочными результатами принадлежит K.W. Mouw et al., в котором ПЛТ была проведена у 49 пациентов на 60 глазах с РБ. Эффективность ПЛТ составила 82 %, при этом в 20 % случаев (12 из 60 глаз) выявлялись различные постлучевые осложнения (гемофтальм, катаракта, ретинопатия, вторичная глаукома). Учитывая высокий процент локального контроля и сохранения глаз, авторы пришли к выводу, что ПЛТ может применяться для лечения РБ [26, 27].

РХГН является самым новым и редко применяемым методом при лечении РБ. С помощью высокотехнологичного компьютеризированного устройства на патологический объем ткани за 1 сеанс подводится относительно большая доза ионизирующего излу-

чения после предварительного индивидуального планирования и дозиметрического расчета. По данным литературы, с 2015 г. имеется лишь одна крупная публикация о применении РХГН у пациентов с РБ. Постлучевые осложнения отмечались в 47 %. Сохранить глаза удалось в 75 % случаев. Необходимо отметить, что в ряде случаев РХГН является последней и единственной возможностью сохранения глаза [28].

ИМЛТ представляет собой технологию трехмерной лучевой терапии, позволяющей ионизирующему излучению более точно воздействовать на опухоль. ИМЛТ дает возможность одновременно подводить разные уровни разовых очаговых доз во время одного сеанса лечения. ИМЛТ при РБ недостаточно хорошо изучена, не относится к общепринятому методу лечения, и имеются лишь единичные публикации зарубежных коллег.

В. Atalar et al. описывают клинический случай лечения бинокулярной РБ с помощью ИМЛТ. В течение 1 года наблюдения у пациента не было каких-либо лучевых осложнений, несмотря на то, что было оказано воздействие одновременно на оба глаза [29].

Применение мультимодального подхода в лечении детей с РБ позволило добиться высокой выживаемости в развитых странах, которая достигла практически 100 % [30, 31]. Разнообразие лечебных методов кроме положительных результатов в ряде случаев демонстрирует как системные, так и локальные офтальмологические осложнения.

Среди системных осложнений при ПХТ обычно встречается гематологическая токсичность [11, 32–36], включающая в себя нейтропению, анемию, тромбоцитопению и панцитопению, которые нормализуются после проведения соответствующей терапии, а также токсическое поражение печени и почек [36].

После применения СИАХТ встречаются различные реакции, такие как бронхоспазм и брадикардия (купируются своевременным введением адреналина), а также бывают транзиторные, самостоятельно купирующиеся в сроки от нескольких часов до 2 нед: эритема кожи лба (5–21 %), отек век и конъюнктивы (10–30 %), нарушение функций века — птоз (3,5 %) [11, 32, 36–38], и стойкие, которые требуют проведения консервативного или хирургического лечения. Стойкие осложнения после локального лечения (СИАХТ, ИВХТ, БТ, ТТТ, КД, РХГН) могут проявляться со стороны переднего отрезка глаза и внутриглазными осложнениями, представленными в табл. 1 и 2.

Несмотря на значительное количество стойких осложнений, наиболее частыми и грозными среди них являются постлучевые осложнения (после БТ и ДЛТ) — лучевая катаракта, гемофтальм различной степени выраженности, непролиферативная и пролиферативная постлучевая ретинопатия.

Учитывая частоту и выраженность данных осложнений, важным вопросом является определение взаимосвязи осложнений с дозами лучевой терапии и видом изотопа офтальмоаппликатора при БТ.

Таблица 1. Осложнения локальных химиотерапевтических методов лечения

Table 1. Complications of local chemotherapy treatments

Показатель <i>Indicator</i>	СИАХТ <i>SIAC</i>	ИВХТ <i>IVIC</i>
<i>n</i>	10–95 глаз <i>10–95 eyes</i>	12–306 глаз <i>12–306 eyes</i>
Катаракта <i>Cataract</i>	2 % [32, 35]	6–9,5 % [41–44]
Атрофия радужки <i>Iris atrophy</i>		1–14 % [41, 42, 44, 45]
Рубеоз радужки <i>Rubeosis iris</i>	25 % [39]	
Отслойка сетчатки <i>Retinal disinsertion</i>	4,5 % [36]	1–32 % [42, 45, 46]
Пролиферативная ретинопатия <i>Proliferative retinopathy</i>	8,5 % [37]	
Непролиферативная ретинопатия <i>Non-proliferative retinopathy</i>	1,5–10 % [11, 34]	5–53 % [41, 43, 44, 47]
Папиллопатия <i>Papillopathy</i>	1–2 % [36, 40]	
Кровоизлияния в стекловидном теле <i>Vitreous hemorrhage</i>	1–25 % [33, 36–40]	1–16,5 % [41, 42, 43, 46]
Хориоретинальная атрофия <i>Chorioretinal atrophy</i>	1–14,5 % [32, 34, 36, 38, 40]	1–3 % [42, 46]
Увеит <i>Uveitis</i>		5 % [41]
Энуклеации из-за осложнений <i>Enucleation due to complications</i>	2–25 % [11, 32, 33, 37, 39]	1–17 % [42, 43]

Так, С.В. Саакян и соавт. в своей работе отмечали, что основным фактором риска развития постлучевых осложнений при лечении РБ методом БТ является поглощенная доза облучения на склеру, превышающая 1000 Гр [51]. А.О. Schueler et al. в своем исследовании пришли к выводу, что высокий риск осложнений при БТ РБ возникает при использовании рутениевых аппликаторов, особенно при их большом диаметре, а также при подшивании аппликатора вблизи диска зрительного нерва или центральной зоны. При этом в данной работе не исследовали взаимосвязь осложнений с определенными дозами [47].

В нашем исследовании было определено, что к факторам риска развития радиоиндуцированных осложнений при БТ относятся размеры очага более 2,5 мм и диаметром более 7,3 мм, а также его центральная локализация и склеральная доза более 626 Гр. Частота осложнений при использовании рутениевого офтальмоаппликатора сопровождается более частым развитием интраокулярных осложнений, чем при использовании стронциевого [50].

Представленные в табл. 1 и 2 осложнения могут не только нарушать процесс формирования зрительных функций у детей с РБ (зачастую на единственном глазу), но и затруднять визуализацию глазного дна, тем самым препятствуя контролю за состоянием опухоли в динамике и зачастую приводя к неоправданному проведению энуклеации. На основе публикаций, упомянутых в табл. 1 и 2, частота проведения энуклеации из-за развития интраокулярных осложнений составляет от 0,83 до 25 % [11, 28, 33, 37, 39, 43, 47–50].

При этом в ряде работ не описывались результаты гистологического исследования энуклеированных

Таблица 2. Осложнения локальных офтальмологических методов лечения и РХГН

Table 2. Complications of local ophthalmic methods of treatment and radiosurgery using the Gamma Knife unit

Показатель Indicator	БТ BT	КД CT	ТТТ TTT	РХГН RSGK
n	41–139 глаз 41–139 eyes	47–113 глаз 47–113 eyes	30–80 глаз 30–80 eyes	17 глаз 17 eyes
Катаракта Cataract	3–26 % [47–50]		9–24 % [21, 54]	12 % [28]
Атрофия радужки Iris atrophy			9–36 % [21, 54, 55]	
Рубеоз радужки Rubeosis iris	2,5 % [49]			
Отслойка сетчатки Retinal disinsertion	1–17 % [47–51]	1–6 % [23, 24]	2–6 % [21, 53]	23 % [28]
Пролиферативная ретинопатия Proliferative retinopathy	2–21 % [47–40]			
Непролиферативная ретинопатия Non-proliferative retinopathy	14 % [50]			12 % [28]
Нейроретинопатия Neuroretinopathy				18 % [28]
Папиллопатия Papillopathy	10–25 % [47, 50]		4–6 % [52, 53]	
Кровоизлияния в стекловидном теле Vitreous hemorrhage	2–38 % [47, 49–51]	4–6 % [23, 24]	9–22 % [20, 54]	47 % [28]
Ретинальный разрыв Retinal tear		2 % [24]		
Энуклеации из-за осложнений Enucleation due to complications	4–7,5 % [48–50]			12 % [28]

глаз [39, 42, 47–50]. По данным источников, в которых имелся результат гистологии, не было выявлено участков активной опухолевой ткани [28, 33]. В связи с этим актуальной проблемой остается органосохраняющее лечение интраокулярных осложнений, которые могут быть хирургическими и консервативными.

В отечественной и зарубежной литературе имеется небольшое количество публикаций, посвященных хирургическому лечению катаракты, гемофтальма и отслойки сетчатки.

Помутнение хрусталика обусловлено облучением и токсичным действием химиопрепаратов. При наличии катаракты выполняют факоаспирацию с имплантацией интраокулярной линзы. Описаны случаи рецидива РБ в 7–20 % после проведения факоаспирации мутного хрусталика [56–58].

Так, Н.Л. Brooks et al. сообщали о результатах хирургии катаракты, выполненной на 42 глазах у пациентов с РБ, со средним сроком наблюдения 72 мес, при этом на 3 (7 %) глазах был отмечен рецидив [56]. S.G. Nonavar et al. опубликовали работу с результатами лечения 45 пациентов после оперативного вмешательства, такого как хирургия катаракты, эписклеральное пломбирование и витрэктомия. В 25 из 34 случаев была выполнена только хирургия катаракты, в 11 наблюдениях — эписклеральное пломбирование, из них у 5 пациентов предшествующей операцией была хирургия катаракты, и в 2 — комбинация с витрэктомией. Витрэктомия произведена в 12 случаях на 4 глазах, первым этапом оперировали катаракту. По результатам в 16 случаях выполнена энуклеация: 12 из-за рецидива и 4 из-за неоваскулярной глаукомы. Рецидив отмечен в 5 случаях после хирургии катаракты, в 5 — после эписклерального пломбирования

и в 4 — после витрэктомии. У 3 пациентов развились системные метастазы в среднем через 44 мес [57].

А.А. Яровой и соавт. сообщили о результатах собственного исследования, где хирургия катаракты была выполнена у 21 пациента со сроком наблюдения до 60 мес, при этом рецидива, прогрессии и метастазирования опухоли не отмечалось ни в одном случае [58].

По данным литературы, витреальное вмешательство наиболее часто сопряжено с риском диссеминации опухоли и даже гибелью пациентов из-за риска метастатического поражения нераспознанной до операции на диагностическом этапе РБ [59, 60].

По мнению J.I. Xun-da et al., витрэктомия опасна тем, что при ее проведении движение ирригационной жидкости при наличии активной опухоли способствует заносу опухолевых клеток в трудно визуализируемые зоны глаза, такие как отростки цилиарного тела и задняя поверхность радужки, несмотря на полное удаление видимой опухоли [61].

Авторы [59, 62] пришли к выводу о необходимости назначения после энуклеации профилактического лечения в связи с чрезвычайно плохим жизненным прогнозом при метастатической РБ. Также с профилактической целью выполняли витрэктомию с одновременной ирригацией мелфалана [63].

Вместе с этим при существующих рисках диссеминации опухоли в случае интраокулярной хирургии при РБ в научной литературе представлены исследования с положительными результатами витрэктомии у пациентов с установленным диагнозом РБ.

Так, J. Zhao et al. сообщают о выполнении витрэктомии с ирригацией мелфалана при лечении единственного глаза с РБ у 21 ребенка в качестве альтернативы энуклеации, при этом удалось сохранить 86 %

глаз, в 14 % наблюдений из-за рецидива опухоли была выполнена энуклеация глазного яблока, срок наблюдения составил 39 мес [64].

В отечественной литературе имеется одно подробное исследование, в котором витрэктомия с одновременной ирригацией мелфалана при кровоизлиянии в стекловидное тело была проведена у 5 пациентов с РБ, при этом все пролеченные глаза удалось сохранить, ни в одном случае не было выявлено признаков рецидива или диссеминации опухоли со средним сроком наблюдения 34 мес [63].

C.L. Shields et al. описали хирургическое лечение регматогенной отслойки сетчатки (РОС) 10 из 167 глаз после СИАХТ в течение от 1 до 12 мес. РОС встречалась у пациентов с РБ групп Д и Е. Лечение РОС выполняли с помощью витрэктомии на 3 глазах, эписклеральное пломбирование у 1 больного, лазерная коагуляция у 1 и 5 пациентов оставлены под наблюдение. У больных после витрэктомии через 2 года отмечено полное прилегание сетчатки, частичное восстановление — у 2 и без изменений стойкая отслойка сетчатки наблюдалась в 5 случаях. Энуклеация была выполнена у 4 пациентов при рецидиве опухоли и у 1 из-за неоваскулярной глаукомы [65].

Несмотря на современные успехи в развитии интраокулярной хирургии и положительный опыт ее применения (в достижении прозрачности оптических сред), по данным литературы, важным аспектом является тот факт, что любые интраокулярные вмешательства сопряжены с высоким риском диссеминации опухоли, что требует тщательной оценки состояния опухоли в динамике и уверенности в стабильности ремиссии, что не всегда возможно при непрозрачных оптических средах.

Таким образом, остро становится вопрос о консервативных методиках лечения стойких осложнений РБ, информация о проведении которых не представлена в зарубежной литературе, имеются лишь единичные работы отечественных авторов [51, 66].

По данным С.В. Саакян и соавт., в целях профилактики развития лучевых осложнений послеоперационно всем пациентам выполняли парабульбарную инъекцию глюкокортикостероидов [51]. Однако данный способ не оказывает полного профилактического действия на постлучевые осложнения ввиду сложности их патогенеза. Развитие лучевой ретинопатии и внутриглазных кровоизлияний связаны с лучевым повреждением сосудов и самой сетчатки, повреждение эндотелиальных клеток ретинальных сосудов — с последующим нарушением их митотической активности, а также развитием периваскулярного воспаления. Данные изменения приводят к появлению микроаневризм, микрогеморрагий, окклюзий и тромбозов сосудов микроциркуляторного русла. Аддитивный эффект этих изменений объясняет позднее развитие постлучевой ретинопатии [67].

Актуальной проблемой остается доставка и поддержание длительной терапевтической концентрации лекарственных препаратов в тканях глазного яблока

ввиду избирательной проницаемости гематоофтальмического барьера, который препятствует проникновению и накоплению медикаментозных препаратов в тканях глаза. Кроме того, в силу возраста пациентов невозможно выполнять консервативное лечение традиционными способами в полном объеме, а при использовании перорального, инстилляционного, субконъюнктивального и парабульбарного путей доставки препаратов невозможно достичь высокой концентрации препарата в тканях глаза и добиться адекватного терапевтического эффекта. Самой низкой лечебной эффективностью обладает энтеральный путь введения препаратов, поскольку происходит медленное всасывание лекарственных препаратов из желудочно-кишечного тракта в кровь. При инстилляционном пути введения лекарственных средств (глазных капель) внутрь глаза попадает менее 5 % лекарственного вещества, так как его проникновению препятствует эпителий роговицы, а основная доза препарата проходит в системный кровоток через конъюнктивальные сосуды. В связи с этим инстилляции глазных капель наиболее эффективны при заболеваниях переднего отрезка глаза, в то время как при заболеваниях заднего отрезка не достигается адекватная концентрация препарата. Наиболее распространенными являются субконъюнктивальные, парабульбарные и ретробульбарные инъекции препаратов, однако они характеризуются быстрым снижением концентрации препарата в зоне патологического процесса. Так, при субконъюнктивальном и парабульбарном введениях препарата лишь незначительная его часть достигает заднего отрезка глаза. После однократной ретробульбарной инъекции только 17,7 % препарата попадает в ткани глаза, уже через 20–30 мин наблюдается постепенное снижение его концентрации, и через 4–5 ч содержание препарата равно нулю. Остальная доля препарата всасывается в сосуды и уходит вместе с кровью в систему общего кровообращения [68].

В 1989 г. А.П. Нестеров экспериментально доказал, что при субтеноновом введении препарат располагается ближе к тканям глаза, дольше удерживается у глазного яблока теноновой капсулой, где практически нет сосудов и тем самым терапевтическая концентрация сохраняется более продолжительное время [69]. Тем не менее мнения авторов об эффективности данного пути введения разнятся. Так, О. Weijtens et al. полагали, что при субтеноновом введении препарат не может поступать через склеру к внутренним оболочкам глаза в терапевтически значимых концентрациях [70]. Некоторые авторы считают, что субтеноновое введение равноценно по эффективности с интравитреальным [71]. Субтеноновые инъекции препаратов могут сопровождаться отеком конъюнктивы и субконъюнктивальным кровоизлиянием [72].

Эффективным методом доставки лекарственного вещества в глаз является интраокулярное введение — это единственный способ, который обходит гемато-ретиальный барьер и, несмотря на то, что при таком

пути введения создается высокая концентрация препарата в полости глаза, данный метод сопряжен с риском развития такого грозного осложнения, как эндофтальмит. Кроме того, для поддержания высокой концентрации препарата в стекловидном теле необходимо частое выполнение инъекций, что повышает риск развития эндофтальмита [73].

Учитывая все вышесказанное и возраст пациентов, выполнение любых инъекций у детей болезненно, что вызывает негативную реакцию и психологическую травму. Одним из способов, позволяющим избежать нежелательных явлений, может стать ретробульбарная инфузионная терапия (РИТ), обладающая преимуществами перед ретробульбарными инъекциями. Последние достаточно травматичны, сопровождаются болевым синдромом, а их частое выполнение способствует рубцеванию ретробульбарной клетчатки, возможной перфорации и субатрофии глаза.

РИТ — это метод, предложенный профессором Д.С. Кролем в 1989 г., когда в ретробульбарное пространство устанавливается силиконовая трубка (катетер) для возможности безболезненного многократного введения лекарственных препаратов в течение нескольких дней [74]. Данный метод позволяет длительно поддерживать терапевтическую концентрацию лекарственного вещества в тканях глаза по сравнению с традиционным консервативным лечением и снизить до минимума риск осложнений и болезненность при ретробульбарном введении, а также значительно уменьшает психоэмоциональную травму, наносимую ребенку в процессе лечения.

В отечественной литературе имеются публикации об эффективном применении РИТ в педиатрической практике, например при острой патологии зрительного нерва и сетчатки, атрофии зрительного нерва различного генеза и проникающих ранениях глаза [75–77].

О.А. Даниленко и соавт. в течение 10 лет выполняли длительную катетеризацию ретробульбарного пространства более чем у 1000 пациентов с различными

патологиями. При этом результаты РИТ были значительно лучше, чем при системной терапии с инстилляциями. Тем самым использование метода катетеризации ретробульбарного пространства как способа доставки лекарственных препаратов зарекомендовало себя эффективным и безопасным видом лечения при различных глазных заболеваниях [75].

Что же касается применения РИТ при РБ, то единственное отечественное исследование А.А. Ярового и соавт. показало высокую эффективность в лечении посттерапевтических радиоиндуцированных осложнений (гемофтальма, нейроретинопатии, непролиферативной и пролиферативной ретинопатии) в виде полного или значительного рассасывания кровоизлияний и уменьшения экссудативно-воспалительных процессов в 60 % наблюдений, что позволило сохранить глаза в 95 % случаев [66].

Заключение

Таким образом, существующий спектр лечебных мероприятий, направленный на борьбу с РБ, не может не вызывать большое количество осложнений как системного, так и локального характера. Имеющиеся хирургические методы, несмотря на свою высокую эффективность и возможность сохранения глаза, нередко единственного, сопряжены с высоким риском рецидива и диссеминации опухоли, в связи с чем актуальным является применение консервативных методов лечения. Внутриглазные посттерапевтические осложнения должны купироваться не только эффективными лекарственными средствами, но и адекватным способом их доставки, сохраняя высокую концентрацию при патологии заднего отрезка глаза и не вызывая дополнительных нежелательных явлений. Вместе с этим высокая эффективность РИТ при лечении как РБ, так и других заболеваний заднего отрезка глазного яблока, делает этот метод перспективным в терапии осложнений локального лечения РБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Fabian I.D., Onadim Z., Karaa E., Duncan C., Chowdhury T., Scheimberg I., Ohnuma S.I., Reddy M.A., Sagoo M.S. The management of retinoblastoma. *Oncogene*. 2018;37(12):1551–60. doi: 10.1038/s41388-017-0050-x.
- Bagshaw M.A., Kaplan H.S. Supervoltage linear accelerator radiation therapy. 8. Retinoblastoma. *Radiology*. 1966;86(2):242–6. doi: 10.1148/86.2.242.
- Гальперин Э.К., Конштейн Л.С., Тарбел Н.Д., Кан Л.Е. Лучевая терапия в детской онкологии. М.: Медицина, 1999. С. 115–121. [Galperin E.K., Konstein L.S., Tarbel N.D., Kan L.E. Radiation therapy in pediatric oncology. M.: Meditsina, 1999. Pp. 115–121. (In Russ.)].
- Eng C., Li F.P., Abramson D.H., Ellsworth R.M., Wong F.L., Goldman M.B., Seddon J., Tarbell N., Boice J.D. Mortality From Second Tumors Among Long-Term Survivors of Retinoblastoma. *JNCI*. 1993;85(14):1121–8. doi: 10.1093/jnci/85.14.1121.
- Fontanesi J., Pratt C.B., Kun L.E., Hustu H.O., Coffey D., Meyer D. Treatment outcome and dose-response relationship in infants younger than 1 year treated for retinoblastoma with primary irradiation. *Med Pediatr Oncol*. 1996;26(5):297–304. doi: 10.1002/(SICI)1096-911X(199605)26:5<297::AID-MPO1>3.0.CO;2-D.
- Kingston J.E., Hungerford J.L., Madreperla S.A., Plowman P.N. Results of Combined Chemotherapy and Radiotherapy for Advanced Intraocular Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(11):1339. doi: 10.1001/archophth.1996.01100140539004.
- Белкина Б.М., Дурнов Л.А., Поляков В.Г., Голдобенко Г.В., Глеков И.В., Ушакова Т.Л. Лечебная тактика и результаты комплексного лечения ретинобластомы у детей в распространенных стадиях заболевания. *Вопросы онкологии*. 1997;4:435–9. [Belkina B.M., Durnov L.A., Polyakov V.G., Goldobenko G.V., Glekov I.V., Ushakova T.L. Therapeutic tactics and results of complex treatment of retinoblastoma in children in advanced stages of the disease. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology*. 1997;4:435–9. (In Russ.)].
- Desjardins L., Levy C., Lumbroso L., Doz F., Schlienger P., Validire P., Asselain B., Bours D., Zucker J.M. Le traitement actuel du rétinoblastome. 153 enfants traités entre 1995 et 1998 [Current treatment of retinoblastoma. 153 children treated between 1995 and 1998]. *J Fr Ophtalmol*. 2000;23(5):475–81. French. PMID: 10844307.
- Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Горовцова О.В., Яровой А.А., Саакян С.В., Летагин И.А., Поляков В.Г. Новая эра органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой в России: мультицентровое когортное исследование. *Онкопедиа-трия*. 2018;5(1):51–69. doi: 10.15690/onco.v5i1.1866. [Ushakova T.L., Trofimov I.A., Gorovtsova O.V., Yarovoy A.A., Saakyan S.V., Letyagin I.A., Polyakov V.G. New era organ-preserving treatment of children with intraocular retinoblastoma in Russia: a multicenter cohort study. *Onkopediatriya = Onkopediatria*. 2018;5(1):51–69. (In Russ.)].
- Yamane T., Kaneko A., Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol*. 2004;9(2):69–73. doi: 10.1007/s10147-004-0392-6.
- Abramson D.H., Dunkel I.J., Brodie S.E., Kim J.W., Gobin Y.P. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology*. 2008;115(8):1398–404. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.12.014.
- Ушакова Т.Л., Волкова А.С., Горовцова О.В., Яровой А.А., Яровая В.А., Котова Е.С., Поляков В.Г. Роль трехкомпонентной селективной интраартериальной химиотерапии при неудачах стандартного органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2020;(4):15–34. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-4-15-34. [Ushakova T.L., Volkova A.S., Gorovtsova O.V., Yarovoy A.A., Yarovaya V.A., Kotova E.S., Polyakov V.G. The role of three-component selective intra-arterial chemotherapy in case of failure of standard organ-preserving treatment in children with intraocular retinoblastoma. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020;(4):15–34. (In Russ.)].
- Kaneko A., Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn J Clin Oncol*. 2003;33(12):601–7. PMID: 14769836.
- Moore R.F., Stallard H.B., Milner J.G. Retinal gliomata treated by radon seeds. *Br J Ophthalmol*. 1931;15(12):673–96. doi: 10.1136/bjo.15.12.673.
- Stallard H.B. Radiotherapy of malignant intra-ocular neoplasms. *Br J Ophthalmol*. 1948;32(9):618–39. doi: 10.1136/bjo.32.9.618.
- Sealy R., le Roux P.L., Rapley F., Hering E., Shackleton D., Sevel D. The treatment of ophthalmic tumours with low-energy sources. *Br J Radiol*. 1976;49(582):551–4. doi: 10.1259/0007-1285-49-582-551.
- Lommatzsch P., Vollmar R. Ein neuer Weg zur konservativen Therapie intraokularer Tumoren mit Betastrahlen (Ruthenium 106) unter Erhaltung der Sehfähigkeit [A new way in the conservative therapy of intraocular tumors by means of beta-irradiation (Ruthenium 106) with preservation of vision]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1966;148(5):682–99.
- Rao R., Honavar S.G. Retinoblastoma. *Indian J Pediatr*. 2017;84(12):937–44. doi: 10.1007/s12098-017-2395-0.
- Legendijk J.J. A microwave heating technique for the hyperthermic treatment of tumours in the eye, especially retinoblastoma. *Phys Med Biol*. 1982;27(11):1313–24. doi: 10.1088/0031-9155/27/11/002.
- Murphree A.L., Villablanca J.G., Deegan W.F. 3rd, Sato J.K., Malogolowkin M., Fisher A., Parker R., Reed E., Gomer C.J. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(11):1348–56. doi: 10.1001/archophth.1996.01100140548005.
- Shields C.L., Santos M.C., Diniz W., Gündüz K., Mercado G., Cater J.R., Shields J.A. Thermotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(7):885–93. doi: 10.1001/archophth.117.7.885.
- Lincoff H., McLean J., Long R. The cryosurgical treatment of intraocular tumors. *Am J Ophthalmol*. 1967;63(3):389–99. doi: 10.1016/0002-9394(67)90234-6.
- Abramson D.H., Ellsworth R.M., Rozakis G.W. Cryotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1982;100(8):1253–6. doi: 10.1001/archophth.1982.01030040231003.
- Shields J.A., Parsons H., Shields C.L., Giblin M.E. The role of cryotherapy in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*. 1989;108(3):260–4. doi: 10.1016/0002-9394(89)90116-5.
- Lee C.T., Bilton S.D., Famiglietti R.M., Riley B.A., Mahajan A., Chang E.L., Maor M.H., Woo S.Y., Cox J.D., Smith A.R. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: how do protons compare with other conformal techniques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(2):362–72. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.01.060.
- Mouw K.W., Sethi R.V., Yeap B.Y., MacDonald S.M., Chen Y.L., Tarbell N.J., Yock T.I., Munzenrider J.E., Adams J., Grabowski E., Mukai S., Shih H.A. Proton radiation therapy for the treatment of retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(4):863–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.07.031.
- Biewald E., Kiefer T., Geismar D., Schlüter S., Manthey A., Westkemper H., Wulff J., Timmermann B., Ketteler P., Schönberger S., Metz K.A., Ting S., Görcke S., Bechrakis N.E., Bornfeld N. Feasibility of Proton Beam Therapy as a Rescue Therapy in Heavily Pre-Treated Retinoblastoma Eyes. *Cancers (Basel)*. 2021;13(8):1862. doi: 10.3390/cancers13081862.
- Яровой А.А., Голанов А.В., Ушакова Т.Л., Костюченко В.В., Яровая В.А., Котова Е.С., Поляков В.Г. Стереотаксическая радиохирургия «Гамма-нож» при интраокулярной ретинобластоме: результаты пяти лет применения. *Офтальмохирургия*. 2021;(1):46–56. doi: 10.25276/0235-4160-2021-1-46-56. [Yarovoy A.A., Golanov A.V., Ushakova T.L., Kostyuchenko V.V., Yarovaya V.A., Kotova E.S., Polyakov V.G. Stereotactic radiosurgery “Gamma Knife” for intraocular retinoblastoma: results of five years of use. *Oftal'mokhirurgiya = Ophthalmosurgery*. 2021;(1):46–56. (In Russ.)].
- Atalar B., Ozyar E., Gunduz K., Gungor G. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) in bilateral retinoblastoma. *Radiol Oncol*. 2010;44(3):194–8. doi: 10.2478/v10019-010-0013-0.

30. Fabian I.D., Abdallah E., Abdullahi S.U., Abdulqader R.A., Boubacar S.A., Ademola-Popoola D.S., Adio A., Afshar A.R., Aggarwal P., Aghaji A.E., Ahmad A. Global retinoblastoma presentation and analysis by national income level. *JAMA Oncology*. 2020;6(5):685–95. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6716.
31. Fernandes A.G., Pollock B.D., Rabito F.A. Retinoblastoma in the United States: A 40-Year Incidence and Survival Analysis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2018;55(3):182–8. doi: 10.3928/01913913-20171116-03.
32. Gobin Y.P., Dunkel I.J., Marr B.P., Brodie S.E., Abramson D.H. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(6):732–7. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.5.
33. Rishi P., Sharma T., Sharma M., Maitray A., Dhami A., Aggarwal V., Munusamy S., Ravikumar R., Ramamurthy S. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: Two-year results from tertiary eye-care center in India. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(4):311–5. doi: 10.4103/ijo.IJO_843_16.
34. Venturi C., Bracco S., Cerase A., Cioni S., Galluzzi P., Gennari P., Vallone I.M., Tinturini R., Vittori C., De Francesco S., Caini M., D'Ambrosio A., Toti P., Renieri A., Hadjistilianou T. Superselective ophthalmic artery infusion of melphalan for intraocular retinoblastoma: preliminary results from 140 treatments. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(4):335–42. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02296.x.
35. Palioura S., Gobin Y.P., Brodie S.E., Marr B.P., Dunkel I.J., Abramson D.H. Ophthalmic artery chemosurgery for the management of retinoblastoma in eyes with extensive (> 50 %) retinal detachment. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(5):859–64. doi: 10.1002/pbc.24170.
36. Погребняков И.В., Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Горовцова О.В., Матиян Н.В., Вишке Э.Р., Долгушин Б.И. Осложнения селективной интраартериальной химиотерапии у детей с интраокулярной ретинобластомой. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2021;4(2):69–83. doi: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-69-83. [Pogrebnyakov I.V., Ushakova T.L., Trofimov I.A., Gorovtsova O.V., Matinyan N.V., Virshke E.R., Dolgushin B.I. Complications of selective intra-arterial chemotherapy in children with intraocular retinoblastoma. *Onkologicheskii zhurnal: lucheвая diagnostika, lucheвая terapiya* = *Journal of Oncology: Radiation Diagnostics, Radiation Therapy*. 2021;4(2):69–83. (In Russ.).]
37. Vajzovic L.M., Murray T.G., Aziz-Sultan M.A., Scheffer A.C., Wolfe S.Q., Hess D., Fernandes C.E., Dubovy S.R. Supraselective intra-arterial chemotherapy: evaluation of treatment-related complications in advanced retinoblastoma. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:171–6. doi: 10.2147/OPTH.S12665.
38. Bracco S., Leonini S., De Francesco S., Cioni S., Gennari P., Vallone I.M., Piu P., Galimberti D., Romano D.G., Caini M., De Luca M., Toti P., Galluzzi P., Hadjistilianou T., Cerase A. Intra-arterial chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(9):1219–21. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303267.
39. Shields C.L., Bianciotto C.G., Jabbour P., Ramasubramanian A., Lally S.E., Griffin G.C., Rosenwasser R., Shields J.A. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: report No. 1, control of retinal tumors, subretinal seeds, and vitreous seeds. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(11):1399–406. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.150.
40. Shields C.L., Manjandavida F.P., Lally S.E., Pieretti G., Arepalli S.A., Caywood E.H., Jabbour P., Shields J.A. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 eyes: outcomes based on the international classification of retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2014;121(7):1453–60. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.01.026.
41. Rishi P., Sharma T., Agarwal V., Dhami A., Maitray A., Sharma M., Bansal N. Complications of Intravitreal Chemotherapy in Eyes with Retinoblastoma: See Editorial on pg. 359. *Ophthalmol Retina*. 2017;1(5):448–50. doi: 10.1016/j.oret.2017.03.006.
42. Suzuki S., Aihara Y., Fujiwara M., Sano S., Kaneko A. Intravitreal injection of melphalan for intraocular retinoblastoma. *Jpn J Ophthalmol*. 2015;59(3):164–72. doi: 10.1007/s10384-015-0378-0.
43. Ghassemi F., Shields C.L. Intravitreal melphalan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(10):1268–71. doi: 10.1001/archophthalmol.2012.1983.
44. Berry J.L., Lee R., Patel L., Le B.H.A., O'Fee J., Jubran R., Kim J.W. Posterior Vitreous Detachment and the Associated Risk of Retinal Toxicity with Intravitreal Melphalan Treatment for Retinoblastoma. *Ocul Oncol Pathol*. 2019;5(4):238–44. doi: 10.1159/000493687.
45. Berry J.L., Lee R., Patel L., Le B.H.A., O'Fee J., Jubran R., Kim J.W. Posterior Vitreous Detachment and the Associated Risk of Retinal Toxicity with Intravitreal Melphalan Treatment for Retinoblastoma. *Ocul Oncol Pathol*. 2019;5(4):238–44. doi: 10.1159/000493687.
46. Smith S.J., Smith B.D., Mohnsey B.G. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(3):292–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303885.
47. Schueler A.O., Flühs D., Anastassiou G., Jurklics C., Neuhäuser M., Schilling H., Bornfeld N., Sauerwein W. Beta-ray brachytherapy with ¹⁰⁶Ru plaques for retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(4):1212–21. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.02.002.
48. Abouzeid H., Moeckli R., Gaillard M.C., Beck-Popovic M., Pica A., Zografos L., Balmer A., Pampallona S., Munier F.L. (106)Ruthenium brachytherapy for retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(3):821–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.004.
49. Murakami N., Suzuki S., Ito Y., Yoshimura R., Inaba K., Kuroda Y., Morota M., Mayahara H., Sakudo M., Wakita A., Okamoto H., Sumi M., Kagami Y., Nakagawa K., Ohtomo K., Itami J. ¹⁰⁶Ruthenium plaque therapy (RPT) for retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(1):59–65. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.002.
50. Яровой А.А., Яровая В.А., Котова Е.С., Ушакова Т.Л., Голанов А.В., Чочаева А.М., Поляков В.Г. Брахитерапия ретинобластомы: результаты 13 лет применения. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(2):5–12. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-2-5-12. [Yarovoy A.A., Yarovaya V.A., Kotova E.S., Ushakova T.L., Golanov A.V., Chochaeva A.M., Polyakov V.G. Brachytherapy for retinoblastoma: results of 13 years of use. *Zlokachestvennyye opukholi* = *Malignant Tumors*. 2021;11(2):5–12. (In Russ.).]
51. Саакян С.В., Вальский В.В. Эффективность брахитерапии в комплексном лечении ретинобластомы. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(2):132–6. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-132-136. [Saakyan S.V., Valskiy V.V. Effectiveness of brachytherapy in the combination treatment of retinoblastoma. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny* = *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(2):132–6. (In Russ.).]
52. Lumbroso L., Doz F., Levy C., Dendale R., Vedrenne J., Bours D., Zucker J.M., Asselain B., Desjardins L. Thermothérapie et thermochimiothérapie au laser diode dans le traitement du rétinoblastome [Diode laser thermotherapy and chemothermotherapy in the treatment of retinoblastoma]. *J Fr Ophtalmol*. 2003;26(2):154–9. French. PMID: 12660589.
53. Levy C., Doz F., Quintana E., Pacquement H., Michon J., Schlienger P., Validire P., Asselain B., Desjardins L., Zucker J.M. Role of chemotherapy alone or in combination with hyperthermia in the primary treatment of intraocular retinoblastoma: preliminary results. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(10):1154–8. doi: 10.1136/bjo.82.10.1154.
54. Desjardins L., Chefchaoui M.C., Lumbroso L., Levy C., Asselain B., Bours D., Vedrenne J., Zucker J.M., Doz F. Functional results after treatment of retinoblastoma. *J AAPOS*. 2002;6(2):108–11. doi: 10.1067/mpa.2002.121451.
55. Hasanreisoglu M., Saktanasate J., Schwendeman R., Shields J.A., Shields C.L. Indocyanine Green-Enhanced Transpupillary Thermotherapy for Retinoblastoma: Analysis of 42 Tumors. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2015;52(6):348–54. doi: 10.3928/01913913-20150929-17.
56. Brooks H.L. Jr, Meyer D., Shields J.A., Balas A.G., Nelson L.B., Fontanesi J. Removal of radiation-induced cataracts in patients treated for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(12):1701–8. doi: 10.1001/archophth.1990.01070140055028.
57. Honavar S.G., Shields C.L., Shields J.A., Demirci H., Naduvilath T.J. Intraocular surgery after treatment of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(11):1613–21. doi: 10.1001/archophth.119.11.1613.
58. Яровой А.А., Яровая В.А., Осокин И.Г., Котова Е.С., Володин Д.П. Результаты хирургии катаракты у детей с ретинобластомой. *Офтальмохирургия*. 2021;(3):65–70. doi: 10.25276/0235-4160-2021-3-65-70. [Yarovoy A.A., Yarovaya V.A., Osokin I.G., Kotova E.S., Volodin D.P.

- Results of cataract surgery in children with retinoblastoma. *Oftal'mokhirurgiya = Ophthalmosurgery*. 2021;(3):65–70. (In Russ.).
59. Shields C.L., Honavar S., Shields J.A., Demirci H., Meadows A.T. Vitrectomy in eyes with unsuspected retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2000;107(12):2250–5. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00427-9.
 60. Kaliki S., Taneja S., Palkonda V.A.R. Inadvertent intraocular surgery in children with unsuspected retinoblastoma: A Study of 14 Cases. *Retina*. 2019;39(9):1794–801. doi: 10.1097/IAE.0000000000002214.
 61. Ji X.D., Lu S.L., Zhao P.Q. Vitrectomy for localized vitreous seeds of retinoblastoma in an only eye. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(13):2589–90. PMID: 23823843.
 62. Stevenson K.E., Hungerford J., Garner A. Local extraocular extension of retinoblastoma following intraocular surgery. *Br J Ophthalmol*. 1989;73(9):739–42. doi: 10.1136/bjo.73.9.739.
 63. Яровой А.А., Горшков И.М., Ушакова Т.Л., Яровая В.А., Котова Е.С., Котельникова А.В. Хирургическое лечение гемофтальма с одновременной ирригацией мелфалана у пациентов с ретинобластомой. *Российская детская офтальмология*. 2020;(2):20–5. doi: 10.25276/2307-6658-2020-2-20-25. [Yarovoy A.A., Gorshkov I.M., Ushakova T.L., Yarovaya V.A., Kotova E.S., Kotelnikova A.V. Surgical treatment of hemophthalmos with simultaneous melphalan irrigation in patients with retinoblastoma. *Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya = Russian Pediatric Ophthalmology*. 2020;(2):20–5. (In Russ.).]
 64. Zhao J., Li Q., Wu S., Jin L., Ma X., Jin M., Wang Y., Gallie B. Pars Plana Vitrectomy and Endoresection of Refractory Intraocular Retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2018;125(2):320–2. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.10.015.
 65. Shields C.L., Say E.A.T., Pefkianaki M., Regillo C.D., Caywood E.H., Jabbour P.M., Shields J.A. Rhegmatogenous retinal detachment after intraarterial chemotherapy for retinoblastoma: The 2016 Founders Award Lecture. *Retina*. 2017;37(8):1441–50. doi: 10.1097/IAE.0000000000001382.
 66. Яровой А.А., Клеянкина С.С., Зубарева С.А., Ушакова Т.Л., Яровая В.А., Котельникова А.В., Котова Е.С. Ретробульбарная инфузионная терапия интраокулярных осложнений локального лечения ретинобластомы. *Российская детская офтальмология*. 2020;(2):26–30. doi: 10.25276/2307-6658-2020-2-26-30. [Yarovoy A.A., Kleyankina S.S., Zubareva S.A., Ushakova T.L., Yarovaya V.A., Kotelnikova A.V., Kotova E.S. Retrobulbar infusion therapy of intraocular complications of local treatment of retinoblastoma. *Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya = Russian Pediatric Ophthalmology*. 2020;(2):26–30. (In Russ.).]
 67. Archer D.B. Dooyne Lecture. Responses of retinal and choroidal vessels to ionising radiation. *Eye (Lond)*. 1993;7(Pt1):1–13. doi: 10.1038/eye.1993.3.
 68. Del Amo E.M., Urtti A. Current and future ophthalmic drug delivery systems. A shift to the posterior segment. *Drug Discov Today*. 2008;13(3–4):135–43. doi: 10.1016/j.drudis.2007.11.002.
 69. Нестеров А.П., Басинский С.Н. Новый метод введения лекарственных препаратов в задний отдел тенонова пространства. *Вестник офтальмологии*. 1991;107(5):11–4. [Nesterov A.P., Basinsky S.N. A new method of drug administration in the posterior Tenon's space. *Vestnik oftal'mologii = Bulletin of Ophthalmology*. 1991;107(5):11–4. (In Russ.).]
 70. Weijtens O., van der Sluijs F.A., Schoemaker R.C., Lentjes E.G., Cohen A.F., Romijn F.P., van Meurs J.C. Peribulbar corticosteroid injection: vitreal and serum concentrations after dexamethasone disodium phosphate injection. *Am J Ophthalmol*. 1997;123(3):358–63. doi: 10.1016/s0002-9394(14)70131-x.
 71. Иванова Н.В., Ярошева Н.А., Ярошева Л.М., Петрушанко О.А., Курсатова С.Р. Субтеноновое и интравитреальное введение препарата ранибизумаб пациентам с диабетическим макулярным отеком. *Таврический медико-биологический вестник*. 2018;21(3):49–51. [Ivanova N.V., Yarosheva N.A., Yarosheva L.M., Petrushanko O.A., Kursatova S.R. Subtenon and intravitreal administration of ranibizumab to patients with diabetic macular edema. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik = Tauride Medical and Biological Bulletin*. 2018;21(3):49–51. (In Russ.).]
 72. Velez G., Whitcup S.M. New developments in sustained release drug delivery for the treatment of intraocular disease. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(11):1225–9. doi: 10.1136/bjo.83.11.1225.
 73. Jager R.D., Aiello L.P., Patel S.C., Cunningham E.T. Jr. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina*. 2004;24(5):676–98. doi: 10.1097/00006982-200410000-00002.
 74. Кроль Д.С., Меринов В.И. Тезисы докладов VIII съезда офтальмологов СССР, 1990. С. 93. [Krol D.S., Merinov V.I. Abstracts of the VIII Congress of Ophthalmologists of the Ukrainian SSR, 1990. P. 93. (In Russ.).]
 75. Даниленко О.А., Маркова Е.В., Столитняя Е.И. Эффективность метода длительной катетеризации ретробульбарного пространства в офтальмологии. *Университетская наука: взгляд в будущее. Материалы международной научно-практической конференции*, 2016. С. 354–358. [Danilenko O.A., Markova E.V., Stolitsnyaya E.I. Efficiency of the method of long-term catheterization of the retrobulbar space in ophthalmology. *University science: a look into the future. Materials of the international scientific and practical conference*, 2016. Pp. 354–358. (In Russ.).]
 76. Сидоренко Е.И. Способы повышения эффективности лечения глазных заболеваний: экстраокулярная ирригационная терапия, инфразвук. М.: Миклош, 2009. 128 с. [Sidorenko E.I. Ways to improve the efficiency of the treatment of eye diseases: extraocular irrigation therapy, infrasound. М.: Miklosh, 2009. 128 p. (In Russ.).]
 77. Павлова Т.В. Ирригационная терапия – высокоэффективный метод лечения заболеваний сетчатки и зрительного нерва у детей. *Российская детская офтальмология*. 2013;(1):39. [Pavlova T.V. Irrigation therapy is a highly effective treatment for diseases of the retina and optic nerve in children. *Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya = Russian Pediatric Ophthalmology*. 2013;(1):39. (In Russ.).]

Статья поступила в редакцию: 29.05.2022. Принята в печать: 20.06.2022.

Article was received by the editorial staff: 29.05.2022. Accepted for publication: 20.06.2022.

Тромбофилии у детей с венозными тромбозами

Т.Ю. Яфوشкина^{1,2}, Д.В. Федорова¹, А.В. Полетаев¹, Е.А. Серёгина^{1,3}, П.А. Жарков¹

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

²ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница»; Россия, 143003, Одинцово, бул. Любы Новоселовой, 6;

³ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук»; Россия, 109029, Москва, ул. Средняя Калитниковская, 30

Контактные данные: Татьяна Юрьевна Яфوشкина yafoshkina.tatyana@gmail.com

Введение. Венозные тромбозы у детей являются довольно редким состоянием, однако в последнее время отмечается увеличение количества случаев среди госпитализированных пациентов этой возрастной группы. Чаще всего тромбоз у детей возникает в результате воздействия различных факторов риска как наследственных, так и приобретенных, например, наличие центрального венозного катетера.

Цель исследования — оценить частоту встречаемости тромбофилии среди пациентов от 0 до 18 лет после перенесенного тромбоза глубоких вен (ТГВ).

Материалы и методы. Из базы данных консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2017 по 2021 г. из общего числа визитов были выбраны пациенты в возрасте от 0 до 18 лет, которые перенесли объективно подтвержденный ТГВ и были обследованы для исключения тромбофилии. Из работы были исключены пациенты, у которых на момент анализа не был проведен полный спектр лабораторных исследований.

В зависимости от полученных результатов лабораторных исследований все пациенты были разделены на 2 группы: с тромбофилией и без нее. Для оценки статистической значимости различий между группами был использован критерий хи-квадрат.

Результаты. В ходе анализа базы данных были выявлены 149 детей с ТГВ, из них 103 пациента были полностью обследованы для исключения тромбофилии и 46 человек не удалось дообследовать. Из 103 пациентов у 54 предрасположенность к тромбозу не подтвердилась, в то время как у 49 была диагностирована тромбофилия. Распространенность тромбофилии среди пациентов с ТГВ ($n = 103$) составила: дефицит протеина С — 3 %, дефицит антитромбина III — 4 %, дефицит протеина S — 4 %, антифосфолипидный синдром — 1 %, мутация FV Leiden — 7 %, мутация FII G20210A — 8 %, сочетанные — 8 %, другие — 13 % (повышение концентрации фактора VIII, липопротеина (a), гомоцистеина). При сравнении групп пациентов с тромбофилией и без нее по возрастному и половому составу, а также по различным клиническим характеристикам, таким как локализация и этиология тромбоза, статистически достоверных различий не получено.

Заключение. Тромбофилии вносят вклад в возникновение тромбозов у детей. Результаты обследования на тромбофилию редко влияют на решения по лечению в остром периоде, поэтому важно понимать ограничения такого подхода. Тем не менее в некоторых случаях важно постараться выявить детей со склонностью к развитию тромбоза, поскольку эти пациенты могут быть кандидатами на профилактическую антикоагулянтную терапию в ситуациях высокого риска развития венозной тромбоэмболии.

Ключевые слова: тромбофилия, тромбофилия у детей, наследственность, тромбоз, венозные тромбозы, тромбозы у детей

Для цитирования: Яфوشкина Т.Ю., Федорова Д.В., Полетаев А.В., Серёгина Е.А., Жарков П.А. Тромбофилии у детей с венозными тромбозами. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(3):75–82.

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; <https://orcid.org/0000-0003-2719-1233>

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

А.В. Полетаев: заведующий лабораторией клинического гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: poletaev.alexandr@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4567-1871>, Web of Science ResearcherID: AAW-9954-2020

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

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

Вклад авторов

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

Д.В. Федорова: сбор клинических данных

А.В. Полетаев, Е.А. Серёгина: лабораторная диагностика пациентов

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

Thrombophilia in children with venous thrombosis

T.Yu. Yafoshkina^{1,2}, D.V. Fedorova¹, A.V. Poletaev¹, E.A. Seregina^{1,3}, P.A. Zharkov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samoy Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Odintsovo Regional Hospital; 6 Lyuby Novoselovoy Blvd., Odintsovo, 143003, Russia;

³Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 30 Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

Introduction. Venous thrombosis is a rare condition in children, but now there is a significant increase in cases among hospitalized children. Thrombosis in children is a multifactorial disorder, there are various risk factors, both inherited and acquired, such as a central venous catheter.

The aim of the study is to evaluate the incidence of thrombophilia among patients aged 0 to 18 years after a history of deep vein thrombosis (DVT).

Materials and methods. We have retrospectively analyzed the medical records of young patients (0–18 years) of from 2017 to 2021 of the Outpatient Consultative Unit of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology and selected patients with objectively confirmed DVT, who were examined to exclude thrombophilia. Patients who did not have a full range of laboratory tests were not accounted for in the study. The patients who had DVT during infancy had additional tests at the age older than one year.

All patients were divided into 2 groups: with and without thrombophilia. Chi-square test was used to assess the statistical significance of differences between groups.

Results. We found 149 children with DVT: 103 patients were completely investigated for thrombophilia and a follow-up investigation is required for another 46 patients. Among 103 patients we didn't confirm any prothrombotic condition in 54 of them, and thrombophilia was present in 49 patients. The prevalence of thrombophilia was estimated among children with DVT ($n = 103$): protein C deficiency – 3 %, antithrombin III deficiency – 4 %, protein S deficiency – 4 %, antiphospholipid syndrome – 1 %, mutation FV Leiden (hetero) – 7 %, FII G20210A (hetero) – 8 %, combined – 8 %, others – 13 % (increased concentration of fVIII, increased concentration of lipoprotein (a), high level of homocysteine).

While comparing groups of patients with and without thrombophilia by age and sex, and by various clinical characteristics (localization of thrombus, underline clinical condition and some others) no statistically significant differences were revealed.

Conclusion. Thrombophilias contribute to the occurrence of thrombosis in children. Results of thrombophilia screening rarely influence acute treatment decisions, so it is important to understand the limitations of this approach. Nevertheless, in some cases it is important to try to identify children with a tendency to develop thrombosis, since these patients may be candidates for prophylactic anticoagulation in situations of high risk of developing venous thromboembolism.

Key words: thrombophilia, thrombophilia in children, heredity, thrombosis, venous thrombosis, thrombosis in children

For citation: Yafoshkina T.Yu., Fedorova D.V., Poletaev A.V., Seregina E.A., Zharkov P.A. Thrombophilia in children with venous thrombosis. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):75–82.

Information about the authors

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

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

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

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

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

Authors' contributions

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

D.V. Fedorova: collection of clinical data

A.V. Poletaev, E.A. Seregina: laboratory diagnostics of patients

P.A. Zharkov: collection of clinical data, analysis of research 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

Венозные тромбозы (ВТ) у детей являются довольно редким состоянием, однако в последнее время отмечается увеличение количества случаев среди госпитализированных пациентов этой возрастной группы [1]. Чаще всего тромбоз у детей возникает в результате воздействия различных факторов риска как наследственных [2], так и приобретенных, например, наличие центрального венозного катетера (ЦВК).

Исследования предрасположенности к тромбозу начались, предположительно, в 1956 г., когда Джордан и Нандорф в своем исследовании впервые употребили термин «тромбофилия» [3]. Тромбофилия, или склонность к образованию венозных тромбов, может быть как наследственной, так и приобретенной [4].

В настоящее время дефекты, для которых установлена связь с повышенным риском развития ВТ, включают в себя дефицит антитромбина III (АТIII), дефицит протеина S, дефицит протеина C, полиморфизм в гене фактора свертывания V (*FV Leiden*) и фактора свертывания II (*FII G20210A*), наибольшему риску подвержены носители гомозиготного варианта, пациенты с гетерозиготным вариантом находятся в группе невысокого риска [2].

Помимо дефицита естественных антикоагулянтов к тромбофилиям относят такие состояния, как антифосфолипидный синдром (АФС), а также некоторые другие дефекты: повышенные концентрации гомоцистеина и липопротеина (а), повышение активности фактора свертывания VIII [2, 4, 5].

Цель исследования — оценить частоту встречаемости тромбофилии среди пациентов до 18 лет после перенесенного тромбоза глубоких вен (ТГВ).

Материалы и методы

Данное исследование носило ретроспективный моноцентровой характер. Проанализированы деперсонифицированные электронные карты в базе данных консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2017 по 2021 г., из общего числа визитов были выбраны пациенты, которые перенесли объективно подтвержденный эпизод ТГВ в возрасте до 18 лет и были обследованы для исключения тромбофилии. Из работы были исключены лица, у которых на момент анализа не был проведен полный спектр лабораторных исследований. Пациенты с артериальными тромбозами не включались в данное исследование.

Для каждого пациента оценивались следующие клинические характеристики: данные об основном заболевании и сопутствующей патологии, наличие ЦВК, возраст на момент тромбоза, локализация тромбоза, время от момента появления симптомов или установления диагноза ВТ (в случае асимптоматического ВТ) до обращения за медицинской помощью, а также наличие семейной предрасположенности — случаи тромбозов у родственников в возрасте младше 50 лет.

Для объективного подтверждения факта тромбоза и оценки его локализации использовали данные про-

веденных визуализационных исследований, согласно опубликованным рекомендациям [6].

Всем пациентам было проведено лабораторное обследование для исключения дефицита естественных антикоагулянтов: определение активности протеинов С и S, АТIII, молекулярно-генетические исследования для исключения мутаций *FV Leiden* и *FII G20210A*.

Кроме того, проводился скрининг на АФС: определение уровня антител (IgG и IgM) к бета-2-гликопротеину, кардиолипину, оценен волчаночный антикоагулянт. Также определяли концентрацию гомоцистеина, уровень фактора VIII и концентрацию липопротеина (а). Необходимо отметить, что измерения проводились не в острый период и не у всех пациентов. Детям, у которых ТГВ произошел в грудном возрасте, контрольные измерения выполняли в возрасте старше 1 года.

Все вышеперечисленные исследования проводились как в лаборатории НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, так и в сторонних лабораториях.

Дефицит АТIII устанавливался при снижении показателей активности ниже 70 % [7], дефицит протеина S — ниже 65 % [8], дефицит протеина C — ниже 65 % [9]. За повышение фактора VIII принимались показатели более 150 % [10]. Повышение уровня гомоцистеина устанавливалось при значении более 15 мкмоль/л [11]. Повышение концентрации липопротеина (а) — при показателях более 30 мг/дл, или 1,7 ммоль/л [12]. Также были проведены обследования для исключения АФС в соответствии с критериями Саппоро [13].

В зависимости от полученных результатов лабораторных исследований все пациенты были разделены на 2 группы: с тромбофилией и без нее. Для оценки статистической значимости различий между группами были использованы критерий хи-квадрат, хи-квадрат с поправкой Йетса (если хотя бы в одной из ячеек таблицы сопряженности число наблюдений было менее 10), точный критерий Фишера (если хотя бы в одной из ячеек таблицы сопряженности число наблюдений было менее 5). За статистически достоверные различия было принято значение $p \leq 0,05$. Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием программного обеспечения XLSTAT (Addinsoft, Франция).

Результаты

Характеристика пациентов

За период с 2017 по 2021 г. в базе данных консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева было 149 детей с ВТ различных локализаций. Из них 103 человека были полностью обследованы для исключения тромбофилии и 46 пациентов не удалось дообследовать (было принято решение исключить их из работы). Таким образом, в исследовании приняли участие 103 пациента: 60 мальчиков и 43 девочки. Был оценен возраст на момент выявления тромбоза (рис. 1).

У 19 пациентов тромбоз произошел на первом году жизни, из них 14 родились в срок и 5 — недоношенными (< 37 недель гестации). В возрастной струк-

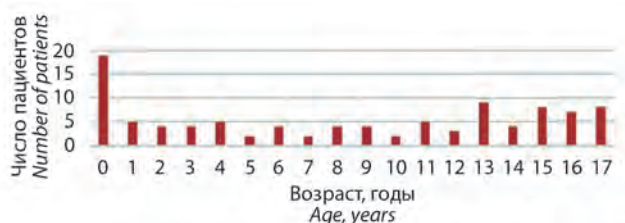


Рис. 1. Возраст пациентов, принимавших участие в исследовании на момент возникновения тромбоза

Fig. 1. The age of patients at the time of venous thrombosis

туре выделяются 2 группы пациентов: подростки — 40 человек, дети до 1 года — 19 человек.

В зависимости от локализации ТГВ были классифицированы как возникшие в венах верхних или нижних конечностей, куда также были включены вены шеи и полые вены, — эта группа оказалась самой многочисленной (табл. 1). Также ВТ локализовались в синусах головного мозга (эта группа стала второй по распространенности), сосудах малого круга кровообращения (самая малочисленная группа), камерах сердца, а также в сосудах внутренних органов, которые включали в себя вены портальной системы, почечные и селезеночные вены.

Таблица 1. Локализация тромбов у пациентов

Table 1. Location of thrombosis

Локализация Location	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Вены конечностей Veins of extremities	59 (57)
Синусы головного мозга Venous sinuses of the brain	14 (13)
Интракардиальные Intracardiac	12 (12)
Тромбоэмболия легочной артерии Pulmonary embolism	7 (7)
Сосуды внутренних органов Veins of abdomen and pelvis	11 (11)

Как минимум 1 провоцирующий фактор развития ТГВ присутствовал у 74 % детей (табл. 2). Самым распространенным был катетер-ассоциированный тромбоз (33 %). ВТ после операций выявлены у 18 пациентов, хирургические вмешательства включали в себя коррекцию врожденного порока сердца ($n = 6$), резекцию опухоли ($n = 2$), трансплантацию почки ($n = 2$), ортопедическую операцию ($n = 1$), дренирование брюшной полости ($n = 1$), дренирование грудной полости ($n = 1$), различные операции на брюшной полости ($n = 3$) и др. Также среди провоцирующих факторов были врожденный порок сердца (7 %), недоношенность (5 %), инфекционные заболевания (21 %), онкологические заболевания (16 %), травмы (8 %), а также беременность и прием комбинированных оральных контрацептивов (1 %).

У 27 пациентов не было никаких основных провоцирующих факторов. У них тромбы располагались в венах верхних или нижних конечностей ($n = 18$), синусах головного мозга ($n = 6$), сосудах внутренних органов ($n = 3$), у 1 пациента был обнаружен тромбоз в сосудах малого круга (тромбоэмболия легочной артерии).

Таблица 2. Провоцирующие факторы

Table 2. Risk factors

Провоцирующий фактор Risk factor	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Катетер-ассоциированный* Catheter-associated*	34 (33)
Онкологическое заболевание* Malignancy*	16 (16)
Оперативное вмешательство* Surgery*	18 (17)
Недоношенность* Prematurity*	5 (5)
Травма* Trauma*	8 (8)
Беременность* Pregnancy*	1 (1)
Инфекция* Infection*	22 (21)
Врожденный порок сердца* Congenital heart defect*	7 (7)
Спонтанный Unprovoked	27 (26)
Комбинированные оральные контрацептивы* Combined oral contraceptives*	1 (1)
Отягощенный семейный анамнез Positive family history	15 (15)
Симптоматический Symptomatic	78 (75)
Асимптоматический Asymptomatic	21 (20)

Примечание (здесь и в табл. 3). * — нельзя исключить наличие дополнительных факторов риска.

Note (here and in Table. 3). * — patients in this group have additional risk factors.

Интересно, что в группе со спонтанным тромбозом не встречались пациенты с интракардиальными тромбами по сравнению с группой со спровоцированным тромбозом ($p = 0,033$). По остальным локализациям не было выявлено статистически достоверных различий.

В группе с неспровоцированным тромбозом было 3 человека с отягощенным семейным анамнезом (случаи тромбозов в семье до 50 лет), по сравнению с группой со спровоцированным тромбозом по данному показателю не было статистически достоверных различий ($p = 0,7$). Большинство спонтанных тромбозов были симптоматическими — 23 (85 %) человека, что также характерно для пациентов со спровоцированным тромбозом — 55 (72 %) пациентов. Большинство пациентов (67 %) в этой группе со спонтанным тромбозом были подростками.

Также в рамках исследования было оценено время от появления симптомов тромбоза до обращения к гематологу. В большинстве случаев сразу же после появления симптомов или после обнаружения асимптоматического тромбоза пациент обращался за медицинской помощью и инициировалась антикоагулянтная терапия. Однако у 16 пациентов отмечалась задержка от 3 дней до 2 мес. Основными причинами задержки были неверная постановка диагноза и необращение пациента за медицинской помощью.

В зависимости от полученных результатов лабораторных исследований все пациенты были разделены на 2 группы: с тромбофилией и без нее.

Тромбофилии

Из 103 пациентов, которых удалось обследовать полностью, у 54 предрасположенность к тромбозу не подтвердилась, а у 49 была диагностирована тромбофилия. Распространенность различных видов тромбофилии представлена на рис. 2.

В группу «сочетанные» были отобраны пациенты, у которых отмечалось как минимум 2 отклонения, повышающих риск тромбоза. У 3 человек из этой группы встречались тромбозы у родственников в возрасте до 50 лет. К сожалению, родственники не были обследованы.

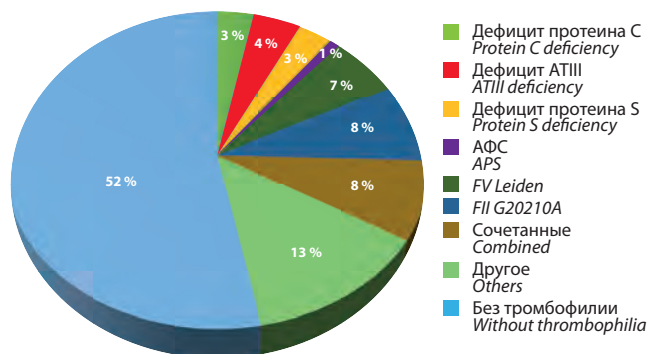


Рис. 2. Распространенность тромбофилии среди исследуемых пациентов

Fig. 2. The prevalence of thrombophilia among study patients. APS – antiphospholipid syndrome

Сочетания дефектов, повышающих риск тромбоза у пациентов, были довольно разнообразными: 1 случай с дефицитом протеина S и легким дефицитом протеина C, 1 – с гетерозиготной мутацией *FV Leiden* и гиперлипопротеинемией (а), 1 – с АФС, легким дефицитом протеина C и гиперлипопротеинемией (а), 2 – с дефицитом протеина S и высокой активностью фактора VIII, 1 – с гипергомоцистеинемией и АФС, 1 – с высокой активностью фактора VIII и гетерозиготной мутацией *FV Leiden*, 1 – с АФС и легким дефицитом протеина S.

Отдельно была выделена группа «другое», куда вошли пациенты с такими изменениями, как гипергомоцистеинемия ($n = 9$), повышение концентрации липопротеина (а) ($n = 2$), повышение активности фактора VIII ($n = 3$). Всего в эту группу вошли 14 человек.

Большинство пациентов как в группе с тромбофилией, так и в группе без нее были в возрасте до 1 года (рис. 3 и 4). Средний возраст на момент дебюта тромбоза – 8 лет (медиана – 7,5 года) в группе с тромбофилией и 9 лет (медиана – 10,5 года) в группе без тромбофилии.

Число мальчиков и девочек в обеих группах практически совпадает ($p = 0,8$).

В группе детей с тромбофилией было 28 мальчиков и 21 девочка, а в группе без тромбофилии – 32 мальчика и 22 девочки.

Самым частым провоцирующим фактором как в группе пациентов с тромбофилией, так и в группе без

нее было наличие венозного катетера (табл. 3). Самая частая локализация тромба – вены верхних и нижних конечностей. У 15 пациентов был отягощенный семейный анамнез, среди них 3 человека с дефицитом АТIII, 1 – с АФС, 3 – с дефицитом протеина S, 2 – с гипергомоцистеинемией, 1 – с высокой активностью фактора VIII, 1 – с дефицитом протеина C.

Если рассматривать локализацию тромбов, достоверных различий не было (табл. 4).

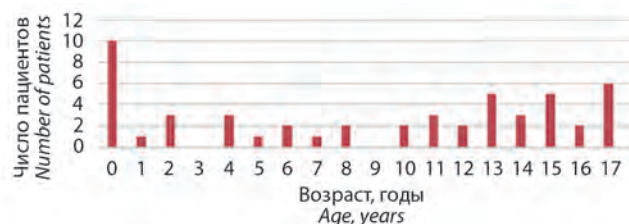


Рис. 3. Возраст пациентов без тромбофилии на момент возникновения тромбоза

Fig. 3. The age of patients without thrombophilia at the time of venous thrombosis

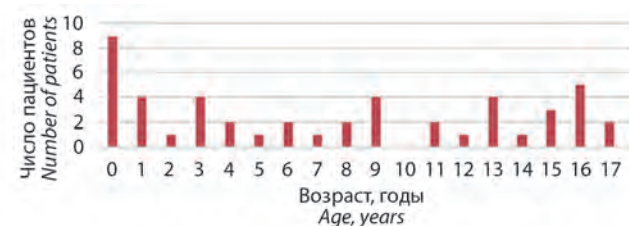


Рис. 4. Возраст пациентов с тромбофилией на момент возникновения тромбоза

Fig. 4. The age of patients with thrombophilia at the time of venous thrombosis

Обсуждение

В данной работе мы представили анализ выборки пациентов с ТГВ, которые были выявлены в возрасте до 18 лет. Данная выборка является госпитальной и не может характеризовать распределение исследованных показателей в популяции.

Возрастной состав согласуется с данными литературы о распространенности тромбозов в детской популяции [14]. Большинство случаев ВТ зарегистрировано в возрасте до 1 года и подростковом периоде.

Основным провоцирующим фактором было наличие ЦВК. По данным С.М. Takemoto et al. [15] и С.Н. van Ommen [16], от 1/3 до 2/3 тромбозов ассоциированы с наличием ЦВК, они тромбогенны, поскольку представляют собой чужеродную внутрисосудистую поверхность, повреждают эндотелий сосудов и нарушают кровотоки [17]. Такие состояния, как злокачественные заболевания, тяжелый инфекционный процесс, для терапии которых требуется постановка ЦВК, сами по себе являются фактором риска развития тромбоза, поэтому это всегда многофакторное состояние.

В табл. 5 представлена распространенность тромбофилии среди детей, включенных в настоящий анализ ($n = 103$), а также данные исследований, проведенных ранее.

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов по этиологии

Table 3. Comparative characteristics of patients by etiology

Провоцирующий фактор <i>Risk factor</i>	Число пациентов с тромбофилией, n (%) <i>Number of patients with thrombophilia, n (%)</i>	Число пациентов без тромбофилии, n (%) <i>Number of patients without thrombophilia, n (%)</i>	p-value
Катетер-ассоциированный* <i>Catheter-associated*</i>	17 (16)	17 (16)	0,7
Онкологическое заболевание* <i>Malignancy*</i>	6 (6)	10 (10)	0,6
Оперативное вмешательство* <i>Surgery*</i>	11 (11)	8 (8)	0,3
Недоношенность* <i>Prematurity*</i>	2 (2)	3 (3)	1,0
Травма* <i>Trauma*</i>	3 (3)	5 (5)	0,7
Беременность* <i>Pregnancy*</i>	1 (1)	0 (0)	0,4
Инфекция* <i>Infection*</i>	11 (11)	11 (11)	0,8
Врожденный порок сердца* <i>Congenital heart defect*</i>	4 (4)	3 (3)	0,7
Спонтанный <i>Unprovoked</i>	8 (8)	19 (18)	0,07
Комбинированные оральные контрацептивы* <i>Combined oral contraceptives*</i>	0 (0)	1 (1)	1,0
Отягощенный семейный анамнез <i>Positive family history</i>	9 (9)	6 (6)	0,2
Симптоматический <i>Symptomatic</i>	39 (38)	39 (38)	0,5
Асимптоматический <i>Asymptomatic</i>	6 (6)	15 (15)	0,1

Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов по локализации тромбов

Table 4. Comparative characteristics of patients by localization of blood clots

Локализация <i>Location</i>	Число пациентов с тромбофилией, n (%) <i>Number of patients with thrombophilia, n (%)</i>	Число пациентов без тромбофилии, n (%) <i>Number of patients without thrombophilia, n (%)</i>	p-value
Вены конечностей <i>Veins of extremities</i>	27 (26)	32 (30)	0,8
Синусы головного мозга <i>Venous sinuses of the brain</i>	7 (7)	7 (7)	1,0
Интракардиальные <i>Intracardiac</i>	8 (8)	4 (4)	0,3
Тромбоз легочной артерии <i>Pulmonary embolism</i>	1 (1)	6 (6)	0,2
Сосуды внутренних органов <i>Veins of abdomen and pelvis</i>	6 (6)	5 (5)	0,7

В настоящем исследовании распространенность тромбофилии среди пациентов с тромбозами выше по сравнению с данными в общей популяции, на основании чего можно предположить, что наследственные тромбофилии вносят вклад в возникновение тромбозов у детей [2, 5, 16, 18].

При сравнении с предыдущими исследованиями выявлено, что наши данные сходны с результатами, опубликованными в 2003 г. [5, 16]. По сравнению с данными из обзора G. Kenet et al. (2016) [21], в текущей работе отмечается меньшая частота встречаемости тромбофилии. Различия в зарегистрированной распространенности, скорее всего, отражают различия в клинических характеристиках обследованных пациентов. В наше исследование не были включены дети с артериальными тромбозами и острым нару-

шением мозгового кровообращения, а также было довольно большое число пациентов с ЦВК-ассоциированными тромбозами, что может потенциально снижать распространенность тромбофилии [2, 5, 16].

Возрастной и половой составы пациентов как в группе с тромбофилией, так и без нее довольно схожи. В группе без тромбофилии есть небольшие отличия в числе подростков (17/49 с тромбофилией и 23/54 без тромбофилии; $p = 0,4$) и в числе пациентов в возрастной категории от 3 до 12 лет (19/49 с тромбофилией и 16/54 без тромбофилии; $p = 0,3$), число детей в возрасте до 1 года практически совпадает (9/49 с тромбофилией и 10/54 без тромбофилии; $p = 0,9$). Однако статистически достоверных различий между группами пациентов получено не было, что, вероятно, было связано с размерами выборки.

Таблица 5. Сравнение полученных результатов с предыдущими исследованиями

Table 5. Comparison of the obtained results with previous studies

Показатель Indicator	S. Revel-Vilk et al., 2003, C.H. van Ommen et al., 2003, %	Alibisetti, 2006, %	G. Kenet et al., 2016, %	Данное исследование, распространенность среди пациентов с ТГВ (n = 103), % Present study, % of total (n = 103), %	Популяция в целом (здоровые) [17–20], % Prevalence among healthy people [17–20], %
Дефицит протеина C Protein C deficiency	1–5		7,4	4	0,2–0,5
Дефицит АТIII ATIII deficiency	1–7		6	4	0,02–0,2
Дефицит протеина S Protein S deficiency	Около 1 About 1		8,2	3	Нет данных No data
АФС APS	—		—	1	
FV Leiden	5–18	7,6	Hetero – 25, homo – 1	7	2–5
FII G20210A	5–8		Hetero – 9, homo – 0,5	8	2
Сочетанное Combined	2–3		—	8	—
Другое Others	Не оценивалось Not rated		—	13	—

В данном исследовании чаще всего тромбоз случался во время госпитализации, основной причиной развития ТГВ был катетер-ассоциированный тромбоз. Данная причина была самой распространенной как в группе с тромбофилией, так и без нее (16 % в обеих группах). Можно предположить, что наличие ЦВК является наиболее значимым фактором риска развития ВТ у детей независимо от наличия тромбофилии.

Данные литературных источников довольно противоречивы. В исследованиях, проведенных в Канаде и Нидерландах, среди пациентов с ЦВК-ассоциированным тромбозом довольно низкая распространенность наследственной тромбофилии [5, 16–18]. Данный факт также подтверждается в исследовании R. Turebylu et al. [19], которое включает новорожденных детей с бессимптомным ЦВК-ассоциированным тромбозом. С другой стороны, имеются убедительные данные о влиянии наследственной тромбофилии на риск ЦВК-ассоциированного тромбоза у детей [19, 20].

Последующий метаанализ 16 исследований показал довольно низкую распространенность наследственной тромбофилии среди пациентов с ЦВК-ассоциированным тромбозом и ее слабую взаимосвязь с развитием тромбоза. В связи с этим не рекомендуется рутинное тестирование на наследственную тромбофилию в данной когорте пациентов [2, 22]. Исключение могут составлять дети с отягощенным семейным анамнезом [2, 22].

Также довольно часто (11 % случаев в группе с тромбофилией и 8 % случаев в группе без тромбофилии) провоцирующими факторами выступали оперативное вмешательство, инфекционный процесс (по 11 % в группе без тромбофилии) и онкологическая патология (6 % в группе с тромбофилией и 10 % в группе без тромбофилии).

Большая часть ТГВ, наблюдаемых в нашем исследовании, были симптоматическими. Частота встречаемости асимптоматических тромбозов в группе пациентов без тромбофилии была в 2 раза выше, чем в группе с тромбофилией (15 % против 6 %; $p = 0,1$). Тем не менее различия статистически незначимы.

Частота выявления отягощенного семейного анамнеза у детей с тромбофилией 9 % против 6 % в группе без тромбофилии ($p = 0,3$), что не противоречит ранее опубликованным исследованиям.

В нашем исследовании была выявлена одна интересная статистическая тенденция: доля пациентов с идиопатическим тромбозом в группе с тромбофилией была в 2 раза меньше, чем в группе без тромбофилии (18 % против 8 %; $p = 0,07$), что явилось для нас неожиданной находкой, и, вероятно, ассоциировано с небольшим размером выборки, так как несколько исследователей подчеркивают необходимость тестирования детей с неспровоцированными тромбозами для исключения тромбофилии [2, 23].

S. Revel-Vilk et al. в своем исследовании отмечают, что неспровоцированный тромбоз и семейный анамнез венозной тромбоэмболии могут быть предикторами выявления тромбофилии у детей [5]. В настоящее время тестирование детей, у которых есть родственники с известной тромбофилией или ТГВ до 50 лет, становится все более распространенным. Решение о том, следует ли проводить такое обследование, может варьировать в зависимости от клинической ситуации [24].

Для взрослых пациентов данные литературы несколько отличаются. Не рекомендуется тестировать взрослых после первого неспровоцированного тромбоза для исключения тромбофилии. Подчеркивается необходимость тестирования таких пациентов для исключения онкологической патологии [25].

Закключение

Необходимость тестирования пациентов после перенесенного тромбоза для исключения тромбофилии является спорным вопросом и зачастую варьирует в зависимости от клинической ситуации [2, 19]. Исследование пациентов со склонностью к образованию тромбов способствовало лучшему пониманию патофизиологии ВТ [19]. Однако ВТ является многофакторным заболеванием, и приобретенные факторы риска часто играют не менее важную роль,

чем наследственные факторы риска [19]. Результаты обследования на тромбофилию редко влияют на решения по лечению в остром периоде, поэтому важно понимать ограничения такого подхода.

Тем не менее в некоторых случаях важно постараться выявить детей со склонностью к развитию тромбоза, поскольку эти пациенты могут быть кандидатами на профилактическую антикоагулянтную терапию в ситуациях высокого риска развития венозной тромбоэмболии [2].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Raffini L., Huang Y.S., Witmer C., Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009;124(4):1001–8. doi: 10.1542/peds.2009-0768.
- [Электронный ресурс]. URL: <https://www.uptodate.com/thrombophilia-testing-in-children-and-adolescents> (Дата обращения: 14.09.2022).
- Reitsma P.H., Rosendaal F.R. Past and future of genetic research in thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2007;5 Suppl 1:264–9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02502.x.
- Жарков П.А. Влияние носительства протромботических полиморфизмов на риск развития тромбозов у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. [Zharkov P.A. Influence of prothrombotic gene polymorphisms on the risk of thrombosis in children. Abstract of the dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. M., 2013. (In Russ.).]
- Revel-Vilk S., Chan A., Bauman M., Massicotte P. Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. *J Thromb Haemost*. 2003;3(5):915–21. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00158.x.
- Клинические рекомендации. Детская гематология. Под ред. Жуковской Е.В., Румянцевой А.Г., Масчан А.А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 656 с. [Clinical guidelines. Children's hematology. Zhukovskaya E.V., Rumyantsev A.G., Maschan A.A. (eds.). M.: GEOTAR-media, 2015. 656 p. (In Russ.).]
- [Электронный ресурс]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/antithrombin-deficiency> (Дата обращения: 14.09.2022).
- [Электронный ресурс]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/protein-s-deficiency> (Дата обращения: 14.09.2022).
- [Электронный ресурс]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/protein-c-deficiency> (Дата обращения: 14.09.2022).
- Kamphuisen P.W., Eikenboom J.C., Bertina R.M. Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(5):731–8. doi: 10.1161/01.ATV.21.5.731.
- [Электронный ресурс]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-homocysteine/abstract/81> (Дата обращения 14.09.2022).
- Nowak-Göttl U., Junker R., Hartmeier M., Koch H.G., Munchow N., Assmann G., von Eckardstein A. Increased lipoprotein (a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. *Circulation*. 1999;100(7):743–8. doi: 10.1161/01.cir.100.7.743.
- Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R., Groot P.G., Koike T., Meroni P.L., Reber G., Shoenfeld Y., Tincani A., Vlachoyiannopoulos P.G., Kritis S.A. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
- Tuckuviene R., Christensen A.L., Helgestad J., Johnsen S.P., Kristensen S.R. Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: a nationwide population-based study. *J Pediatr*. 2011;159(4):663–9. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.03.052.
- Takemoto C.M., Sohi S., Desai K., Bharaj R., Khanna A., McFarland S., Klaus S., Irshad A., Goldenberg N.A., Strouse J.J., Streiff M.B. Hospital-associated venous thromboembolism in children: incidence and clinical characteristics. *J Pediatr*. 2014;164(2):332–8. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.10.025.
- Van Ommen C.H., Heijboer H., van den Dool E.J., Hutten B.A., Peters M. Pediatric venous thromboembolic disease in one single center: congenital prothrombotic disorders and the clinical outcome. *J Thromb Haemost*. 2003;3(12):2516–22. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00465.x.
- Mitchell L.G., Andrew M., Hanna K., Abshire T., Halton J., Anderson R., Cherrick I., Desai S., Mahoney D., McCusker P., Wu J., Dahl G., Chait P., de Veber G., Lee K.-J., Mikulis D., Ginsberg J., Way C., Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase Group (PARKAA). A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase: results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase (PARKAA) Study. *Cancer*. 2003;97(2):508–16. doi: 10.1002/cncr.11042.
- Raffini L. Thrombophilia in Children: Who to Test, How, When, and Why? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;228–35. doi: 10.1182/asheducation-2008.1.228.
- Turebylu R., Salis R., Erbe R., Martin D., Lakshminrusimha S., Ryan R.M. Genetic prothrombotic mutations are common in neonates but are not associated with umbilical catheter-associated thrombosis. *J Perinatol*. 2007;27(8):490–5. doi: 10.1038/sj.jp.7211786.
- Nowak-Göttl U., Dubbers A., Kececioglu D., Koch H.G., Kotthoff S., Runde J., Vielhaber H. Factor V Leiden, protein C, and lipoprotein (a) in catheter-related thrombosis in childhood: a prospective study. *J Pediatr*. 1997;131(4):608–12. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70071-4.
- Kenet G., Limperger V., Shneyder M., Nowak-Göttl U. Risk factors for symptomatic venous and arterial thromboembolism in newborns, children and adolescents – What did we learn within the last 20 years? *Blood Cells Mol Dis*. 2017;67:18–22. doi: 10.1016/j.bcmd.2016.12.003.
- Neshat-Vahid S., Pierce R., Hersey D., Raffini L.J., Faustino E.V. Association of thrombophilia and catheter-associated thrombosis in children: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2016;14(9):1749. doi: 10.1111/jth.13388.
- Han H., Hensch L., Hui S.R., Teruya J. Evaluation and Management of Coagulopathies and Thrombophilias in Pediatric Patients. *Clin Lab Med*. 2021;41(1):83–100. doi: 10.1016/j.cll.2020.10.006.
- [Электронный ресурс]. URL: <https://www.uptodate.com/venous-thrombosis-and-thromboembolism-vte-in-children-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis> (Дата обращения: 14.09.2022).
- [Электронный ресурс]. URL: <https://www.uptodate.com/evaluating-adult-patients-with-established-venous-thromboembolism-for-acquired-and-inherited-risk-factors> (Дата обращения: 14.09.2022).

Статья поступила в редакцию: 09.08.2022. Принята в печать: 23.08.2022.

Article was received by the editorial staff: 09.08.2022. Accepted for publication: 23.08.2022.

Радиационный некроз головного мозга

О.И. Щербенко¹, Э.В. Кумирова¹⁻³, О.С. Регентова¹

¹ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117977, Москва, ул. Профсоюзная, 86;

²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;

³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Олег Ильич Щербенко sherbenko@mail.ru

Радионекроз мозга (РНМ) является наиболее частым и опасным ятрогенным осложнением лучевой терапии опухолей и неопухолевых заболеваний головного мозга и основания черепа. Риск его развития повышается с увеличением объемов облучения, разовых и суммарных доз и за счет синергизма с действием используемой адъювантной химиотерапии. В основе патогенеза РНМ лежит повреждение микроциркуляторного русла в опухоли и окружающих тканях с развитием отека и нарушением трофики нейроглии с ее некрозом, которые в большинстве случаев имеют необратимый характер. После лечения опухолей мозга дифференциальная диагностика РНМ проводится с возобновлением роста новообразования или его псевдопрогрессией и требует применения комплекса методов визуализации. Лечение РНМ у отдельных больных может заключаться в хирургическом удалении некротизированного участка, но у большинства пациентов возможно применение только лекарственной терапии кортикостероидными и анти-VEGF-препаратами, позволяющими затормозить развитие РНМ, улучшить качество жизни пациентов и продлить ее.

Ключевые слова: опухоли мозга, лучевая терапия, взрослые, дети, радионекроз, бевацизумаб, дексаметазон, лучевая диагностика

Для цитирования: Щербенко О.И., Кумирова Э.В., Регентова О.С. Радиационный некроз головного мозга. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(3):83–9.

Информация об авторах

О.И. Щербенко: д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научно-организационного отдела РНЦРР, e-mail: sherbenko@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0786-5448>

Э.В. Кумирова: д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии РНЦРР, заместитель главного врача по онкологии Морозовской ДГКБ, научный консультант НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

О.С. Регентова: к.м.н., заведующая детским онкологическим отделением научно-исследовательского отдела комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии РНЦРР, e-mail: olgagraudensh@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0219-7260>

Вклад авторов

О.И. Щербенко: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, составление резюме

Э.В. Кумирова: анализ научного материала, научное редактирование статьи

О.С. Регентова: подготовка списка литературы

Radiation necrosis of the brain

O.I. Shcherbenko¹, E.V. Kumirova¹⁻³, O.S. Regentova¹

¹Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow, 117977, Russia;

²Morozov Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia;

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

Radiation necrosis of the brain (BRN) is the most frequent and dangerous iatrogenic complication of radiation therapy of tumors and non-tumor diseases of the brain and the base of the skull. The risk of its development increases with an increase in the amount of radiation, single and total doses and due to synergy with the action of adjuvant chemotherapy used. The pathogenesis of BRN is based on damage to the microcirculatory bed in the tumor and surrounding tissues with the development of edema and impaired trophic neuroglia with its necrosis, which in most cases are irreversible. After treatment of brain tumors, differential diagnosis of BRN is carried out with the resumption of tumor growth or its pseudoprogression and requires the use of a set of imaging methods. Treatment of BRN in separate patients may consist of surgical removal of the necrotic area, but in most patients it is possible to carry out only drug therapy with corticosteroid and anti-VEGF drugs that allow to slow down the development of BRN, improve the quality of life and prolong its.

Key words: brain tumors, radiation therapy, adults, children, radionecrosis, bevacizumab, dexamethasone, radiation diagnostics

For citation: Shcherbenko O.I., Kumirova E.V., Regentova O.S. Radiation necrosis of the brain. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):83–9.

Information about the authors

O.I. Shcherbenko: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Scientific and Organizational Department at Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sherbenko@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0786-5448>

E.V. Kumirova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Research Department of Complex Diagnostics of Diseases and Radiotherapy at Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia, Chief of Pediatric Oncology Deputy Medical Director Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, Scientific Consultant of Scientific Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>
O.S. Regentova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Children's Oncology Department of the Research Department of Complex Diagnostics of Diseases and Radiotherapy at Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia, e-mail: olgagraudensh@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0219-7260>

Authors' contributions

O.I. Shcherbenko: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, composing a resume

E.V. Kumirova: analysis of scientific material, scientific edition of the article

O.S. Regentova: preparation of a list of references

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

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

Лучевая терапия (ЛТ) остается одним из ведущих методов лечения больных злокачественными (первичными и метастатическими) и некоторыми доброкачественными (сосудистые мальформации, краниофарингиомы, аденомы гипофиза, невриномы) заболеваниями головного мозга и основания черепа [1]. Поскольку большинство этих заболеваний обладают невысокой радиочувствительностью, для их излечения требуется использование высоких доз ЛТ, допустимый максимум которых лимитируется толерантностью окружающих очаг заболевания тканей. Хотя совершенствование технических средств ЛТ, применение таких методик супервольтной терапии, как IMRT и VIMAT, протонного облучения позволило существенно повысить прецизионность облучения, полностью исключить воздействие радиации на окружающие ткани пока невозможно даже при использовании самых современных технических средств и риск повреждения и радионекроза прилегающих к облучаемому объекту структур мозга (РНМ) остается реальным. Именно опасность развития РНМ ограничивает возможности ЛТ при опухолях и неопухолевых патологиях головного мозга, поскольку клинические проявления РНМ часто столь же значимы, а иногда и больше нарушают качество жизни больного, чем проявления того заболевания, по поводу которого проводилась ЛТ.

По данным G. Rahmathulla et al., частота развития РНМ после ЛТ опухолей и неопухолевых заболеваний головного мозга и основания черепа колеблется от 5 до 50 %. При этом отмечается, что вероятность развития РНМ повышается с увеличением продолжительности жизни больных, а сроки его клинического проявления после использования обычных суммарных доз ЛТ (до 60 Гр) колеблются от 9 мес до 16 лет [2].

Впервые РНМ и риск его появления в зависимости от дозы, фракционирования и объема облучения был изучен у взрослых пациентов [3]. Описание случаев развития РНМ в литературе встречается в статьях, посвященных результатам ЛТ рака носоглотки [4], при которых наблюдается некроз височных долей мозга, метастазов различных опухолей в мозг [5], злокачественных глиом [6]. С расширением использования ЛТ у детей в литературе появились описания случаев развития РНМ в этой возрастной группе.

В обзоре N. Drezner et al. [7], основанном на данных 11 публикаций, из 806 пациентов моложе 21 года после облучения различных опухолей и артериовенозных мальформаций головного мозга РНМ выявлен у 37 (4,6 %) человек. По данным этой работы, случаи РНМ наблюдались как после традиционного облучения в суммарных дозах от 47 до 52,4 Гр, так и после стереотаксической ЛТ в дозах от 8 до 24 Гр. Там же констатируется более короткое время до развития РНМ у детей, получивших протонную ЛТ. В работе L.V. Baroni et al. описаны наблюдения за 26 детьми с РНМ, получивших по 2 курса ЛТ в суммарных дозах от 50,4 до 59,4 Гр при первом курсе и от 20 до 54 Гр при повторном. Симптомы РНМ развивались у них через интервалы от 0,6 до 110 мес после последнего сеанса облучения, в среднем этот период составил 3,8 мес. При этом авторы выделили 3 периода развития РНМ: острый (в течение или сразу после окончания ЛТ), ранний (от 3 нед до 6 мес после ЛТ) и поздний (через полгода после ЛТ и более) [8].

В большинстве публикаций констатируется тенденция к снижению частоты развития РНМ при использовании разовых доз ЛТ менее 2 Гр и, соответственно, к возрастанию риска с увеличением разовых и суммарных доз, а также объемов облучаемой зоны. В то же время при сочетании ЛТ и химиотерапии вероятность развития РНМ возрастает как при одновременном применении обоих агентов [9], так и при последовательном — проведении химиотерапии после ЛТ [10]. Реализация токсического эффекта ЛТ зависит от продолжительности жизни больных, поэтому частота выявления РНМ возрастает с увеличением сроков наблюдения [10].

Клиническая картина РНМ зависит от локализации и распространенности зоны повреждения и может выражаться как в очаговых симптомах, симулирующих у больных, леченных по поводу опухолей, возобновление роста опухоли, так и в общемозговых нарушениях в виде головной боли, тошноты, судорожных приступов.

На сегодняшний день нет единого мнения о стандарте оценки тяжести РНМ и его ответа на лечение (рентгенологически и симптоматически), хотя для описания традиционно используются неврологический статус, индексы Ланского и Карновского.

Патогенез радионекроза мозга

В патогенезе РНМ, согласно современным представлениям, лежит сложный, последовательно протекающий процесс повреждения и гибели клеток мозга. При воздействии ионизирующей радиации (ИР) в клетках, находящихся в зоне облучения, образуются перекисные соединения, вызывающие одно- и двухнитевые разрывы структуры ДНК, что приводит к апоптозу клеток. В экспериментах на животных радиационно-индуцированный апоптоз клеток начинается через 4–8 ч после облучения, достигает пика через 12 ч [11]. ИР также действует на цитоплазматическую мембрану, вызывая церамид-индуцированный апоптоз эндотелиальных клеток капилляров [12]. В результате нарушается диффузия кислорода между тканью мозга и сосудами и, как следствие, развивается гипоксия ткани мозга. Гипоксия приводит к повышению экспрессии фактора HIF-1 α , который, в свою очередь, стимулирует реактивные астроциты к секреции проангиогенного фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Высокие уровни экспрессии VEGF вызывают аномальную пролиферацию неполноценных сосудов, обладающих хрупкостью и высокой проницаемостью стенок. В результате интенсивного выпотевания жидкости в ткань мозга замыкается порочный круг: локальный отек клеток, продукция более активных соединений кислорода, цитокинов и хемокинов, что усиливает отек и гипоксию и в конечном итоге завершается развитием РНМ с разрушением гематоэнцефалического барьера [13, 14]. Гистологическая картина РНМ выражается в наличии некрозов и тромбозов сосудов, воспалительных явлений, гибели глиальных клеток, разрушении миелиновых оболочек и реактивном разрастании микроглии [15, 16]. Гибель части клеток после облучения больших объемов мозга приводит к постепенной его атрофии, снижению активности процессов гликолиза, что обнаруживается при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [17]. В результате прогрессивно снижаются функциональные возможности мозга, степень нарушения которых зависит от объема и локализации пораженной зоны.

Диагностика радионекроза мозга

В проблеме диагностики РНМ можно выделить 2 основные ситуации. Первая, и более частая в клинической практике, возникает у больных, лечившихся по поводу опухоли мозга. У них дифференцировка между индуцированным облучением некрозом опухоли и возобновлением роста новообразования критически важна для адекватного планирования лечения и остается центральной проблемой в нейроонкологии. Вторая ситуация возникает у пациентов, лечившихся по поводу доброкачественных заболеваний или опухолей, расположенных близко к мозгу. У них, как правило, приходится дифференцировать РНМ от очаговых процессов в мозге другой природы (сосудистые нарушения, новые опухоли, метастазы).

Клинические симптомы РНМ у больных, леченных по поводу опухолей мозга, во многом похожи

на проявления рецидива или так называемой псевдопрогрессии, при которой увеличение размеров поражения, выявляемое на магнитно-резонансной томографии (МРТ), вызвано перифокальным отеком после проведенной радио- или химиотерапии. Псевдопрогрессия может наблюдаться в сроки от нескольких недель до 3 мес после ЛТ, ее частота после лечения опухолей мозга достигает 20 % [18, 19]. Характерной особенностью псевдопрогрессии является ее спонтанная регрессия без лечения или после применения небольших доз кортикостероидных гормонов. При гистологическом исследовании ткани, полученной из участка псевдопрогрессии, не обнаруживаются характерные для РНМ изменения в сосудах, отек и фибриноидные наложения [20]. Таким образом, сроки выявления постлучевых изменений и их динамика могут быть ориентирами для подозрения на наличие псевдопрогрессии, однако этого недостаточно для окончательной постановки дифференциального диагноза.

Наиболее достоверным методом в диагностике РНМ представляется гистологическое исследование материала, полученного с помощью обычной или стереотаксической биопсии. Однако возможности этого метода при диагностике РНМ у пациентов с опухолями мозга ограничены не только трудностями выполнения процедуры забора материала, но и наличием в зоне поражения различных участков — как некротизированной ткани, так и жизнеспособных клеток опухоли. Поэтому результаты гистологического исследования в значительной мере зависят от того, из какого участка была взята биопсия. Кроме того, тяжесть состояния таких больных и часто труднодоступная для выполнения биопсии локализация зоны поражения в большинстве случаев не позволяют выполнить ее. Поэтому чаще для дифференциальной диагностики РНМ от рецидива заболевания у пациентов, леченных по поводу опухолей, используются лучевые методы [21]. Среди них наиболее распространенным методом является МРТ в режиме T1 с контрастным усилением и в режиме T2 FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery — «инверсия—восстановление» с ослабленным сигналом от жидкости, устраняет сигнал от воды и ликвора за счет очень больших времен инверсии). Режим T1 позволяет точно определить границы опухоли и поражения твердой мозговой оболочки, однако при глиомах часто опухоль не накапливает контраст. Типичной характеристикой РНМ на МРТ в режиме T1 является картина «швейцарского сыра» или «мыльных пузырей» [22]. Однако исследование в этом режиме не позволяет четко дифференцировать РНМ от прогрессии опухоли и постлучевых изменений. Режим T2 особенно полезен для определения степени злокачественности опухоли, поскольку он позволяет четко выявить перифокальный отек, редко наблюдаемый при доброкачественных новообразованиях. Но этот режим исследования также недостаточен для дифференциальной диагностики РНМ.

Более информативным методом для дифференциальной диагностики РНМ от возобновления роста опухоли является ПЭТ. С этой целью применяются различные носители, чаще всего меченая ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ) и меченый ^{11}C метионин (^{11}C -МЕТ). В статье С. Zhao et al. проведен метаанализ опубликованных данных чувствительности и специфичности ПЭТ с использованием каждого из этих носителей. Установлено, что при использовании ^{18}F -ФДГ препарат накапливается как в опухоли, так и в здоровой ткани мозга, хотя в меньшей степени. Чувствительность метода для этого препарата в среднем составила 0,71 и специфичность – 0,77. Это затрудняет дифференциальную диагностику. При использовании ^{11}C -МЕТ чувствительность – 0,91 и специфичность – 0,86 [23]. Перспективным методом диагностики РНМ представляется ПЭТ с использованием в качестве носителя бороноаланина, меченого изотопом ^{18}F (4-10B-Borono-2-18F-fluoro-L-phenylalanine) [24]. Но надо иметь в виду, что данный носитель может накапливаться и в зонах воспаления [25].

Для уточненной диагностики используется комплекс новых методик МРТ, в том числе диффузионно-взвешенная визуализация, перфузионно-взвешенная визуализация и магнитно-резонансная спектроскопия, которая представляется на сегодняшний день наиболее информативным методом, поскольку позволяет оценить метаболизм в опухоли. При РНМ содержание N-ацетиласпартата и креатинина снижается, а наличие высокого уровня холина свидетельствует о прогрессии опухоли [26, 27].

Оценка с помощью МРТ перфузии в зоне поражения позволяет заподозрить рецидив опухоли при высоком уровне кровотока и наличие РНМ при сниженном уровне перфузии [28].

Заслуживает внимания метод дифференциальной диагностики РНМ от возобновления метастатического процесса в мозге с помощью жидкостной биопсии [29]. С помощью проточной цитометрии авторы исследовали кровь у больных, которым ранее проводилась стереотаксическая радиотерапия по поводу метастазов различных опухолей в мозг. Было установлено, что при возобновлении роста метастазов в мозге в крови больных резко увеличивалось число моноцитарных миелоидных клеток-супрессоров, содержащих маркер CD14, чего не наблюдалось у пациентов с РНМ. Авторы объяснили этот феномен иммунодепрессией, обуславливающей активацию неопластического процесса в мозге. Возможно, данный метод будет полезным и при выявлении РНМ у больных с первичными опухолями мозга.

Однако следует признать, что пока нет стопроцентно точных методов дифференциальной диагностики РНМ от продолженного роста опухоли, поэтому учитывается весь комплекс клинических данных и результатов визуализации, в том числе использованные дозы ЛТ, время появления очаговых симптомов после нее и данные лучевых методов исследования.

Критичными признаками для диагностики РНМ можно считать использованные разовые и суммарные дозы облучения, степень злокачественности опухоли, длительность клинической ремиссии, сочетание ЛТ и химиотерапии, уменьшение плотного компонента в результате применения кортикостероидов или бевацизумаба, выявляемое на МРТ в режиме T1.

Лечение радионекроза мозга

Хирургическое лечение РНМ в целях удаления очага поражения является «золотым стандартом», поскольку с его помощью удается быстро снизить внутричерепное давление и при последующем гистологическом исследовании точно установить природу процесса [30]. Однако такое вмешательство удается провести лишь у немногих больных, а его выполнение часто связано с риском ухудшения неврологического статуса пациента. Кроме того, удаление некротизированного участка не предотвращает дальнейшее распространение зоны некроза. Имеющиеся наблюдения свидетельствуют, что продолжительность жизни больных после некрэтомии не превышает показатели у пациентов, получавших консервативное лечение [31]. Поэтому решение о хирургическом лечении РНМ должно быть очень взвешенным и обоснованным, чтобы отдать ему предпочтение перед консервативными методами.

Для большинства больных с РНМ наиболее приемлемым является медикаментозное лечение. В течение многих лет с этой целью используются кортикостероидные гормоны [32]. Их положительный эффект основан на уменьшении воспалительного процесса и восстановлении пострadiационных повреждений эндотелия капилляров и гематоэнцефалического барьера. Однако длительное применение кортикостероидов приводит к развитию гормонозависимости и тяжелых осложнений: гипертензии, стероидному диабету, остеопорозу и асептическим некрозам костей, кушингоидному ожирению, психическим расстройствам, иммунодепрессии и инфекционным процессам, которые существенно нарушают качество жизни пациента [33, 34].

Другим направлением консервативного лечения является проведение мероприятий по устранению нарушений микроциркуляции и гипоксии. С этой целью применяются антикоагулянты и гипербарическая оксигенация [35, 36]. Однако большого опыта по использованию этих методов пока не накоплено.

Новым направлением в лечении РНМ является патогенетический подход, основанный на установлении того факта, что гиперпродукция фактора HIF-1 α в перинекротической зоне является первым этапом в развитии РНМ. Этот фактор запускает гиперпродукцию VEGF, в результате в зоне поражения происходит интенсивное образование неполноценных сосудов, обладающих стенкой с высокой проницаемостью. В результате усиливаются выпотевание жидкости в ткани и гипоксия, приводящая к некрозу.

Резонной стратегией для предотвращения этого процесса является использование средств, угнетающих продукцию VEGF. Таким средством является моноклональное антитело бевацизумаб. Первое сообщение о применении данного препарата при РНМ относится к 2007 г. [37]. В этом сообщении авторы использовали бевацизумаб в качестве адъюванта к химиотерапии при лечении рецидивов злокачественных глиом и ретроспективно они отметили анти-некротический эффект препарата. В последующем бевацизумаб с успехом стал применяться при лечении РНМ [38–41]. После накопления опыта использования данного препарата у взрослых его стали применять и у детей. В этой возрастной группе в целом также описывают позитивный эффект при использовании бевацизумаба, что составляет около 50 % объективного клинического улучшения. Как ранний, так и поздний лучевые некрозы одинаково хорошо реагируют на терапию бевацизумабом. В работе L.V. Baroni et al. [8] описывается лечение РНМ у 26 детей. В целом бевацизумаб хорошо переносится, что позволяет уменьшить дозу кортикостероидов и/или продолжительность их использования у большинства пациентов. Наиболее часто применяемая доза бевацизумаба у детей составляет 10 мг/кг (варьирует от 5 до 10 мг/кг) каждые 2 нед, 4-кратно (от 2 до 7 введений). Причем улучшение состояния у большинства детей происходит уже после 2 введений препарата. Использование более высоких доз бевацизумаба у детей не имеет каких-либо преимуществ. Авторы не отмечают зависимость эффекта препарата от таких факторов, как тип опухоли, ее локализация, использованная доза ЛТ и возраст пациента.

Следует отметить, что по мере накопления клинических наблюдений были выявлены и осложнения после введения бевацизумаба взрослым и детям. Так, в обзорной статье E. Wells et al. [42] приводятся данные крупных исследований, согласно которым после бевацизумаба наблюдались внутримозговые кровоизлияния, тромбоэмболии, гипертензия, нейропатия зрительного нерва, миелопатия, задержка заживления ран, синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии и, как ни парадоксально, сам РНМ. Эти осложнения, хотя они наблюдались редко, и эпизоды таких событий у больных, получавших ЛТ, встречаются и без использования бевацизумаба, должны учитываться в онкопедиатрической практике при назначении данного препарата [43].

Накопленный опыт свидетельствует о целесообразности применения бевацизумаба при повторных курсах ЛТ на область мозга, а также в тех случаях, когда с помощью существующих методов не удастся дифференцировать РНМ от возобновления роста опу-

холи, и необоснованное повторение ЛТ может иметь фатальные последствия для больного.

Новым средством для лечения РНМ является фактор роста нервов. Данное соединение способно восстанавливать радиационные повреждения олигодендроцитов, а во II фазе клинических испытаний препарат обеспечил репарацию некротических участков в височных долях у больного, получившего лечение по поводу рака носоглотки [44].

Предпринимаются также попытки использования лазерной гипертермической коагуляции зоны некроза с помощью световода, проводимого через краниотомическое отверстие, что позволяет у некоторых больных уменьшить выраженность очаговой симптоматики РНМ [45].

Заключение

Развитие РНМ является одним из возможных осложнений ЛТ опухолей головного мозга и основания черепа. Его вероятность возрастает с увеличением разовых и суммарных доз облучения, при проведении повторных курсов ЛТ, при сочетании ЛТ с химиотерапией, у пациентов с сопутствующими заболеваниями, нарушающими процессы репарации тканей. Правильная дифференциальная диагностика этого осложнения от псевдопрогрессии, обусловленной постлучевым отеком, и от продолженного роста опухоли требует тщательного изучения анамнестических и клинических данных, а также результатов использования различных методов лучевой диагностики, среди которых в настоящее время наиболее информативны магнитно-резонансная спектроскопия, магнитно-резонансная перфузия и ПЭТ. Поскольку необоснованный диагноз рецидива опухоли может привести к трагической ошибке, прежде чем принять решение о повторной ЛТ представляется целесообразным в сложных для диагностики случаях на первом этапе ограничиться применением патогенетической терапии с помощью кортикостероидов или бевацизумаба с динамическим наблюдением. Только при уверенности в наличии рецидива опухоли возможно рекомендовать повторный курс ЛТ в целях стабилизации роста опухоли и улучшения качества жизни больного. При РНМ у некоторых пациентов, получивших ЛТ по поводу неопухолевой патологии, возможно хирургическое удаление некротизированного участка, но у большинства больных возможна только симптоматическая терапия кортикостероидами или бевацизумабом. С учетом высокого риска развития гиперкортицизма и других осложнений после длительного применения кортикостероидов, использование бевацизумаба в качестве симптоматического средства предпочтительно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Minniti G., Clarke E., Lanzetta G., Osti M.F., Trasimeni G., Bozzao A., Romano A., Enrici R.M. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol.* 2011;6:48. doi: 10.1186/1748-717X-6-48.
2. Rahmathulla G., Markoc N.F., Weil R.J. Cerebral radiation necrosis: A review of the pathobiology, diagnosis and management considerations. *J Clin Neurosci.* 2013;20(4):485–502. doi: 10.1016/j.jocn.2012.09.011.
3. Marks J.E., Baglan R.J., Prasad S.C., Blank W.F. Cerebral radionecrosis: incidence and risk in relation to dose, time, fractionation and volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1981;7(2):243–52. doi: 10.1016/0360-3016(81)90443-0.
4. Lee A.W., Kwong D.L., Leung S.F., Tung S.Y., Sze W.M., Sham J.S., Teo P.M., Leung T.W., Wu P.M., Chappell R., Peters L.J., Fowler J.F. Factors affecting risk of symptomatic temporal lobe necrosis: significance of fractional dose and treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(1):75–85. doi: 10.1016/S0360-3016(02)02711-6.
5. Shaw E., Scott C., Souhami L., Dinapoli R., Kline R., Loeffler J., Farnan N. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(2):291–8. doi: 10.1016/S0360-3016(99)00507-6.
6. Zeng Q.S., Li C.F., Zhang K., Liu H., Kang X.S., Zhen J.H. Multivoxel 3D proton MR spectroscopy in the distinction of recurrent glioma from radiation injury. *J Neurooncol.* 2007;84(1):63–9. doi: 10.1007/s11060-007-9341-3.
7. Drezner N., Hardy K.K., Wells E., Vezina G., Ho C.Y., Packer R.J., Hwang E.I. Treatment of pediatric cerebral radiation necrosis: a systematic review. *J Neurooncol.* 2016;130(1):141–8. doi: 10.1007/s11060-016-2219-5.
8. Baroni L.V., Alderete D., Solano-Paez P., Rugilo C., Freytes C., Laughlin S., Fonseca A., Bartels U., Tabori U., Bouffet E., Huang A., Laperriere N., Tsang D.S., Sumerauer D., Kyncl M., Ondrová B., Malalasekera V.S., Hansford J.R., Zápotocký M., Ramaswamy V. Bevacizumab for pediatric radiation necrosis. *Neurooncol Pract.* 2020;7(4):409–14. doi: 10.1093/nop/npz072.
9. Chamberlain M.C., Glantz M.J., Chalmers L., Van Horn A., Sloan A.E. Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol.* 2007;82(1):81–3. doi: 10.1007/s11060-006-9241-y.
10. Ruben J.D., Dally M., Bailey M., Smith R., Mclean C.A., Fedele P. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(2):499–508. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.002.
11. Gobbel G.T., Bellinzona M., Vogt A.R., Gupta N., Fike J.R., Chan P.H. Response of postmitotic neurons to X-irradiation: implications for the role of DNA damage in neuronal apoptosis. *J Neurosci.* 1998;18(1):147–55. doi: 10.1523/JNEUROSCI.18-01-00147.1998.
12. Kolesnick R., Fuks Z. Radiation and ceramide-induced apoptosis. *Oncogene.* 2003;22(37):5897–906. doi: 10.1038/sj.onc.1206702.
13. Remler M.P., Marcussen W.H., Tiller-Borsich J. The late effects of radiation on the blood brain barrier. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986;12(11):1965–9. doi: 10.1016/0360-3016(86)90133-1.
14. Fajardo L.F., Berthrong M. Vascular lesions following radiation. *Pathol Annu.* 1988;23 Pt 1:297–330. PMID: 3387138.
15. Wong C.S., Van Der Kogel A.J. Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection. *Mol Interv.* 2004;4(5):273–84. doi: 10.1124/mi.4.5.7.
16. Yoshii Y. Pathological review of late cerebral radionecrosis. *Brain Tumor Pathol.* 2008;25(2):51–8. doi: 10.1007/s10014-008-0233-9.
17. Di Chiro G., Oldfield E., Wright D.C., De Michele D., Katz D.A., Patronas N.J., Doppman J.L., Larson S.M., Ito M., Kufta C.V. Necrosis after radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy for brain tumors: PET and neuropathologic studies. *Am J Roentgenol.* 1988;150(1):189–97. doi: 10.2214/ajr.150.1.189.
18. Brandsma D., Stalpers L., Taal W., Sminia P., van den Bent M.J. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol.* 2008;9(5):453–61. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70125-6.
19. De Wit M.C., de Bruin H.G., Eijkenboom W., Sillevius Smitt P.A., van den Bent M.J. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology.* 2004;63(3):535–7. doi: 10.1212/01.WNL.0000133398.11870.9A.
20. Nonoguchi N., Miyatake S., Fukumoto M., Furuse M., Hiramatsu R., Kawabata S., Kuroiwa T., Tsuji M., Fukumoto M., Ono K. The distribution of vascular endothelial growth factor-producing cells in clinical radiation necrosis of the brain: Pathological consideration of their potential roles. *J Neurooncol.* 2011;105(2):423–31. doi: 10.1007/s11060-011-0610-9.
21. Vellayappan B., Tan C.L., Yong C., Khor L.K., Koh W.Y., Yeo T.T., Detsky J., Lo S., Sahgal A. Diagnosis and management of radiation necrosis in patients with brain metastases. *Front Oncol.* 2018;8:395. doi: 10.3389/fonc.2018.00395.
22. Kumar A.J., Leeds N.E., Fuller G.N., Van Tassel P., Maor M.H., Sawaya R.E., Levin V.A. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology.* 2000;217(2):377–84. doi: 10.1148/radiology.217.2.r00nv36377.
23. Zhao C., Zhang Y., Wang J. A meta-analysis on the diagnostic performance of (18)F-FDG and (11)C-methionine PET for differentiating brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(6):1058–65. doi: 10.3174/ajnr.A3718.
24. Miyashita M., Miyatake S., Imahori Y., Yokoyama K., Kawabata S., Kajimoto Y., Shibata M.A., Otsuki Y., Kirihata M., Ono K., Kuroiwa T. Evaluation of fluoride-labeled boronophenylalanine-PET imaging for the study of radiation effects in patients with glioblastomas. *J Neurooncol.* 2008;89(2):239–46. doi: 10.1007/s11060-008-9621-6.
25. Meller J., Sahlmann C.O., Scheel A.K. ¹⁸F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin. *J Nucl Med.* 2007;48(1):35–45. PMID: 17204697.
26. Elias A.E., Carlos R.C., Smith E.A., Frechtling D., George B., Maly P., Sundgren P.C. MR spectroscopy using normalized and non-normalized metabolite ratios for differentiating recurrent brain tumor from radiation injury. *Acad Radiol.* 2011;18(9):1101–8. doi: 10.1016/j.acra.2011.05.006.
27. Strauss S.B., Meng A., Ebani E.J., Chiang G.C. Imaging Glioblastoma Posttreatment: Progression, Pseudoprogression, Pseudoreponse, Radiation Necrosis. *Radiol Clin North Am.* 2019;57(6):1199–216. doi: 10.1016/j.rcl.2019.07.003.
28. Park I., Lupo J.M., Nelson S.J. Correlation of Tumor Perfusion Between Carbon-13 Imaging with Hyperpolarized Pyruvate and Dynamic Susceptibility Contrast MRI in Pre-Clinical Model of Glioblastoma. *Mol Imaging Biol.* 2019;21(4):626–32. doi: 10.1007/s11307-018-1275-y.
29. Soler D.C., Kerstetter-Fogle A., Elder T., Raghavan A., Barnholtz-Sloan J.S., Cooper K.D., McCormick T.S., Sloan A.E. A Liquid Biopsy to Assess Brain Tumor Recurrence: Presence of Circulating Mo-MDSC and CD14⁺ VNN2⁺ Myeloid Cells as Biomarkers That Distinguish Brain Metastasis From Radiation Necrosis Following Stereotactic Radiosurgery. *Neurosurgery.* 2020;88(1):E67–72. doi: 10.1093/neuros/nyaa334.
30. Mou Y.G., Sai K., Wang Z.N., Zhang X.H., Lu Y.C., Wei D.N., Yang Q.Y., Chen Z.P. Surgical management of radiation-induced temporal lobe necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma: report of 14 cases. *Head Neck.* 2011;33(10):1493–500. doi: 10.1002/hed.21639.
31. Ruben J.D., Dally M., Bailey M., Smith R., Mclean C.A., Fedele P. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(2):499–508. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.002.

32. Drappatz J., Schiff D., Kesari S., Norden A.D., Wen P.Y. Medical management of brain tumor patients. *Neurol Clin.* 2007;25(4):1035–71, ix. doi: 10.1016/j.ncl.2007.07.015.
33. Shaw P.J., Bates D. Conservative treatment of delayed cerebral radiation necrosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1984;47(12):1338–41. doi: 10.1136/jnnp.47.12.1338.
34. Perez A., Jansen-Chaparro S., Saigi I., Bernal-Lopez M.R., Miñambres I., Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia *J Diabetes.* 2014;6(1):9–20. doi: 10.1111/1753-0407.12090.
35. Glantz M.J., Burger P.C., Friedman A.H., Radtke R.A., Massey E.W., Schold S.C. Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology.* 1994;44(11):2020–7. doi: 10.1212/wnl.44.11.2020.
36. Bui Q.C., Lieber M., Withers H.R., Corson K., van Rijnsoever M., Elsaleh H. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation-induced late side effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(3):871–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.019.
37. Gonzalez J., Kumar A.J., Conrad C.A., Levin V.A. Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(2):323–6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.10.010.
38. Boothe D., Young R., Yamada Y., Prager A., Chan T., Beal K. Bevacizumab as a treatment for radiation necrosis of brain metastases post stereotactic radio-surgery. *Neuro Oncol.* 2013;15(9):1257–63. doi: 10.1093/neuonc/not085.
39. Furuse M., Kawabata S., Kuroiwa T., Miyatake S. Repeated treatments with bevacizumab for recurrent radiation necrosis in patients with malignant brain tumors: a report of 2 cases. *J Neurooncol.* 2011;102(3):471–5. doi: 10.1007/s11060-010-0333-3.
40. Matuschek C., Bölke E., Nawatny J., Hoffmann T.K., Peiper M., Orth K., Gerber P.A., Rusnak E., Lammering G., Budach W. Bevacizumab as a treatment option for radiation-induced cerebral necrosis. *Strahlenther Onkol.* 2011;187(2):135–9. doi: 10.1007/s00066-010-2184-4.
41. Torcuator R., Zuniga R., Mohan Y.S., Rock J., Doyle T., Anderson J., Gutierrez J., Ryu S., Jain R., Rosenblum M., Mikkelsen T. Initial experience with bevacizumab treatment for biopsy confirmed cerebral radiation necrosis. *J Neurooncol.* 2009;94(1):63–8. doi: 10.1007/s11060-009-9801-z.
42. Wells E.M., Nageswara Rao A.A., Scafidi J., Packer R.J. Neurotoxicity of Biologically Targeted Agents in Pediatric Cancer Trials. *Pediatr Neurol.* 2012;46(4):212–21. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.02.006.
43. Levin V.A., Bidaut L., Hou P., Kumar A.J., Wefel J.S., Bekele B.N., Grewal J., Prabhu S., Loghin M., Gilbert M.R., Jackson E.F. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(5):1487–95. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.061.
44. Wang X.S., Ying H.M., He X.Y., Zhou Z.R., Wu Y.R., Hu C.S. Treatment of cerebral radiation necrosis with nerve growth factor: a prospective, randomized, controlled phase II study. *Radiother Oncol.* 2016;120(1):69–75. doi: 10.1016/j.radonc.2016.04.027.
45. Rahmathulla G., Recinos P.F., Valerio J.E., Chao S., Barnett G.H. Laser interstitial thermal therapy for focal cerebral radiation necrosis: a case report and literature review. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2012;90(3):192–200. doi: 10.1159/000338251.

Статья поступила в редакцию: 29.05.2022. Принята в печать: 06.09.2022.

Article was received by the editorial staff: 29.05.2022. Accepted for publication: 06.09.2022.

Acquired hemophilia A with intramuscular hematoma at an unusual age: a case report*

S.M.K. Nourbakhsh¹, M. Bahadoram², S. Eskandarion¹, S. Hassanzadeh²

¹Department of Pediatric Hematology and Oncology, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Keshavarz Blvd., Tehran, Iran 14197-33141; ²Thalassemia and Hemoglobinopathy Research Center, Health Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Golestan St., Ahvaz, Iran 15794-61357

Контактные данные: Shakiba Hassanzadeh shak.hassanzadeh@gmail.com

Background. Acquired factor VIII (FVIII) deficiency or acquired hemophilia A (AHA) is very uncommon in children. Patients with AHA usually present with abnormal or unexpected bleeding which may be life-threatening. These patients usually have unexplained, prolonged, and isolated activated partial thromboplastin time (aPTT). Consequently, FVIII activity should be immediately evaluated. Bleeding prevention is important in patients with AHA.

Case report. We present a case of a previously healthy 13-year-old female who presented with intramuscular hematoma, soft tissue hemorrhage, and epistaxis who was eventually diagnosed with AHA.

Conclusion. To our knowledge, the present report is one of the few reported cases of an Asian patient that was diagnosed with acquired hemophilia A at a young age.

Key words: acquired hemophilia A, acquired FVIII deficiency, factor VIII, bleeding, aPTT prolongation

For citation: Nourbakhsh S.M.K., Bahadoram M., Eskandarion S., Hassanzadeh S. Acquired hemophilia A with intramuscular hematoma at an unusual age: a case report. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):90–2.

Information about the authors

Seyed Mohammad Kazem Nourbakhsh: MD, Associate Professor of Pediatric Hematology and Oncology, Department of Pediatric Hematology and Oncology, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, e-mail: dr.nourbakhsh2010@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4320-7509>

Bahadoram Mohammad: MD, Researcher, Thalassemia and Hemoglobinopathy Research Center, Health Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, e-mail: mohammadbahadoram@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-7106-9799>

Sahar Eskandarion: MD, Pediatrician, Department of Pediatric Hematology and Oncology, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, e-mail: Sahar.eskandarion@tums.ac.ir; <https://orcid.org/0000-0002-7151-4805>

Shakiba Hassanzadeh: MD, Researcher, Thalassemia and Hemoglobinopathy Research Center, Health Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, e-mail: shak.hassanzadeh@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5091-5191>

Authors' contributions

All authors passed the four criteria for authorship contribution based on recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors. All authors had equal contribution to this study.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Consent for publication

Written informed consent was obtained from the patient's parents for publication of this case report and any accompanying images.

Conflicts of interest

The authors declare no competing financial interests.

Acknowledgements

We would also like to thank Tehran University of Medical Sciences (Tehran, Iran) for their financial support.

Introduction

Acquired factor VIII (FVIII) deficiency, also known as acquired hemophilia A (AHA), is a rare disorder and is very uncommon in children with an incidence rate of 0.045 per 1 million [1, 2]. AHA is an antibody-mediated autoimmune disease in which autoantibodies target FVIII. However, the exact underlying immunopathology of this disorder is still unclear. Studies have suggested that gene polymorphisms and CD4⁺ T-cell lymphocytes are involved in triggering this disease [2]. The most common risk factor of acquired hemophilia A has been reported to be age over 50 years. Moreover, pregnancy, the postpartum period rheumatoid arthritis (RA), malignancy, systemic lupus erythematosus (SLE), solid tumors and some medical drugs such as penicillin, sulfamides, and phenytoin have

been suggested as predisposing factors. On the other hand, there may be no underlying condition in almost half of the subjects (the idiopathic type) [3, 4]. The distribution of acquired FVIII inhibiting factors is similar between the two genders. However, they are more in younger ages of the female population [5]. These patients mostly present with spontaneous and unexpected bleeding that may occur at multiple sites and may even be severe and life-threatening bleeding [2, 6]. In the pediatric population, the symptoms are similar to adult patients [7]. Therefore, despite the lower incidence, early detection and management are necessary.

In this article, we report a case of a previously healthy 13-year-old female who presented with intramuscular hematoma, soft tissue hemorrhage, and epistaxis that was eventually diagnosed with AHA.

* Оригинальная статья, публикуется впервые в нашем журнале. Стиль и оформление англоязычной версии статьи сохранены.

Case report

A 13-year-old girl presented to the Emergency Department of Imam Khomeini Hospital, Tehran, Iran with painless swelling, ecchymosis, and pain in her right arm (Figure). She had a two-week history of frequent epistaxis that would take a long time to cease. Her medical history was not significant. She had not experienced trauma, fever, or surgery within the month before her admission. She did not have any personal or familial history of bleeding disorders. The patient had been experiencing frequent unusual epistaxis and diffuse ecchymosis in the dorsal side of her left leg associated with swelling and pain since two weeks before her admission. On admission, she had a blood pressure of 110/80 mmHg, a heart rate of 106 beats/minute, and a body temperature of 36.8 °C. On physical examination, there were antecubital fossa ecchymosis (size: 5 × 4 cm) and right axillary fossa ecchymosis (size: 10 × 6 cm). The non-pitting swelling of her arm had disseminated to the right hemi-thorax without any evidence of swelling in the hand and forearm. The radial and ulnar pulses were normal. There was no pain or abnormal neurologic findings in the distal of upper limbs. Evaluation with ultrasonography reported compressible jugular and proximal subclavian veins with normal flow. Doppler sonography of the veins and arteries of the right upper limb was normal, but there was a hematoma in the soft tissue. Disseminated superficial ecchymosis was determined following the above evaluations. The patient's coagulation test, factor assay, and laboratory test results are shown in Table. These results confirmed the diagnosis of acquired hemophilia A. After the initial evaluations, underlying inhibitory or immunologic etiologies were presumed to be the cause of the disease. In addition, due to the severity of the hematoma, the patient was given one dose (4.8 mg) of factor VII (90 µg/kg) immediately after the initial evaluations as factor VII could alleviate the symptoms. In the first days of admission and after laboratory confirmation of antibody-involved hemophilia, intravenous immunoglobulin (IVIG) (1 g/kg) was prescribed. Symptoms and the color of skin lesions alleviated in response to treatment after a few days. Consequently, the patient was discharged from the hospital after her condition became relatively stable. She was prescribed cortisone acetate (1 g/kg per day) for one month and azathioprine (50 mg per day) for three months. She was regularly followed up with prothrombin time (PT), activated partial prothrombin time (aPTT), international normalized ration (INR), and anti-FVIII antibody tests. After one month of treatment initiation, cortisone acetate was tapered and stopped within two weeks. In about two months, antibody level decreased to the normal upper limit level. After three months, the levels of PT, PTT, INR, and antibody were normal, and the patient was in a good physical condition. Subsequently, azathioprine was tapered (after three months of treatment).

Discussion

In this study, we reported a novel case of acquired hemophilia in a 13-year-old female. Acquired hemophilia A is very uncommon in children. The incidence of acquired hemophilia has been reported to be 1 in 1.48 million/year the United Kingdom [1]. A study reported six cases of hemophilia A in children in the U.S. and a literature review revealed another eight presumed or definite cases [8]. In addition, a large retrospective study reported another six cases [9].



Massive hematoma and swelling of the patient's arm and forearm after obtaining a blood sample

The results of the patients' coagulation test, factor assay, and laboratory tests

Laboratory test	Laboratory result
Hemoglobin	5.6 g/dL (normal: 12–16 g/dL)
Hematocrit	16.1 % (normal: 36–48 %)
Von Willebrand factor activity	93 % (normal: 50–160 %)
aPTT	104.6 seconds (normal: 32–40 seconds)
Mixed aPTT	52 seconds (high-not corrected)
PT	13.4 seconds (normal: 12.3–14.5 seconds)
Bleeding time	3 minutes (normal: 2–7 minutes)
Factor 8 inhibitor	16.8 Bethesda Units (< 0.4 none)
Platelet count	Normal
Liver function	Normal
Activity of factors 2, 5, 7, 9, 10, 11	Normal
Anti-thyroid peroxidase (anti-TPO)	1.8 (negative)
Antinuclear antibodies (ANA)	2.3 (negative < 10)
Anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA)	0.6 (normal < 100)
Anti-phospholipid (IgM)	2.7 (negative < 10)
Anti-phospholipid (IgG)	2.6 (negative < 10)
Anti-cardiolipin (IgM)	3 (negative < 7)
Anti-cardiolipin (IgG)	2.4 (negative < 10)

However, studies on acquired hemophilia A in Asian countries are rare. To our knowledge, the present report is one of the few reported cases of an Asian patient that was diagnosed with acquired hemophilia A at a young age. A study reported that the weighted mean (SD) age at diagnosis of acquired hemophilia was 58.10 (16.96) years in Asian countries compared to 75.70 (14.47) years in an European series (with an absolute difference of 17.6 years) [10]. There seems to be no significant difference in the occurrence of acquired hemophilia in the two genders. However, younger age (< 50 years) and female gender have been reported to be associated with more risks for AHA [5]. AHA usually occurs in women in the postpartum period, in patients with connective tissue disease, paraneoplastic

syndrome, or following the use of some medical drugs such as penicillin, sulfamides, and phenytoin. In addition, there have been some reports of an association between AHA and trauma or minor surgeries [3]. Among the connective tissue disorders, AHA is mostly associated with RA and SLE. In addition, a few cases have been reported to occur with Sjogren's syndrome [4]. However, no identifiable causes have been reported in about half of the patients. Although some herbal medications have been associated with autoimmunity, no association has been reported between AHA and herbal medications [3]. The presented case is an idiopathic case. She had no medical, drug, or family history.

Patients with hemophilia A usually present with abnormal or unexpected bleeding which may even be life-threatening. In addition, there may be soft tissue or subcutaneous (ecchymosis) bleedings [6]. Our patient also had severe hematomas, mostly on her upper limb. On workup, these patients usually have unexplained, prolonged, and isolated aPTT. Therefore, FVIII activity should be immediately evaluated. The main differential diagnoses of prolonged aPTT are the deficiencies of other coagulation factors (such as factor IX and XI), lupus anticoagulant, and anticoagulation drugs. The differential diagnoses of impaired FVIII activity are von Willebrand disease and congenital hemophilia A. Consequently, evaluation with the Bethesda assay should be performed to detect and quantify the antibodies against FVIII [11]. However, it is important to note that the lupus anticoagulant and pharmacological anticoagulants can have false-positive effects in the Bethesda assay [12]. In the present case, the aPTT level was elevated and anti-FVIII antibody was positive which in addition to the clinical manifestations and positive response to IVIG and factor VII led to the diagnosis of AHA.

Bleeding prevention is important in patients with AHA. Therefore, surgery and invasive procedures should be avoided or postponed until the patient has received adequate treatment. The recommendations for treatment of active bleeding includes desmopressin (dDAVP), factor VIII concentrates, activated prothrombin complex concentrates (aPCCs), recombinant human factor VIIa (rfVIIa), and recombinant porcine factor VIII (rpFVIII). The treatment options in patients with low inhibitor titers include DDAVP (in patients with non-life-threatening bleedings) and initial control of active bleeding using human factor VIII products (in patients with active bleeding and low titer factor VIII inhibitor). In addition, aPCC, rfVIIa, and rpFVIII are the treatment options that are recommended in patients with high titer factor VIII inhibitor and active bleeding [13–15]. In most cases of AHA in pediatric patients, steroids are prescribed. However, the choice of therapy may vary and depends on the availability, previous responses, initial response, and physician preference [16]. The management of our case included treatment with factor VII, IVIG, cortisone acetate, and azathioprine. To our knowledge, the outcome of similar cases has resulted in the resolution of the disease within three months [7] which is similar to the present case.

Conclusion

Acquired FVIII deficiency or AHA is very uncommon in children. Patients with AHA usually present with abnormal or unexpected bleeding which may be life-threatening. These patients usually have unexplained, prolonged, and isolated aPTT. Consequently, FVIII activity should be immediately evaluated. Bleeding prevention is important in patients with AHA.

REFERENCES

- Collins P.W., Percy C.L. Advances in the understanding of acquired haemophilia A: implications for clinical practice. *Br J Haematol.* 2010;148(2):183–94. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07915.x.
- Mo L., Bao G.C. Acquired factor VIII deficiency: two case reports and a review of literature. *Exp Hematol Oncol.* 2017;6:8. doi: 10.1186/s40164-017-0068-3.
- Lee A.N., Werth V.P. Activation of autoimmunity following use of immunostimulatory herbal supplements. *Arch Dermatol.* 2004;140(6):723–7. doi: 10.1001/archderm.140.6.723.
- Vintimilla M., Joseph A., Ranganathan P. Acquired factor VIII inhibitor in Sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(7):1047–50. doi: 10.1002/acr.20147.
- Boggio L.N., Green D. Acquired hemophilia. *Rev Clin Exp Hematol.* 2001;5(4):389–404; quiz following 431. doi: 10.1046/j.1468-0734.2001.00049.x.
- Collins P.W., Hirsch S., Baglin T.P., Dolan G., Hanley J., Makris M., Keeling D.M., Liesner R., Brown S.A., Hay C.R.M., UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood.* 2007;109(5):1870–7. doi: 10.1182/blood-2006-06-029850.
- Franchini M., Zaffanello M., Lippi G. Acquired hemophilia in pediatrics: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55(4):606–11. doi: 10.1002/pbc.22657.
- Moraca R.J., Ragni M.V. Acquired anti-FVIII inhibitors in children. *Haemophilia.* 2002;8(1):28–32. doi: 10.1046/j.1365-2516.2002.00574.x.
- Green D., Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost.* 1981;45(3):200–3. PMID: 6792737.
- Chai-Adisaksoha C., Rattaritramrong E., Norasetthada L., Tantiworawit A., Nawarawong W. Younger age at presentation of acquired haemophilia A in Asian countries: a single-centre study and systematic review. *Haemophilia.* 2014;20(3):e205–10. doi: 10.1111/hae.12383.
- Tiede A., Scharf R.E., Döbelstein C., Werwitzke S. Management of acquired haemophilia A. *Hamostaseologie.* 2015;35(4):311–8. doi: 10.5482/HAMO-14-11-0064.
- Tiede A., Werwitzke S., Scharf R.E. Laboratory diagnosis of acquired hemophilia A: limitations, consequences, and challenges. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(7):803–11. doi: 10.1055/s-0034-1390004.
- Franchini M., Targher G., Manzato F., Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors in oncohematology: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;66(3):194–9. doi: 10.1016/j.critrevonc.2007.12.004.
- Franchini M., Girelli D., Olivieri O., Bozzini C., Guiotto M., Zardini G., Lippi G., Manzato F., Gandin G. Clinical heterogeneity of acquired hemophilia A: a description of 4 cases. *Haematologica.* 2005;90(3):16. PMID: 15753057.
- Gandini G., Franchini M., Manzato F., Lippi G., Aprili G. A combination of prednisone, high-dose intravenous immunoglobulin and desmopressin in the treatment of acquired hemophilia A with high-titer inhibitor. *Haematologica.* 1999;84(11):1054. PMID: 10553173.
- Baudo F., Collins P., Huth-Kühne A., Lévesque H., Marco P., Nemes L., Pellegrini F., Tengborn L., Knoebl P., EACH2 registry contributors. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood.* 2012;120(1):39–46. doi: 10.1182/blood-2012-02-408930.

Нехирургическое извлечение трудноудаляемого периферически имплантируемого центрального венозного катетера: клиническое наблюдение

М.А. Черкашин, Ф.М. Валиева, С.В. Александров, К.Ф. Бойко, В.А. Романова, В.Р. Бикулов, А.А. Николаев, Н.А. Березина

ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина»; Россия, 194354, Санкт-Петербург, ул. Есенина, 1, корп. 3

Контактные данные: Михаил Александрович Черкашин mc@ldc.ru

Периферически имплантируемые центральные катетеры (PICC – *peripherally inserted central catheters*) представляют собой устройства постоянного венозного доступа, которые широко используются в детской онкологии. После завершения лечебной программы PICC необходимо удалять и в некоторых случаях встречаются технические сложности различного характера, которые принято обозначать как трудноудаляемый, или *hard-to-removal*, или *non-removable*, катетер. В статье представлено описание клинического случая успешного нехирургического извлечения PICC со сформировавшимся фибриновым чулком.

Ключевые слова: периферически имплантируемый центральный венозный катетер, трудное удаление, фибриновый чулок, прикроватный ультразвук

Для цитирования: Черкашин М.А., Валиева Ф.М., Александров С.В., Бойко К.Ф., Романова В.А., Бикулов В.Р., Николаев А.А., Березина Н.А. Нехирургическое извлечение трудноудаляемого периферически имплантируемого центрального венозного катетера: клиническое наблюдение. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(3):93–8.

Информация об авторах

М.А. Черкашин: врач-хирург, заместитель главного врача по медицинской части ООО «ЛДЦ МИБС», e-mail: mc@ldc.ru;

<https://www.orcid.org/0000-0002-5113-9569>

Ф.М. Валиева: врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ООО «ЛДЦ МИБС», e-mail: valieva@ldc.ru;

<https://www.orcid.org/0000-0003-1762-8729>

С.В. Александров: врач-детский хирург отделения детской онкологии ООО «ЛДЦ МИБС», e-mail: alexandrov.s.v@ldc.ru;

<https://www.orcid.org/0000-0002-4429-5723>

К.Ф. Бойко: врач-детский онколог, заведующий отделением детской онкологии ООО «ЛДЦ МИБС», e-mail: boiko@ldc.ru;

<https://www.orcid.org/0000-0003-3293-0061>

В.А. Романова: врач-детский онколог отделения детской онкологии ООО «ЛДЦ МИБС», e-mail: romanova.v.a@ldc.ru;

<https://www.orcid.org/0000-0002-3559-561X>

В.Р. Бикулов: врач-нейрохирург, врач-детский хирург отделения детской онкологии ООО «ЛДЦ МИБС», e-mail: bikulov@ldc.ru;

<https://www.orcid.org/0000-0003-1601-8398>

А.А. Николаев: врач-анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением анестезиологии и реанимации ООО «ЛДЦ МИБС»,

e-mail: nikolaev@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0001-7337-2495>

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

Вклад авторов

М.А. Черкашин: выбор тематики публикации, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, составление резюме, выполнение манипуляций

Ф.М. Валиева, В.Р. Бикулов, А.А. Николаев: ведение пациента, выполнение манипуляций

С.В. Александров: разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы

К.Ф. Бойко: предоставление катamnестических данных пациента, написание текста рукописи

В.А. Романова: ведение пациента, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы

Н.А. Березина: литературное и научное редактирование статьи

Non-surgical remove of hard-to-remove peripherally inserted central venous catheter: case report

M.A. Cherkashin, F.M. Valieva, S.V. Alexandrov, K.F. Boiko, V.A. Romanova, V.R. Bikulov, A.A. Nikolaev, N.A. Berezina

Diagnostic and Treatment Center of International Institution for Biological Systems named after Sergey Berezin; Bldg. 3, 1 Yesenin St., Saint Petersburg, 194354, Russia

A peripherally inserted central catheter (PICC) line allows permanent vascular access and is widely used in pediatric oncology. In patients, who fully completed antitumor treatment, the PICC line should be removed. In some cases, however, the procedure may be complicated and such a catheter is then called a 'hard-to-remove' or a 'non-removable'. This article describes a clinical case of successful non-surgical removal of a PICC line with a developed fibrin sheath.

Key words: peripherally inserted central catheter, complicated removal, fibrin sheath, point of care ultrasound

For citation: Cherkashin M.A., Valieva F.M., Alexandrov S.V., Boiko K.F., Romanova V.A., Bikulov V.R., Nikolaev A.A., Berezina N.A. Non-surgical remove of hard-to-remove peripherally inserted central venous catheter: case report. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):93–8.

Information about the authors

M.A. Cherkashin, Surgeon, Associate Chief Medical Officer at DTC IIBS named after S. Berezin, e-mail: mc@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-5113-9569>

F.M. Valieva: Anesthesiologist Department of Anesthesiology and Intensive care unit at DTC IIBS named after S. Berezin, e-mail: valieva@ldc.ru;

<https://www.orcid.org/0000-0003-1762-8729>

S.V. Alexandrov: Pediatric Surgeon Department of Pediatric Oncology at DTC IIBS named after S. Berezin, e-mail: alexandrov.s.v@ldc.ru;

<https://www.orcid.org/0000-0002-4429-5723>

K.F. Boiko: Pediatric Oncologist, Head of the Department of Pediatric Oncology at DTC IIBS named after S. Berezin, e-mail: boiko@ldc.ru;

<https://www.orcid.org/0000-0003-3293-0061>

V.A. Romanova: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology at DTC IIBS named after S. Berezin, e-mail: romanova.v.a@ldc.ru;

<https://www.orcid.org/0000-0002-3559-561X>

V.R. Bikulov: Neurosurgeon Department of Pediatric Oncology at DTC IIBS named after S. Berezin, e-mail: bikulov@ldc.ru;

<https://www.orcid.org/0000-0003-1601-8398>

A.A. Nikolaev: Anesthesiologist, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive care unit at DTC IIBS named after S. Berezin, e-mail: nikolaev@ldc.ru;

<https://www.orcid.org/0000-0001-7337-2495>

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

Authors' contributions

M.A. Cherkashin: choosing the subject of publication, writing the text of the article, review of publications on the topic of the article, composing a resume, performing manipulations

F.M. Valieva, V.R. Bikulov, A.A. Nikolaev: patient management, performing manipulations

S.V. Alexandrov: article design development, preparation of the list of references

K.F. Boiko: provision of patient's catamnesic data, writing the text of the article

V.A. Romanova: patient management, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references

N.A. Berezina: literary and 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

Периферически имплантируемые центральные катетеры (PICC – peripherally inserted central catheters) представляют собой довольно несложные устройства постоянного венозного доступа, которые широко используются в детской онкологии [1]. Клиническое их применение насчитывает уже более 45 лет, первые подобные изделия эксплуатировались на протяжении 2 мес, однако к настоящему времени общепринятым считается, что их возможно безопасно использовать до 12 мес [1, 2]. Ведущим доступом как у взрослых, так и у детей является основная вена плеча (v. basilica), через которую катетер проводится в верхнюю полую вену до входа в правое предсердие [1]. Наиболее часто встречающимися осложнениями, связанными с данным типом центральных катетеров, являются дисфункции и окклюзии, катетер-ассоциированные инфекции кровотока, флебиты и самостоятельное незапланированное удаление [3–5]. Вместе с тем в литературе описаны и более редкие ситуации, способные приводить к серьезным последствиям. После завершения лечебной программы PICC необходимо удалять и в некоторых случаях встречаются технические сложности различного характера, которые принято в целом обозначать как трудноудаляемый, или hard-to-removal, или non-removable, катетер [4, 6]. Распространенность этого типа осложнений относительно невелика и колеблется от 0,34 до 8,4 % [4, 6–8]. Выделяют несколько причин трудностей при удалении катетера: образование узлов, формирование фибринового чужака, спазм вен, тромбоз с плотной фиксацией катетера к тромботическим массам и стенке сосуда [4, 7–10]. Попытка форсированного удаления в подобных случаях может привести к довольно опасной ситуации – фрагментации (отрыву) катетера и даже его миграции в легочные артерии, что может вызывать клиническую картину легочной

эмболии и требует неотложного эндоваскулярного или открытого вмешательства [11–13]. Именно поэтому крайне важным представляется своевременное распознавание этого типа осложнений и использование методик, обеспечивающих предотвращение фрагментации PICC при его извлечении и профилактику его миграции в камеры сердца и малый круг кровообращения при фрагментации [4, 6].

В данной работе мы хотели бы поделиться клиническим случаем успешного нехирургического извлечения трудноудаляемого PICC у ребенка, завершившего специальное противоопухолевое лечение по поводу медуллобластомы.

Клинический случай

Мальчик, 2007 г. р., болен с возраста 15 лет, когда впервые отметил появление утренней рвоты и шаткой походки. При выполнении компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии головного мозга и спинного мозга с контрастным усилением выявлено объемное новообразование IV желудочка с метастатическим поражением ножки гипофиза, метастатическим поражением оболочек спинного мозга на уровне Th3-C1 с интрамедуллярным компонентом на уровне Th1-Th2, выраженными отечными изменениями на уровне C6-Th2. После удаления новообразования при гистологическом исследовании верифицирована классическая медуллобластома 4-й молекулярной группы без амплификации Muc и Muc-p. Пациент получал специфическое лечение по протоколу HIT-MED-2020, которое включало в себя 2 интенсивных блока полихимиотерапии по схеме SKK, протонную лучевую терапию и 4 курса поддерживающей полихимиотерапии. Перед проведением протонной лучевой терапии в рентгеноперационной выполнена типичная неосложненная имплантация PICC справа через v. basilica под контролем ангиографической установки. При плановом извлечении PICC спустя 8 мес использова-

ния возникли технические сложности — катетер выведен из сосудистого русла на 10 см, дальнейшее выведение затруднено, при тракциях катетер растягивается на 15–20 мм (рис. 1).



Рис. 1. Попытка удаления PICC. Катетер выведен на 10 см и далее не двигается

Fig. 1. An attempt to remove a PICC line. The catheter is withdrawn by 10 cm and does not move further

На рентгеноскопии признаки нарушения целостности катетера, окутывания в магистральных сосудах фибрином или тромботическими массами, образования узлов отсутствуют, конец катетера подвижен при дыхании, расположен в области перехода подмышечной вены в подключичную справа (рис. 2).



Рис. 2. Рентгеноскопия. Кончик катетера обозначен красной стрелкой

Fig. 2. Roentgenoscopic investigation. A red arrow indicates the tip of the catheter

Выполнено ультразвуковое сканирование сосудов плеча и подключичной вены справа: признаки наличия гиперэхогенных структур на катетере в v. basilica на расстоянии 3–4 см от места имплантации (рис. 3).

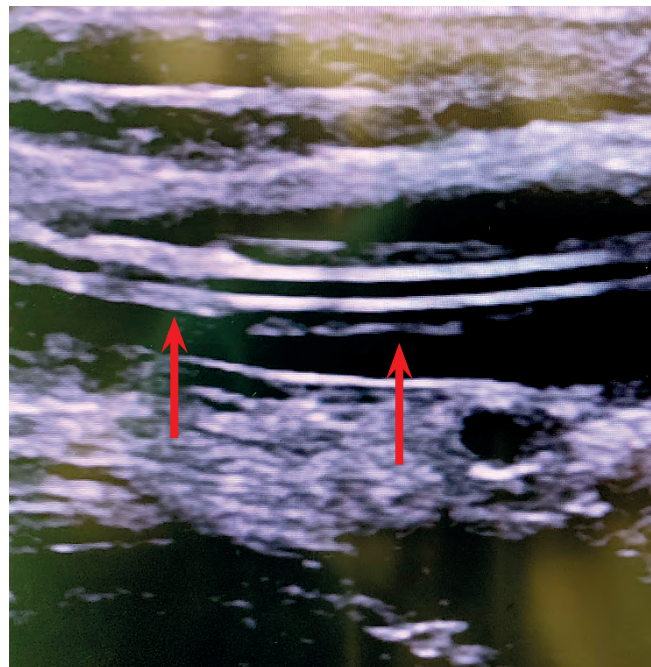


Рис. 3. Ультразвуковое сканирование v. basilica. Наложения фибрина на катетере показаны красными стрелками

Fig. 3. Ultrasound exploration of v. basilica. Red arrows show fibrin deposits on the catheter

Случай расценен как трудноудаляемый PICC вследствие наличия фибринового чулка и ангиоспазма основной вены плеча. Решено выполнить извлечение катетера неинвазивным способом в условиях рентгеноперационной после подготовки пациента. В течение 12 ч на область стояния катетера на плече накладывались теплые компрессы в целях устранения ангиоспазма. На следующий день по результатам контрольной рентгеноскопии и ультразвукового сканирования картина динамики не претерпела. После обработки операционного поля, для обеспечения достаточной жесткости катетера и снижения вероятности его быстрой миграции в случае фрагментации в PICC введен металлический проводник (рис. 4). Для повышения наполненности и расширения основной вены плеча в области хирургической шейки наложен стерильный эластический венозный жгут (помимо этого, в случае фрагментации катетера предполагалось его максимально затянуть, чтобы пережать подмышечную вену и обеспечить фиксацию обломка). Под контролем рентгеноскопии проводник доведен до подмышечной вены (рис. 5).

На случай фрагментации катетера при форсированных тракциях подготовлен набор инструментов и запланирована конверсия — хирургическое выделение v. basilica на протяжении, венесекция, открытое удаление катетера, сосудистый шов. Выкручивающими мягкими движениями катетер выведен наружу на 6 см, визуализирован фибриновый чулок (рис. 6).

Выполнена контрольная рентгеноскопия, по данным которой кончик катетера переместился дистально, целостность не нарушена (рис. 7).

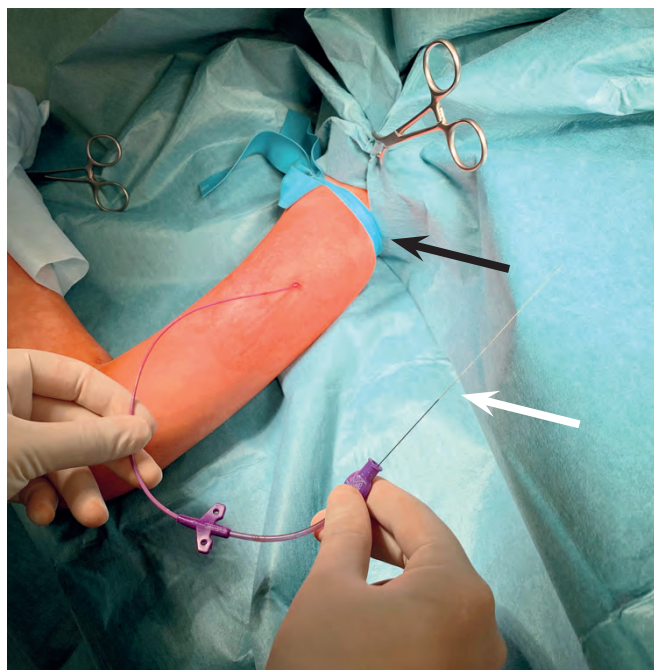


Рис. 4. Проводник введен в PICC, на плечо наложен венозный жгут. Проводник обозначен белой стрелкой, жгут — черной

Fig. 4. The conductor is inserted into the PICC line, a venous tourniquet is applied to the shoulder. A white arrow indicates the conductor, a black arrow indicates the harness

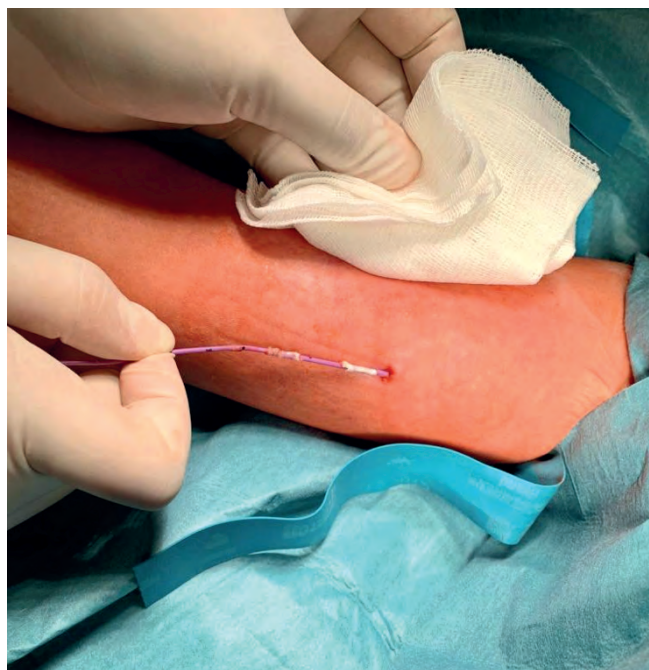


Рис. 6. Катетер частично выведен из венозного русла. Вокруг катетера определяются массивные наложения фибрина

Fig. 6. The catheter is partially removed from the vein. Massive fibrin deposits are can be seen around the catheter

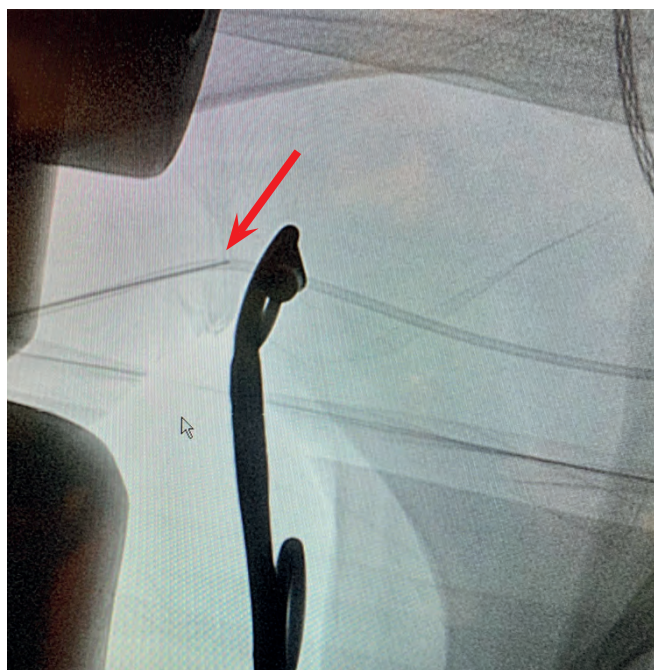


Рис. 5. Проводник в катетере заведен до подмышечной вены. Проводник внутри катетера обозначен красной стрелкой

Fig. 5. The conductor in the catheter is inserted into the axillary vein. A red arrow indicates the conductor inside the catheter

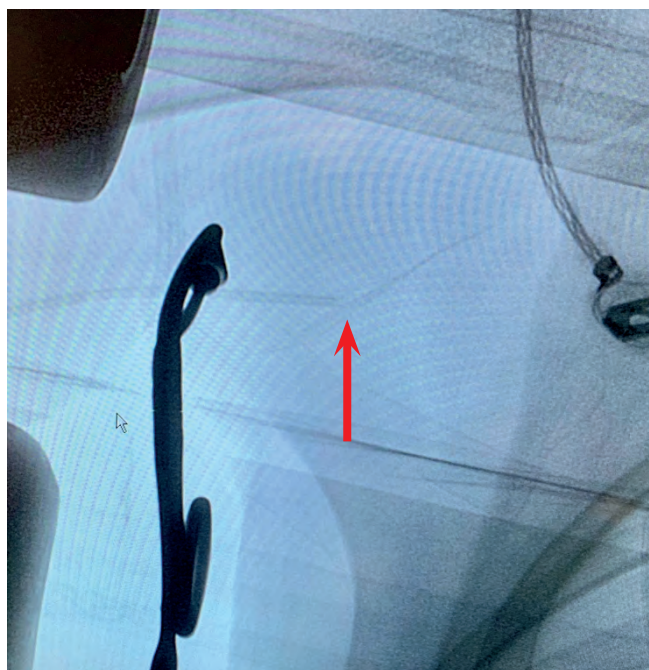


Рис. 7. Кончик катетера (обозначен красной стрелкой) переместился дистальнее, его целостность не нарушена

Fig. 7. The tip of the catheter (indicated by a red arrow) has moved distally, its integrity is not violated

Катетер полностью удален (рис. 8), на контрольном снимке внутрисосудистых артефактов не определяется. На область имплантации катетера наложены сте-

рильная наклейка и давящая повязка. При динамическом наблюдении данных за гематому плеча нет, пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

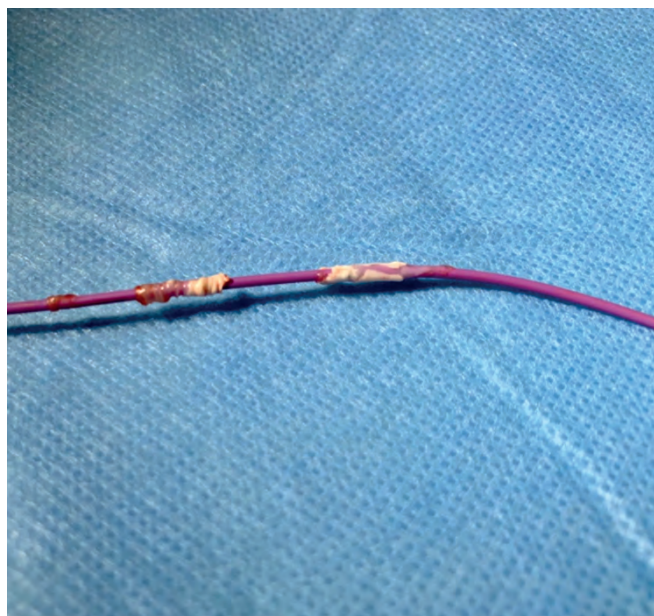


Рис. 8. Удаленный катетер с выраженным фибриновым чулком

Fig. 8. A removed PICC line with a developed fibrin sheath on it

Обсуждение

Плановое удаление PICC чаще всего выполняется средним медицинским персоналом в условиях перевязочной и не представляет серьезных проблем. Однако крайне важно, чтобы при любых затруднениях процесс был остановлен и начат поиск причин, не позволяющих извлечь катетер, поскольку форсированные тракции способны привести к его фрагментации, которая чревата миграцией обломка в сосудистое русло, что может приводить к таким жизнеугрожающим состояниям, как желудочковая тахикардия, эмболизация инородным телом, перфорация камер сердца [14, 15]. Важную роль в диагностическом алгоритме в подобных ситуациях занимает ультразвуковое исследование в формате POCUS — point of care ultrasound [12]. Быстрая визуализация с помощью линейного датчика v. basilica, подмышечной и подключичной вен позволяет оценить сам катетер, положение его дистального конца, наличие узлов, фибринового чулка

или тромботических масс вокруг него, вовремя распознать миграцию фрагмента и локализовать его [12]. Как правило, при фрагментации катетера его обломки удаляют открытым хирургическим путем или эндоваскулярно [12, 13, 16]. Наиболее оптимальным все же представляется избегать инвазивных вмешательств и пытаться удалять PICC нехирургически, с помощью подготовки пациента различными консервативными методами. Процесс может оказаться весьма длительным и требует терпения и упорства. Так, Wall et al. в 1995 г. описали 8 подобных случаев, причем медленное «вытягивание» занимало в среднем около 1 ч, а у одного из пациентов вся процедура (ежедневные попытки удаления, перемежающиеся наложениями теплых компрессов) заняла 6 сут [7]. Группа авторов из Великобритании в 2001 г. также описала 8 подобных случаев [17]. У 6 пациентов нехирургическое удаление занимало от 15 мин до 72 ч, в 2 наблюдениях потребовалось открытое вмешательство [17]. Вместе с тем необходимо быть готовым к неэффективности подобных мероприятий и своевременно принять решение о хирургическом удалении. Так, по данным систематического обзора Serrano et al., неинвазивные техники оказались эффективны лишь в 44,4 % случаев [18].

Заключение

Трудности при удалении PICC являются довольно редкой клинической ситуацией, которая требует максимально разностороннего подхода и использования методов медицинской визуализации. Крайне желательно добиться нехирургического извлечения устройства с сохранением его целостности. Поскольку ведущей причиной невозможности извлечь PICC является ангиоспазм, пациенту требуется дополнительная подготовка. Предотвращение фрагментации и миграции катетера является крайне важной задачей и достигается введением проводника и наложением жгута. Все мероприятия необходимо выполнять в условиях операционной, с постоянной медицинской визуализацией и готовностью перейти на открытое хирургическое вмешательство.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Borretta L., MacDonald T., Digout C., Smith N., Fernandez C.V., Kulkarni K. Peripherally inserted central catheters in pediatric oncology patients: A 15-Year Population-based Review From Maritimes, Canada. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(1):e55–60. doi: 10.1097/MPH.0000000000000882.
- Hoshal V.L. Jr. Total intravenous nutrition with peripherally inserted silicone elastomer central venous catheters. *Arch Surg.* 1975;110(5):644–6. doi: 10.1001/archsurg.1975.01360110190032.
- Chopra V., Anand S., Hickner A., Buist M., Rogers M.A., Saint S., Flanders S.A. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013;382(9889):311–25. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60592-9.
- Chen Q., Hu Y.L., Su S.Y., Huang X., Li Y.X. “AFGP” bundles for an extremely preterm infant who underwent difficult removal of a peripherally inserted central catheter: A case report. *World J Clin Cases.* 2021;9(17):4253–61. doi: 10.12998/wjcc.v9.i17.4253.
- Бицадзе В.О., Бредихин Р.А., Булатов В.Л., Головина В.И., Дженина О.В., Золотухин И.А., Илюхин Е.А., Калинин Р.Е., Каторкин С.Е., Кириенко А.И., Крылов А.Ю., Лобастов К.В., Макацария А.Д., Мжаванадзе Н.Д., Порембская О.Я., Прядко С.И., Селиверстов Е.И., Сенькин И.Н., Сорока В.В., Стойко Ю.М., Сучков И.А., Счастливцев И.В., Черкашин М.А. Флебит и тромбоз поверхностных сосудов. *Флебология.* 2021;15(3):211–44. doi: 10.17116/lebo202115031211. [Bitsadze V.O., Bredikhin R.A., Bulatov V.L., Golovina V.I., Dzenina O.V., Zolotukhin I.A., Ilyukhin E.A., Kalinin R.E., Katorkin S.E., Kirienko A.I., Krylov A.Yu., Lobastov K.V., Makatsaria A.D., Mzhavanadze N.D., Porembskaya O.Ya., Priadko S.I., Seliverstov E.I., Sonkin I.N., Soroka V.V., Stoyko Yu.M., Suchkov I.A., Schastlivtsev I.V., Cherkashin M.A. Superficial phlebitis and thrombophlebitis. *Flebologiya = Phlebology.* 2021;15(3):211–44. (In Russ.)].
- Krein S.L., Saint S., Trautner B.W., Kuhn L., Colozzi J., Ratz D., Lescinskas E., Chopra V. Patient-reported complications related to peripherally inserted central catheters: a multicentre prospective cohort study. *BMJ Qual Saf.* 2019;28:574–81. doi: 10.1136/bmjqs-2018-008726.
- Wall J.L., Kierstead V.L. Peripherally inserted central catheters: resistance to removal: a rare complication. *J Intraven Nurs.* 1995;18(5):251–4. PMID: 7562224.
- Ruikka J.L., Acun C., Karnati S. Entrapped peripherally inserted central catheter due to fibrin sheath in a neonate with noninvasive extraction and review of literature. *J Neonatal Perinatal Med.* 2022;15(2):383–6. doi: 10.3233/NPM-210830.
- Roy G.B., Cheriyan A.A., Rymbai M.L. How is that? Knotting of a peripherally inserted central venous catheter. *Indian J Anaesth.* 2010;54(3):272–4. doi: 10.4103/0019-5049.65367.
- Zhou L., Muthucumaru M., Tan K., Lau K. Transjugular retrieval of a knotted peripherally inserted central venous catheter (Epicutaneo-Cava catheter) in a neonate. *BJR Case Rep.* 2016;2(3):20150327. doi: 10.1259/bjrcr.20150327.
- Chow L.M., Friedman J.N., Macarthur C., Restrepo R., Temple M., Chait P.G., Connolly B. Peripherally inserted central catheter (PICC) fracture and embolization in the pediatric population. *J Pediatr.* 2003;142(2):141–4. doi: 10.1067/mpd.2003.67.
- Mohanty C.R., Ahmad S.R., Elyat A., Bellapukonda S., Panigrahi S.K. Point-of-care ultrasonography: a boon for early localization and retrieval of broken fragment of external jugular venous catheter. *Korean J Anesthesiol.* 2020;73(1):77–8. doi: 10.4097/kja.19285.
- Комиссаров М.И., Комиссаров И.А., Алешин И.Ю. Рентгенэндоваскулярная диагностика и удаление посткатетеризационных инородных тел сердечно-сосудистой системы у детей. *REJR.* 2020;10(4):131–8. doi: 10.21569/2222-7415-2020-10-4-131-138. [Komissarov M.I., Komissarov I.A., Aleshin I.U. Endovascular diagnostics and retrieval of postcatheteric foreign bodies of cardiovascular system in children. *REJR.* 2020;10(4):131–8. (In Russ.)].
- Li H., Jen S., Keshavamurthy J.H., Bowers G.H., Vo H.A., Rotem E. Imaging evaluation of catheter integrity prevent potentially fatal complication of pinch-off syndrome: illustration of two cases. *Quant Imaging Med Surg.* 2017;7(3):369–72. doi: 10.21037/qims.2017.05.01.
- Biswas S., McNerney P. Ventricular tachycardia from a central line fracture fragment embolus: a rare complication of a commonly used procedure – a case report and review of the relevant literature. *Case Rep Crit Care.* 2015;2015:265326. doi: 10.1155/2015/265326.
- Teragawa H., Sueda T., Fujii Y., Takemoto H., Toyota Y., Nomura S., Nakagawa K. Endovascular technique using a snare and suture for retrieving a migrated peripherally inserted central catheter in the left pulmonary artery. *World J Cardiol.* 2013;5(9):369–72. doi: 10.4330/wjc.v5.i9.369.
- Miall L.S., Das A., Brownlee K.G., Conway S.P. Peripherally inserted central catheters in children with cystic fibrosis. Eight cases of difficult removal. *J Infus Nurs.* 2001;24(5):297–300. doi: 10.1097/00129804-200109000-00003.
- Serrano M., García-Alix A., López J.C., Pérez J., Quero J. Retained central venous lines in the newborn: report of one case and systematic review of the literature. *Neonatal Netw.* 2007;26(2):105–10. doi: 10.1891/0730-0832.26.2.105.
- Sharpe E., Roig J. A novel technique for difficult removal of a neonatal peripherally inserted central catheter (PICC). *J Perinatol.* 2012;32:70–1. doi: 10.1038/jp.2011.57.
- Van Mechelen K., Mahieu L. A new technique for difficult removal of a peripherally inserted central venous catheter (PICC) in a neonate. *Eur J Pediatr.* 2021;180(3):973–6. doi: 10.1007/s00431-020-03797-z.
- Yau S., Narendra D. An uncommon complication of a common procedure. *Chest.* 2016;150(4):251A. doi: 10.1016/j.chest.2016.08.264.

Статья поступила в редакцию: 22.07.2022. Принята в печать: 23.08.2022.

Article was received by the editorial staff: 22.07.2022. Accepted for publication: 23.08.2022.

Клинический случай длительного персистирования SARS-CoV-2 у младенца с врожденным острым миелоидным лейкозом

Д.О. Иванов¹, Г.В. Кондратьев¹, М.Е. Мельников¹, С.Л. Баннова¹, С.А. Кулева^{1,2}, Ю.В. Петренко¹, В.Н. Тимченко¹, В.А. Резник¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контактные данные: Глеб Валентинович Кондратьев spbgvk@mail.ru

По имеющимся данным, дети менее подвержены развитию тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и чаще переносят данную инфекцию в бессимптомной и легкой форме. Сообщается о повышенном риске развития тяжелых состояний у детей первого года жизни, в то же время, согласно литературным данным, течение инфекции у детей, получающих противоопухолевую и иммуносупрессивную терапию, протекает легче по сравнению с детьми с другими сопутствующими патологиями. В данной работе представлен уникальный клинический случай и литературный обзор сочетанной патологии COVID-19-пневмонии с крайне редкой формой врожденного острого миелоидного лейкоза у младенца, в котором представлено описание длительного персистирования инфекции, динамики изменения клинических показателей и состояния ребенка на фоне лейкоза, результаты исследования костного мозга, а также опыт применения донорской плазмы с антителами к SARS-CoV-2.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, новая коронавирусная инфекция, пневмония, острый миелоидный лейкоз, врожденный лейкоз, реконвалесцентная плазма

Для цитирования: Иванов Д.О., Кондратьев Г.В., Мельников М.Е., Баннова С.Л., Кулева С.А., Петренко Ю.В., Тимченко В.Н., Резник В.А. Клинический случай длительного персистирования SARS-CoV-2 у младенца с врожденным острым миелоидным лейкозом. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(3):99–106.

Информация об авторах

Д.О. Иванов: д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный внештатный специалист-неонатолог Минздрава России, ректор СПбГПМУ, e-mail: doivanov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>, SPIN-код: 4437-9626

Г.В. Кондратьев: ассистент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, врач-детский онколог, e-mail: spbgvk@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1462-6907>, SPIN-код: 9092-3185

М.Е. Мельников: студент 5-го курса педиатрического факультета, лаборант кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, e-mail: melmakse@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4744-0882>

С.Л. Баннова: к.м.н., доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича СПбГПМУ, e-mail: detinfection@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1351-1910>, SPIN-код: 9654-9386

С.А. Кулева: д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4380

Ю.В. Петренко: к.м.н., проректор по национальным проектам и лечебной работе СПбГПМУ, e-mail: alez1964@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8623-4574>, SPIN-код: 1644-1394

В.Н. Тимченко: д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича СПбГПМУ, e-mail: timchenko220853@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4068-1731>, SPIN-код: 8594-0751

В.А. Резник: к.м.н., главный врач клиники СПбГПМУ, e-mail: klinika.spb@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2776-6239>, SPIN-код: 9761-6624

Вклад авторов

Д.О. Иванов, Г.В. Кондратьев, М.Е. Мельников: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

С.Л. Баннова: сбор данных, анализ научного материала и полученных данных

С.А. Кулева, В.Н. Тимченко: анализ научного материала и полученных данных, научное редактирование статьи

Ю.В. Петренко, В.А. Резник: сбор и анализ полученных данных

Clinical case of long-term persistence of SARS-CoV-2 in infant with congenital acute myeloid leukemia

D.O. Ivanov¹, G.V. Kondratiev¹, M.E. Melnikov¹, S.L. Bannova¹, S.A. Kuleva^{1,2}, Yu.V. Petrenko¹, V.N. Timchenko¹, V.A. Reznik¹

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., S.-Petersburg, 194100, Russia;

²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, S.-Petersburg, 197758, Russia

According to the available data, children are less susceptible for developing a severe course of COVID-19 and commonly have mild or asymptomatic course of infection. It is reported about an increased risk of having more severe course in infants, at the same time, according to the literature data, the course in children receiving antineoplastic and immunosuppressive therapy is milder in comparison with other concomitant pathologies. This article presents the unique clinical case and the literature review of combined COVID-19-pneumonia and

extremely rare congenital myeloid leukemia in the infant with the description of long-term infection persistence, changes in clinical data in dynamics, bone marrow test results and the experience of using donor plasma with antibodies to SARS-CoV-2.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, novel coronavirus infection, pneumonia, acute myeloid leukemia, congenital leukemia, convalescent plasma

For citation: Ivanov D.O., Kondratiev G.V., Melnikov M.E., Bannova S.L., Kuleva S.A., Petrenko Yu.V., Timchenko V.N., Reznik V.A. Clinical case of long-term persistence of SARS-CoV-2 in infant with congenital acute myeloid leukemia. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):99–106.

Information about the authors

D.O. Ivanov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Freelance Specialist Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, Rector of St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: doivanov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>, SPIN-code: 4437-9626

G.V. Kondratiev: Assistant Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy, Pediatric Oncologist at St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, e-mail: spbgvk@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1462-6907>, SPIN-code: 9092-3185

M.E. Melnikov: 5th year Student of Pediatrics Faculty, Laboratory Assistant Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy at St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, e-mail: melmakse@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4744-0882>

S.L. Bannova: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor Department of Infectious Diseases in Children named after professor M.G. Danilevich at St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, e-mail: detinfection@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1351-1910>, SPIN-code: 9654-9386

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

Yu.V. Petrenko: Cand. of Sci. (Med.), Vice-Rector for National Projects and Clinical Work at St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, e-mail: alez1964@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-86234574>, SPIN-code: 1644-1394

V.N. Timchenko: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases in Children named after professor M.G. Danilevich at St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, e-mail: timchenko220853@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4068-1731>, SPIN-code: 8594-0751

V.A. Reznik: Cand. of Sci. (Med.), Chief Physician of the Clinic at St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, e-mail: klinika.spb@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2776-6239>, SPIN-code: 9761-6624

Authors' contributions

D.O. Ivanov, G.V. Kondratiev, M.E. Melnikov: article design development, data collection, analysis of scientific material, analysis of the received data, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume

S.L. Bannova: data collection, analysis of scientific material, analysis of the received data

S.A. Kuleva, V.N. Timchenko: analysis of scientific material, analysis of the received data, scientific edition of the article

Yu.V. Petrenko, V.A. Reznik: data collection, analysis of the received data

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

Новая коронавирусная инфекция, вызванная β -коронавирусом SARS-CoV-2, у взрослого населения характеризуется тяжелым течением и высоким риском развития неспецифического острого респираторного дистресс-синдрома с поражением различных органов и систем организма. У детей частота развития значительно отличается от взрослых. Течение COVID-19 у детей может значительно ухудшаться при наличии тяжелой фоновой патологии и характеризоваться вариативностью клинических проявлений [1–3].

Клинический случай

Девочка А., от 2-й беременности, вторых родов. Обе беременности и роды протекали без особенностей. Первый ребенок (сиблинг) здоров. На 4-й день жизни у девочки в клиническом анализе крови выявлен лейкоцитоз $105 \times 10^9/\text{л}$. Динамически наблюдалась по месту жительства. На 9-й день жизни выполнены аспирационная биопсия костного мозга (КМ): количество бластов в миелограмме составляло 43 %, в клиническом анализе крови – 70 %, гемоглобин – 134 г/л, лейкоциты – $256 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $138 \times 10^9/\text{л}$. При первичном осмотре отмечены геморрагический диатез и спленомегалия. Сведения о признаках поражения центральной нервной системы и состоянии периферических лим-

фатических узлов отсутствовали. По совокупности данных миелограммы, иммунофенотипирования (ИФТ), цитогенетического и молекулярно-генетического исследований установлен диагноз врожденного острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), FAB М4-вариант, 46,XX с t(2;11) и реаранжировкой гена MLL, высокая группа риска. Ребенку начата индукционная химиотерапия (ХТ) митоксантроном и этопозидом в течение 2 дней (в связи с гиперлейкоцитозом инициально терапия проводилась без цитарабина). На 18-й день жизни начата полихимиотерапия (ПХТ) по протоколу AML-MRD 2018, ребенок получал цитарабин, митоксантрон и этопозид.

Далее пациентка переведена в клинику НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. При поступлении в области вакцинации БЦЖ отмечалась синюшность кожи, а в области левого локтевого сустава – гиперемированное пятно; изменения расценены как течение БЦЖита на фоне вторичного иммунодефицита. Девочка получала комбинированную антибактериальную терапию меропенемом, линезолидом и изониазидом. Клеточность в миелограмме составила $22 \times 10^9/\text{л}$, уровень бластов – 16 %, при ИФТ 5,5 % бластов имели aberrantный иммунофенотип; отмечалась тенденция к восстановлению гематологических показателей.

По данным миелограммы на 42-й день жизни количество бластов составляло 12,2 %, при ИФТ 0,045 % клеток имели aberrантный фенотип. Цитогенетическое исследование выявило нормальный женский кариотип, MLL-реаранжировки не обнаружено. Учитывая развитие БЦЖита, дальнейшее проведение ХТ было сопряжено с высокими рисками генерализации инфекционного процесса, продолжена антибактериальная терапия. По данным миелограммы на 72-й день жизни КМ богат клеточным материалом, бласты составили 6,6 %. Проведена люмбальная пункция: в ликворе цитоз составил 3/3, белок — 660 мг/л. В связи с разрешением БЦЖита проведена ХТ по схеме haM (цитарабин и митоксантрон в высоких дозах), которую девочка перенесла без значимой токсичности, при этом отмечалась тенденция к восстановлению гемопоэза. Больной выполнены костномозговая и люмбальная пункции с интратекальным введением цитарабина, которые перенесены удовлетворительно. В возрасте 3 месяцев девочка повторно госпитализирована, начат блок AI (цитарабин, идарубицин) по протоколу AML-MRD 2018. Лечение ребенок перенесло удовлетворительно.

При плановом обследовании в возрасте 4 месяцев у девочки получен положительный результат на SARS-CoV-2, диагностирована новая коронавирусная инфекция. Ребенок госпитализирован в специализированное отделение для лечения детей с новой коронавирусной инфекцией ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. День поступления в инфекционное отделение являлся днем 8 получения ПХТ. При осмотре больной: кожа бледно-серого цвета, геморрагические элементы

отсутствуют, область рубца от БЦЖ не гиперемирована, видимые слизистые оболочки розовые, увеличенные лимфатические узлы не пальпируются. Сатурация кислорода (SpO_2) в крови ребенка составляла 100 % без поддержки кислородом, пульс 142 удара в минуту, частота дыхательных движений — 28 в минуту. При пальпации живот мягкий, безболезненный, печень выступает из-под края правой реберной дуги на 1,5 см, селезенка — на 0,5 см. По эпидемиологическим причинам ребенок поступил в клинику без сопровождения матери, в связи с чем был переведен на искусственное вскармливание, при котором с течением времени отмечалась потеря в весе. Дизурия отсутствовала, стул без изменений. Состояние девочки расценено как тяжелое. Ребенок получал антибактериальную и сопроводительную терапию. Отмечалась депрессия костномозгового кроветворения, высокий риск развития фебрильной нейтропении. По данным клинического анализа крови лейкоциты составляли $2,01 \times 10^9$ /л, эритроциты — $3,2 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 93 г/л, гематокрит — 0,29, тромбоциты — 109×10^9 /л. По данным биохимического анализа крови С-реактивный белок (СРБ) — 0,5 мг/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 450 Ед/л, ферритин — 1148,20 мкг/л. Данные коагулограммы, клинического анализа крови и других биохимических показателей в динамике представлены в табл. 1–4.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) легких идентифицирована двусторонняя пневмония (отек в базальных отделах и мелкие конусы консолидации) общей площадью до 25 %; патологии органов брюшной полости и мочевыделительной системы не выявлено.

Таблица 1. Некоторые показатели клинического анализа крови в динамике

Table 1. Some clinical blood test counts in dynamics

Показатель Indicator		Значения в дни нахождения в клинике СПбГПМУ Indicator value on the day of clinic stay								
		1-й день Day 1	7-й день Day 7	13-й день Day 13	25-й день Day 25	27-й день Day 27	32-й день Day 32	36-й день Day 36	41-й день Day 41	43-й день Day 43
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л Leukocytes, × 10 ⁹ /l		1,8	0,5	4,1	1,8	10,2	8,6	8,4	11,3	9,0
Эритроциты, × 10 ¹² /л Erythrocytes, × 10 ¹² /l		3,31	3,21	2,46	4,67	4,52	4,03	3,10	3,45	2,38
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l		96	93	71	126	122	108	91	94	71
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л Platelets, × 10 ⁹ /l		73	127	50	225	80	295	417	703	493
Нейтрофилы Neutrophils	%	54,9	24,3	39,5	59,1	57,2	47,4	61,8	59,5	62,6
	× 10 ⁹ /л	1,0	0,1	1,6	1,1	5,8	4,1	5,2	6,7	6,2
Лимфоциты Lymphocytes	%	37,4	68,4	22,7	38,4	26,8	21,2	18,6	29,8	19,1
	× 10 ⁹ /л	0,7	0,3	0,9	0,7	2,7	1,8	1,6	3,4	1,9
Моноциты Monocytes	%	4,7	2,6	37,4	2,5	16,0	29,1	13,1	10,7	11,9
	× 10 ⁹ /л	0,1	0,0	1,5	0,0	1,6	2,5	1,1	1,2	1,20
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ), мм/ч Erythrocyte sedimentation rate, mm/h		2	2	2	—	—	19	20	—	18

Таблица 2. Некоторые показатели коагулограммы в динамике

Table 2. Some coagulogram counts in dynamics

Показатель Indicator	Референсные значения Reference values	Значения в дни нахождения в клинике СПбГПМУ Indicator value on the day of clinic stay							
		5-й день Day 5	10-й день Day 10	18-й день Day 18	22-й день Day 22	32-й день Day 32	35-й день Day 35	39-й день Day 39	43-й день Day 43
D-димер, нг/мл D-dimer, ng/ml	266–668	146	217	138	289	714	331	372	654
Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АПТВ), с Activated partial thromboplastin time, sec	25,1–36,5	46,2	142,9	42,5	—	34,3	34,0	35,2	50,6
Фибриноген (по Клауссу), г/л Fibrinogen, g/l	1,80–3,00	1,51	2,49	1,51	2,49	4,49	3,91	4,40	5,39
Протромбиновое время, с Prothrombin time, sec	9,4–12,5	11,9	12,6	12,4	10,4	10,5	12,2	13,5	22,7
Международное нормализованное отношение (МНО) International normalized ratio	0,90–1,10	1,0	1,1	1,1	0,9	0,9	1,1	1,1	2,0

Таблица 3. Некоторые показатели биохимического анализа крови в динамике

Table 3. Some blood chemistry counts in dynamics

Показатель Indicator	Референсные значения Reference values	Значения в дни нахождения в клинике СПбГПМУ Indicator value on the day of clinic stay							
		2-й день Day 2	8-й день Day 8	13-й день Day 13	22-й день Day 22	32-й день Day 32	36-й день Day 36	39-й день Day 39	43-й день Day 43
ЛДГ, Ед/л Lactate dehydrogenase, u/l	125–220	450	315	259	371	392	332	274	278
Ферритин, мкг/л Ferritin, mcg/l	50,0–200,0	1148,2	990,9	749,5	911,6	1046,1	1061,9	909,3	1968,9
СРБ, мг/л C-reactive protein, mg/l	0,00–5,80	0,5	9,1	2,6	8,3	24,0	18,5	18,0	43,4

Таблица 4. Показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и креатинина в динамике

Table 4. Alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatinine values in dynamics

Показатель Indicator	Референсные значения Reference values	Значения в дни нахождения в клинике СПбГПМУ Indicator value on the day of clinic stay							
		5-й день Day 5	7-й день Day 7	19-й день Day 19	22-й день Day 22	32-й день Day 32	35-й день Day 35	39-й день Day 39	43-й день Day 43
АЛТ, Ед/л Alanine aminotransferase, u/l	0–55	34	40	61	43	20	18	13	15
АСТ, Ед/л Aspartate aminotransferase, u/l	5–34	30	43	47	33	40	35	27	29
Креатинин, ммоль/л Creatinine, mmol/l	0,018–0,035	0,036	0,041	0,042	0,042	0,038	0,032	0,032	0,035

В течение последующих дней отмечалась прогрессирующая депрессия костномозгового кроветворения. По данным УЗИ легких в динамике, ухудшения не наблюдалось. Учитывая эти факты и высокий риск развития фебрильной нейтропении, больной введен колониестимулирующий фактор (филграстим). В связи с тромбоцитопенией проведена трансфузия тромбоцитарной массы. В дальнейшем с учетом наличия у матери IgG к SARS-CoV-2 было решено возобновить грудное вскармливание с докармливанием специализированной молочной смесью и последующим переходом на полное грудное вскармливание. В результате достигнута прибавка в весе ребенка. Кроме того, выполнен анализ на 25-гидроксид-витамин D, содержание которого составило 9 нг/мл (референсные значения 25–80 нг/мл). В связи с этим ребенок получал витамин D в дозе 1000 ЕД ежедневно. На 8-й день госпи-

тализации (16-й день ПХТ) проведена телемедицинская консультация со специалистами из ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, согласована схема лечения пациента. В последующем отмечалось постепенное восстановление ростков кроветворения, однако, учитывая снижение уровня гемоглобина до 71 г/л, проведена гемотрансфузия эритроцитарной массы. Длительные эпизоды постцитостатической цитопении, персистирование возбудителя COVID-19 и высокий риск развития септических осложнений явились показанием для заместительной инфузии внутривенных иммуноглобулинов человека. На 19-й день госпитализации (27-й день ПХТ) выполнена аспирационная биопсия КМ; выявлено 12 % бластов. По данным ИФТ-исследования КМ картина представлена лимфоцитами (5,6 %), моноцитами (11,2 %) и гранулоцитами (73,8 %), в популяции

миелобластов $CD34^+/CD13^+/CD33^+/CD117^+$ (1,12 % ядросодержащих клеток) выявлен кластер клеток (36,2 %), иммунофенотипический профиль которых не соответствовал нормальным регенерирующим элементам (0,41 % ядросодержащих клеток). По данным ИФТ-исследования периферической крови относительное содержание лимфоцитов составило 12,3 %, отмечено повышение $CD4^+$ (80,9%), $CD3^+$ (93,7%) клеток, снижение $CD19^+$ (0,1%), $CD8^+$ (12,7%) и $CD56^+/CD16^+$ (6,2%) клеток. Значение минимальной остаточной болезни по данным ИФТ составило 0,4 %. Результаты данных исследований на тот момент интерпретированы как развитие рецидива и химиорезистентности злокачественного процесса. Вечером 26-го дня госпитализации в инфекционный стационар (34-й день ПХТ) у ребенка началась гипертермия до 40 °C с медленным снижением температуры тела при введении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Уровень СРБ составлял 101,4 мг/л. Также выполнен прокальцитонин тест, результат которого отрицательный ($< 0,5$ нг/мл). На следующий день в анализе крови отмечен выраженный лейкоцитоз на фоне тромбоцитопении, что на тот момент указывало на возможность прогрессирования лейкоза и выход бластных клеток в периферическую кровь. Повторный консилиум НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой и ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России рекомендовал проведение терапии плазмой крови с антителами к SARS-CoV-2 в связи с персистенцией вируса (подтверждалось полимеразной цепной реакцией (ПЦР)) и прогрессированием ОМЛ по жизненным показаниям. На 30-й день госпитализации проведена трансфузия свежзамороженной плазмы с антителами к SARS-CoV-2 в расчетной дозе 10 мл/кг массы тела. Гемотрансфузию ребенок перенес удовлетворительно. В дальнейшем неоднократно фиксировались эпизоды фебрильных лихорадок до 38,9 °C на фоне вторичного иммунодефицита, обусловленного предполагаемой рефрактерностью к терапии ОМЛ. На фоне проведения ПХТ, длительного персистирования SARS-CoV-2 и бактериальных высевов *Klebsiella pneumoniae* из крови проведена компьютерная томография (КТ) легких, при которой отмечено появление в S6-сегменте слева единичного очага по типу матового стекла, который в дальнейшем было решено трактовать как участок гиповентиляции, данных за наличие лимфаденопатии не получено. На 35-й день нахождения в клинике СПбГПМУ (43-й день ПХТ) проведена трансфузия свежзамороженной плазмы с антителами к SARS-CoV-2 из расчета 10 мл/кг массы тела. На 40-й и 42-й дни госпитализации проведены повторные трансфузии плазмы крови с антителами к SARS-CoV-2 в прежнем объеме. На 42-й день (50-й день ПХТ) у пациентки вновь выявлен подъем температуры тела до 38,0 °C, купируемый НПВП. В связи с нарастающими изменениями в гемограмме (лейкоцитоз — $11,3 \times 10^9$ /л, тромбоцитоз — 703×10^9 /л) и повышением уровня СРБ до 18 мг/л ребенку выполнены повторная аспирационная биопсия КМ, КТ легких и органов брюшной полости. По данным миелограммы

диагностировано снижение клеточности, при этом превышения числа бластных клеток не выявлено, миелограмма компенсирована, что могло свидетельствовать о том, что предыдущие изменения КМ являлись не рецидивом, а его необычной реакцией на длительно персистирующую новую коронавирусную инфекцию. Следует отметить, что обе миелограммы и ИФТ выполнялись в одной и той же лаборатории. По данным КТ отмечено появление новых участков инфильтративных изменений в верхней доле левого легкого (S1-S2), а в S6-сегменте — увеличение в размерах ранее выявленного очага гиповентиляции. При исследовании биоматериала из зева и носа на определение РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР на 41-й и 43-й дни госпитализации из разных лабораторий получены отрицательные результаты, в связи с чем в возрасте 5 месяцев ребенок переведен в клинику НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой для продолжения специфической противоопухолевой терапии. При выписке в анализе крови лейкоциты составляли $9,0 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 493×10^9 /л, уровень гемоглобина — 71 г/л. Температура тела не превышала 37,8 °C. SpO_2 в крови ребенка составляла 99–100 % без поддержки кислородом. Кормление проводилось грудным молоком с хорошими прибавками в весе. С 1-го по 32-й дни лечения ребенок получал витамин D в количестве 1000 ЕД, после 33-го дня — в дозировке 1500 ЕД ежедневно, на протяжении лечения выполнялись анализы на 25-гидроксид-витамин D, его содержание увеличивалось до 56 нг/мл. Рефлексы соответствовали возрасту. За весь период лечения в клинике СПбГПМУ ребенок получал соответствующую состоянию антибактериальную и сопроводительную терапию. Далее мы представляем результаты клинических и биохимических показателей крови в динамике.

По данным клинических анализов крови в начале лечения ребенок находился в состоянии лейко- и тромбоцитопении, в последующем отмечено повышение показателей. На 25-й день зафиксирован эпизод повторного снижения числа лейкоцитов на фоне нормализации тромбоцитов и через 2 дня — эпизод значительного повышения лейкоцитов с тромбоцитопенией. В дальнейшем отмечалось стабильное повышение числа лейкоцитов и тромбоцитов с максимальным значением на 41-й день госпитализации. На протяжении всего периода госпитализации у девочки наблюдалась анемия с некоторой нормализацией уровня гемоглобина в середине лечения с последующим его снижением. СОЭ была нормальной, однако к концу лечения в клинике СПбГПМУ отмечалось ее повышение до верхней границы нормы (см. табл. 1).

В коагулограмме в динамике отмечалось повышение содержания D-димера выше нормы на 32-й день и повышение его до верхней границы нормы на 43-й день лечения; наблюдалось периодическое повышение АПТВ с 5-го по 18-й дни с пиком на 10-й и 43-й дни. Повышение содержания фибриногена выявлено к концу лечения с 32-го по 43-й день госпитализации. Максимальное протромбиновое время отмечалось на 10-й и 43-й дни лечения. Показатель МНО был увеличен на 43-й день госпитализации (см. табл. 2).

Со стороны биохимических параметров крови в динамике у ребенка отмечалось значительное повышение содержания ЛДГ с пиком на 2-й день и легким снижением к концу лечения и ферритина с пиковым значением на 43-й день госпитализации. Содержание СРБ было выше нормы, начиная с 22-го дня. На 25-й день (в таблице данное значение не указано) уровень СРБ составил 101,4 мг/л, что является максимальным числом за весь период лечения. В последующем к 43-му дню отмечено его повышение (см. табл. 3).

Содержание уровня АЛТ в крови значительно не изменялось, отмечено лишь незначительное превышение нормы на 19-й день; уровень АСТ был выше нормы на 7, 19, 32 и 35-й дни лечения. Отмечалось незначительное увеличение концентрации креатинина в крови с 5-го по 32-й дни лечения в клинике СПбГПМУ (см. табл. 4).

Обсуждение

Дети составляют около 10 % в структуре инфицированных новой коронавирусной инфекцией [1–3]. По данным E. Leidman et al. (2021), в США за период с 1 марта по 12 декабря 2020 г. из числа больных в возрасте от 0 до 17 лет с положительными результатами тестирования дети в возрасте от 0 до 4 лет составили 17,4 %, от 5 до 10 лет – 25,7 %, от 11 до 13 лет – 18,6 %, от 14 до 17 лет – 38,3 % [4]. Имеются определенные отличия в развитии COVID-19 у детей: в 70 % случаев течение заболевания бессимптомное или легкое, реже – среднетяжелое, интерстициальная пневмония развивается редко, из клинических проявлений доминируют лихорадка (у половины детей – до 38 °С, у трети – до 39 °С) и респираторный синдром; лимфопения и воспалительные маркеры в крови менее выражены, чем у взрослых, однако более часто отмечается диарея. Частота тяжелых и крайне тяжелых случаев не превышает 1 %, тяжелое течение регистрируется при отягощении инфекции различными факторами – наличием сопутствующих заболеваний, иммунодефицитов различного генеза и коинфицировании другими респираторными вирусами. Смертельные исходы заболевания у детей крайне редки и обусловлены в основном коморбидными состояниями [1–3, 5].

Такая разница в возникновении и течении COVID-19 у детей и взрослых обусловлена многими факторами, однако наиболее значимыми являются особенности иммунного ответа в детском возрасте, лучшее состояние сосудистой стенки у детей и меньшее число хронических заболеваний и хронических интоксикаций, оказывающих деструктивное действие на эндотелий, а также недостаточная зрелость и меньшая распространенность ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [5–7]. На данный момент известно, что АПФ2 является главным рецептором для вируса SARS-CoV-2, при помощи которого последний проникает в клетку. Данный рецептор представлен во множестве клеток, включая эпителий носоглотки, легких, сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, а также в нейронах и эндотелии. Воздействие вируса на эндотелий способствует возникновению васкули-

та и микротромбообразования. Экспрессия АПФ2 в эпителии полости носа и легких в детском возрасте снижена и увеличивается с возрастом. Более того, аффинность вируса SARS-CoV-2 к АПФ2 у детей ниже, что затрудняет его проникновение в клетки [6, 7].

Сообщается и о влиянии уровня витамина D на течение COVID-19. Он является важным регулятором фосфорно-кальциевого обмена и особенно необходим детям, он также обладает антиоксидантным и противовоспалительным эффектом. Дефицит витамина D связан с повышенным риском развития инфекций дыхательных путей вследствие того, что способен снижать степень повреждения легочной ткани через изменение активности работы ренин-ангиотензиновой системы, являющейся важным элементом патогенеза COVID-19. Кроме того, витамин D обладает относительным противовирусным эффектом и уменьшает синтез провоспалительных цитокинов, а также предотвращает развитие инфильтративных изменений в легких путем обеспечения целостности плотных контактов между клетками [6, 8].

Принимая во внимание изменение гематологических показателей, следует учитывать, что у инфицированных детей первого года жизни наиболее часто наблюдается лимфоцитоз, а у пациентов более старшего возраста – лимфопения [6]. В работе A. Raba et al. (2020), где были оценены клинические характеристики COVID-19 у новорожденных и детей первого года жизни, в 61 % случаев отмечался лимфоцитоз и в 16 % – лимфопения. В 47 % наблюдений у детей отмечалось повышение СРБ, в 54 % – изменения нормальных значений функциональных проб печени и в 11 % – нарушение функции почек. В этой же работе приведены сведения о смертельных исходах в данной возрастной группе [9].

В исследовании Y. Dong et al. (2020) сообщается о повышенном риске развития тяжелых и критических состояний у детей первого года жизни, однако в данной работе отсутствуют данные о каких-либо сопутствующих заболеваниях [10].

В нашей клинической практике встречался случай COVID-19 у ребенка в возрасте 1 года 7 месяцев с ОМЛ, который, однако, закончился летально на фоне тяжелого сепсиса и активного течения новой коронавирусной инфекции [2].

Отдельно стоит сказать об изменениях при развитии мультисистемного воспалительного синдрома (МВС), проявления которого подобны синдрому Кавасаки. При его развитии в случае прогрессирования инфекции у детей повышаются уровни воспалительных маркеров – интерлейкина-6 и СРБ. Отмечается повышение СОЭ, прокальцитонина, выраженная гиперферритинемия. У большинства детей с МВС развиваются лимфопения, нейтрофилез, анемия, тромбоцитопения, происходит увеличение уровней мозгового натрийуретического пептида и тропонина. В коагулограмме повышаются уровни D-димера, фибриногена, увеличивается значение МНО. Значения ферритина выше 500 мкг/л, лихорадка, изменения

уровней воспалительных маркеров могут свидетельствовать о развитии вторичного гемофагоцитарного синдрома (синдрома активации макрофагов) [2, 6].

Несмотря на увеличение риска неблагоприятного исхода при COVID-19 у детей, имеющих иммунодефицит при проведении противоопухолевой терапии, по данным имеющихся исследований, у подавляющего числа больных данной группы инфекция протекает в бессимптомной или легкой форме и не сопровождается увеличенным риском смертности [6, 11]. К тому же, по некоторым данным, у детей с иммуносупрессией отмечается более благоприятный исход COVID-19 по сравнению с детьми, имеющими другие сопутствующие заболевания [11, 12]. Тем не менее узнать причины этого и достоверно оценить влияние иммуносупрессии на COVID-19 у детей еще предстоит в дальнейших исследованиях.

Врожденные лейкозы (ВЛ) являются крайне редким вариантом острых лейкозов, манифестируют в течение первого месяца жизни ребенка и характеризуются злокачественной трансформацией и пролиферацией незрелых миелоидных, лимфоидных или эритроидных клеток, их диссеминацией и внедрением в другие ткани [13]. ВЛ встречаются у 1–5 из 1 млн новорожденных и составляют менее 1 % всех лейкозов у детей, при этом являясь 3-й по частоте неонатальной опухолью после тератомы и нейробластомы. Значительных различий в возникновении ВЛ в зависимости от пола ребенка и этнической принадлежности не выявлено, однако однояйцевые близнецы имеют высокую конкордантность возникновения ВЛ [13–15].

Этиологические факторы возникновения ВЛ до конца неизвестны, однако предполагается, что большее влияние на развитие ВЛ оказывает внутриутробное воздействие различных токсических веществ, некоторых лекарственных средств (например, ингибиторов топоизомеразы II), а также избыточное потребление матерью продуктов питания, содержащих флаваноиды, ингибирующие активность топоизомеразы II (например, кверцетин, генистеин, катехины) [16, 17]. Большую роль играет появление различных генетических изменений, главным образом наличие реаранжировки гена *MLL* (*KMT2A*), встречающейся в среднем в 40–80 % случаев ВЛ [13, 15–17]. Ген *MLL* локализован на длинном плече 11-й хромосомы и кодирует белок гистонметилтрансферазу, который является важным позитивным регулятором транскрипции генов посредством метилирования лизина в гистоне H3, причем повышение риска развития *MLL*-реаранжировки коррелирует с употреблением матерью пищи с большим количеством ингибиторов топоизомеразы II [17]. Риск развития ВЛ также ассоциирован с синдромом Дауна и синдромом Нунан, однако многие исследователи отделяют этот вариант от других, «истинных» ВЛ [14], и в данном обзоре также рассматриваются ВЛ, не связанные с вышеуказанными синдромами.

ВЛ могут быть представлены в виде ОМЛ, острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) либо иметь смешанный фенотип, при этом ОМЛ составляет около 75 % всех случаев [14].

Наиболее часто врожденный ОМЛ представлен FAB M5-вариантом, на долю которого приходится около половины случаев, а также M4 и реже M7-вариантом. Характерны транслокации $t(4;11)(q21;q23)$, $t(11;19)(q23;p13)$, $t(9;11)(p21;q23)$ и наличие реаранжировки гена *MLL* ($11q23$), что описано выше, причем наличие *MLL*-реаранжировки коррелирует с вариантами M4 и M5 [16, 18]. На бластах обычно экспрессируются CD13, CD14, CD15 и CD33 антигены, а в случае M7-варианта – CD36, CD41ab, CD61, в 20 % случаев M7-варианта отмечено наличие транслокации $t(1;22)(p13;q13)/RBM15-MKL1$ [16].

Врожденный ОЛЛ чаще всего представлен в виде про-В-ОЛЛ с экспрессией CD15 и CD19 и характеризуется менее благоприятным прогнозом. Для данного вида ВЛ также характерны перестройки $t(4;11)(q21;q23)$, $t(11;19)(q23;p13)$. Часто сообщается о его бифенотипическом варианте с коэкспрессией CD33 – антигеном, ассоциированным с клетками миелоидного ряда [14, 16, 18]. Случаи ВЛ, не сочетающиеся с *MLL*-реаранжировкой, могут отличаться совершенно различными цитогенетическими перестройками [14, 18].

Общая 2-летняя выживаемость при ВЛ, по данным метаанализа Q. Zhang et al. (2019), составляет около 44 %, при этом наличие реаранжировки гена *MLL* является фактором риска неблагоприятного исхода. По полученным этой группой исследователей данным, использование ХТ при ВЛ, ассоциированном с *MLL*-реаранжировкой, приводило к увеличению средней продолжительности жизни, однако в случаях ВЛ без *MLL*-реаранжировки ХТ достоверно не влияла на отдаленные последствия. В этом обзоре описаны случаи спонтанной регрессии ВЛ в случаях, ассоциированных с транслокацией $t(8;16)/KAT6A-CREBBP$ и отсутствием *MLL*-реаранжировки [15].

Необходима дифференциальная диагностика и с транзиторным миелопролиферативным расстройством (транзиторным лейкозом), которое почти всегда ассоциировано с синдромом Дауна и разрешается самостоятельно. Наиболее часто ВЛ проявляется гепатоспленомегалией и инфильтрацией кожных покровов с образованием лейкоидов – твердых красно-синих узелков (симптом «черничного маффина»), однако данный симптом не является специфичным для ВЛ и может встречаться при нейробластоме, внутриутробном инфицировании или при наличии очагов экстрамедуллярного кроветворения. Поражение центральной нервной системы встречается в 25–50 % случаев и проявляется выбуханием родничков черепа, папиллоэдемой и кровоизлияниями в сетчатку глаза с возможным угнетением сознания ребенка [13–15, 19]. Учитывая то, что развитие злокачественного процесса проходит в утробе матери, проявления ВЛ возможно обнаружить

при УЗИ во время беременности: типичны многоводие, водянка плода и гепатоспленомегалия [19], однако данные признаки могут также свидетельствовать и о наличии внутриутробной инфекции плода.

Наиболее характерным гематологическим изменением ВЛ является выраженный лейкоцитоз (в основном более $50 \times 10^9/\text{л}$). Помимо этого, у младенцев часто наблюдаются анемия различной степени тяжести, тромбоцитопения и появление бластов в крови с тенденцией к быстрому нарастанию их количества в течение нескольких часов или дней после рождения, с чем связано быстрое ухудшению состояния ребенка [13–15]. Возможны изменения со стороны коагулограммы, которые могут являться результатом инфильтративного поражения печени или даже проявлением диссеминированного внутрисосудистого свертывания [14].

Заключение

По данным имеющихся исследований, COVID-19 у детей с онкопатологией и вторичной иммуносуп-

прессией характеризуется более благоприятным течением инфекции (с точки зрения выраженности характерных иммунологических реакций организма на SARS-CoV-2), вместе с тем в публикациях нередко сообщается о высоком риске летальных исходов у детей первого года жизни, в том числе из-за морфофункциональных особенностей систем организма. Причины таких разрозненных данных еще предстоит достоверно выяснить, однако важно отметить, что дети первого года жизни с онкопатологией и COVID-19 требуют повышенного внимания и мультидисциплинарного подхода. Представленный нами клинический случай демонстрирует нестандартное и длительное персистирование возбудителя COVID-19 и опыт успешного применения донорской свежесмороженной плазмы крови с антителами к SARS-CoV-2 при сочетанном течении инфекции с ОМЛ у младенца и, вероятно, необычную реакцию КМ на инфекцию, первоначально расцененную как развитие рецидива и резистентности к проводимой ХТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Усков А.Н., Лобзин Ю.В., Рычкова С.В., Бабаченко И.В., Федоров В.В., Улукханова Л.У., Починяева Л.М. Течение новой коронавирусной инфекции у детей: некоторые аспекты мониторинга заболеваемости и анализа летальности. Журнал инфектологии. 2020;12(3):12–20. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-12-20. [Uskov A.N., Lobzin Y.V., Rychkova S.V., Babachenko I.V., Fedorov V.V., Ulukhanova L.U., Pochinyayeva L.M. Course of a new coronavirus infection in children: some aspects of monitoring and analysis of mortality. Zhurnal infektologii = Journal of Infectology. 2020;12(3):12–20. (In Russ.)].
2. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Резник В.А., Насыров Р.А., Тимченко В.Н., Субботина М.Д., Чернова Т.М., Баннова С.Л., Кондратьев Г.В., Красногорская О.Л., Панях М.Б., Федотова Е.П., Каплина Т.А., Шахмаева М.А. Особенности течения новой коронавирусной инфекции на фоне острого миелобластного лейкоза. Вопросы практической педиатрии. 2021;16(3):121–9. doi: 10.20953/1817-7646-2021-3-121-129. [Ivanov D.O., Petrenko Yu.V., Reznik V.A., Nasyrov R.A., Timchenko V.N., Subbotina M.D., Chernova T.M., Bannova S.L., Kondratyev G.V., Krasnogorskaya O.L., Paneyakh M.B., Fedotova E.P., Kaplina T.A., Shakmaeva M.A. Characteristics of new coronavirus infection in patients with acute myeloid leukemia. Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics. 2021;16(3):121–9. (In Russ.)].
3. Иванов Д.О., Чернова Т.М., Павлова Е.Б., Тимченко В.Н., Баракина Е.В. Коронавирусная инфекция. Педиатр. 2020;11(3):109–17. doi: 10.17816/PED113109-117. [Ivanov D.O., Chernova T.M., Pavlova E.B., Timchenko V.N., Barakina E.V. Coronavirus infection. Pediatr = Pediatrician. 2020;11(3):109–17. (In Russ.)].
4. Leidman E., Duca L.M., Omura J.D., Proia K., Stephens J.W., Saubers E.K. COVID-19 Trends Among Persons Aged 0–24 Years – United States, March 1–December 12, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70:88–94. doi: 10.15585/mmwr.mm7003e1.
5. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatr. 2020;109:1088–95. doi: 10.1111/apa.15270.
6. Zimmermann P., Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. Arch Dis Child. 2020;archdischild-2020-320338. doi: 10.1136/archdischild-2020-320338.
7. Kosmeri C., Koumpis E., Tsabouri S., Siomou E., Makis A. Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children. Pediatr Blood Cancer. 2020;67:e28745. doi: 10.1002/pbc.28745.
8. Jain A., Chaurasia R., Sengar N.S., Singh M., Mahor S., Narain S. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. Sci Rep. 2020;10(1):20191. doi: 10.1038/s41598-020-77093-z.
9. Raba A.A., Abobaker A., Elgenaidi I.S., Daoud A. Novel coronavirus infection (COVID-19) in children younger than one year: A systematic review of symptoms, management and outcomes. Acta Paediatr. 2020;109:1948–55. doi: 10.1111/apa.15422.
10. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. Pediatrics. 2020;145(6):e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
11. Minotti C., Tirelli F., Barbieri E., Giaquinto C., Donà D. How is immunosuppressive status affecting children and adults in SARS-CoV-2 infection? A systematic review. Journal of Infection. 2020;81(1):61–6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.026.
12. Nicastro E., Verdoni L., Bettini L.R., Zuin G., Balduzzi A., Montini G., Biondi A., D'Antiga L. COVID-19 in Immunosuppressed Children. Front Pediatr. 2021;9:629240. doi: 10.3389/fped.2021.629240.
13. Bresters D., Reus A.C.W., Veerman A.J.P., Van Wering E.R., Van Der Does-van den Berg A., Kaspers G.J.L. Congenital leukaemia: the Dutch experience and review of the literature. Brit J Haematol. 2002;117:513–24. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03459.x.
14. Roberts I., Fordham N.J., Rao A., Bain B.J. Neonatal leukaemia. Br J Haematol. 2018;182:170–84. doi: 10.1111/bjh.15246.
15. Zhang Q., Ren Z., Yang J., Yin A. Analysis of 59 cases of congenital leukemia reported between 2001 and 2016. J Int Med Res. 2019;47(10):4625–35. doi: 10.1177/0300060519872899.
16. Van der Linden M.H., Creemers S., Pieters R. Diagnosis and management of neonatal leukaemia. Sem Fetal Neonatal Med. 2012;17(4):192–5. doi: 10.1016/j.siny.2012.03.003.
17. Balgobind B., Zwaan C., Pieters R., Van den Heuvel-Eibrink M.M. The heterogeneity of pediatric MLL-rearranged acute myeloid leukemia. Leukemia. 2011;25:1239–48. doi: 10.1038/leu.2011.90.
18. Chessells J., Harrison C., Kempster H., Webb D.K.H., Wheatley K., Hann I.M., Stevens R.F., Harrison G., Gibson B.E., MRC Childhood Leukaemia working party. Clinical features, cytogenetics and outcome in acute lymphoblastic and myeloid leukaemia of infancy: report from the MRC Childhood Leukaemia working party. Leukemia. 2002;16(5):776–84. doi: 10.1038/sj.leu.2402468.
19. Zweidler-McKay P.A., Hilden J.M. The ABCs of infant leukemia. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2008;38(3):78–94. doi: 10.1016/j.cppeds.2007.12.001.

Атипичное течение клостридиального колита у ребенка с лимфомой Ходжкина*

А.В. Лянгузов, С.В. Игнатьев, С.Л. Калинина, О.М. Целоусова, И.П. Татаурова, Д.А. Дьяконов

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови
Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 610027, Киров, ул. Красноармейская, 72

Контактные данные: Алексей Владимирович Лянгузов dedalex@bk.ru

Широкое применение антибиотиков привело к значительному увеличению частоты развития псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*, у разных категорий больных. Необходимость антибактериальной терапии при лечении онкогематологических пациентов вызывает особенно частое развитие этого осложнения после программной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Атипичное течение клостридиального колита усложняет его диагностику, ведет к несвоевременному началу лечения и фатальным последствиям. В статье описан случай развития клостридиального колита с нетипичными клиническими проявлениями у ребенка 8 лет, страдающего лимфомой Ходжкина, осложнившегося перфорацией толстой кишки и каловым перитонитом, что потребовало оперативного лечения и длительной реабилитации. Проведен анализ публикаций, посвященных псевдомембранозному колиту у больных с онкогематологическими заболеваниями и возможным причинам его атипичного течения. Представлены перспективные пути улучшения диагностики, лечения и профилактики этого серьезного осложнения.

Ключевые слова: псевдомембранозный колит, атипичное течение, лимфома Ходжкина

Для цитирования: Лянгузов А.В., Игнатьев С.В., Калинина С.Л., Целоусова О.М., Татаурова И.П., Дьяконов Д.А. Атипичное течение клостридиального колита у ребенка с лимфомой Ходжкина. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(3):107–12.

Информация об авторах

А.В. Лянгузов: к.м.н., старший научный сотрудник отдела организации и сопровождения научных исследований КНИИГиПК, e-mail: dedalex@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5509-5308>, SPIN-код: 9887-8608

С.В. Игнатьев: к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела организации и сопровождения научных исследований КНИИГиПК, e-mail: feb74@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8457-2967>, SPIN-код 7656-3876

С.Л. Калинина: заведующая отделением анестезиологии и реанимации КНИИГиПК, e-mail: kalinina@niigpk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5775-3471>, SPIN-код: 1891-1860

О.М. Целоусова: к.м.н., заведующая детским отделением гематологии и химиотерапии КНИИГиПК, e-mail: celousova.kirov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6944-0344>, SPIN-код: 5177-8963

И.П. Татаурова: врач-гематолог детского отделения гематологии и химиотерапии КНИИГиПК, e-mail: irinatatayrova2013@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2566-9371>

Д.А. Дьяконов: к.м.н., руководитель лаборатории патоморфологии КНИИГиПК, e-mail: dyakonov@niigpk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8688-1344>, SPIN-код: 6301-6557

Вклад авторов

А.В. Лянгузов: разработка дизайна статьи, написание текста рукописи, составление резюме

С.В. Игнатьев: научное редактирование статьи

С.Л. Калинина: обзор публикаций по теме статьи

О.М. Целоусова: анализ полученных данных, литературное редактирование статьи

И.П. Татаурова: регистрация, обработка и предоставление данных наблюдения за пациентом

Д.А. Дьяконов: регистрация, обработка и предоставление данных патоморфологических исследований

Atypical course of clostridial colitis in child with Hodgkin's lymphoma*

A.V. Lyanguzov, S.V. Ignatyev, S.L. Kalinina, O.M. Tselousova, I.P. Tataurova, D.A. Dyakonov

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency; 72 Krasnoarmeyskaya St., Kirov, 610027, Russia

The wide antibiotics use in different areas of medicine has significantly increased the incidence of pseudomembranous colitis caused by *Clostridium difficile*. Strong necessity of antibacterial therapy in hematological patients is the reason of a higher frequency of this complication after programmed chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. The atypical course of clostridial colitis makes it difficult to diagnose, leads to delay of treatment and fatal complications. We presented the case of clostridial colitis with atypical clinical manifestations in the 8-year-old child with Hodgkin's lymphoma. Disease was complicated by colon perforation and fecal peritonitis, which required surgery and long-term rehabilitation. The analysis of publications devoted to clostridial colitis in patients with hematological malignancies was carried out and possible reasons of its atypical course was reviewed. The ways to improve the diagnosis, treatment and prevention of this serious complication are presented.

Key words: pseudomembranous colitis, atypical course, Hodgkin's lymphoma

*Обращаем внимание наших читателей на то, что данная статья вызвала неподдельный интерес у рецензентов. Редакцией были получены 1 отрицательная и 2 положительных рецензии. Один из рецензентов воздержался от оценки данной статьи.

*We draw the attention of our readers to the fact that this article aroused genuine interest among the reviewers. The editorial board received 1 negative and 2 positive reviews. One of the reviewers refrained from rating this article.

For citation: Lyanguzov A.V., Ignatyev S.V., Kalinina S.L., Tselousova O.M., Tataurova I.P., Dyakonov D.A. Atypical course of clostridial colitis in child with Hodgkin's lymphoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):107–12.

Information about the authors

A.V. Lyanguzov: Cand. of Sci. (Med.), Senior Resercher Department of Organization and Support of Scientific Research at Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency, e-mail: dedalex@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5509-5308>, SPIN-code: 9887-8608

S.V. Ignatyev: Cand. of Sci. (Med.), Senior Resercher Department of Organization and Support of Scientific Research at Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency, e-mail: feb74@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8457-2967>, SPIN-code: 7656-3876

S.L. Kalinina: Head of Anaesthesiology and Reanimatology Department at Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency, e-mail: kalinina@niigpk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5775-3471>, SPIN-code: 1891-1860

O.M. Tselousova: Cand. of Sci. (Med.), Head of Children's Department of Hematology and Chemotherapy at Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency, e-mail: celousova.kirov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6944-0344>, SPIN-code: 5177-8963

I.P. Tataurova: Hematologist Children's Department of Hematology and Chemotherapy at Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency, e-mail: irinatayrova2013@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2566-9371>

D.A. Dyakonov: Cand. of Sci. (Med.), Head of Pathomorphological Laboratory at Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency, e-mail: dyakonov@niigpk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8688-1344>, SPIN-code: 6301-6557

Authors' contributions

A.V. Lyanguzov: concept development and article design, writing of the text of the article, composing a resume

S.V. Ignatyev: scientific edition of the article

S.L. Kalinina: review of publications on the topic of the article

O.M. Tselousova: analysis of the data obtained, literary editing

I.P. Tataurova: registration, processing and provision of patient follow-up data

D.A. Dyakonov: registration, processing and provision of pathomorphological data

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.

В настоящее время одной из наиболее частых причин инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, является *Clostridium difficile* [1, 2]. Повсеместное применение антибиотиков широкого спектра действия у различных групп пациентов привело к значительному увеличению частоты развития псевдомембранозного колита (ПМК), вызванного этим возбудителем, что обусловило увеличение заболеваемости и смертности госпитализированных больных в последние десятилетия [3].

C. difficile впервые была обнаружена в образцах стула здоровых новорожденных в 1935 г. и отнесена к комменсалам [4]. Ее этиологическая роль в развитии ПМК установлена Н.Е. Larson et al. в 1978 г. [5]. *C. difficile* представляет собой грамположительную спорообразующую анаэробную палочку с фекально-оральным путем передачи. Споры возбудителя в толстой кишке образуют вегетативные формы, выделяя токсины и повреждая эпителий кишечника [6]. Факторами вирулентности этого возбудителя являются токсины А (энтеротоксин) и В (цитотоксин), которые способствуют развитию колита. В некоторых случаях может вырабатываться бинарный токсин, который обуславливает наиболее тяжелое течение болезни.

Частота развития ПМК при онкогематологических заболеваниях значительно превышает таковую в других группах пациентов, достигая 33 % после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [7]. Типичными проявлениями ПМК являются водянистая диарея, рвота, боли в животе, лихорадка и лейкоцитоз. Для его фульминантного течения характерны развитие гиповолемического шока, динамической кишечной непроходимости и токсического мегаколона [8]. В литературе представлены редкие случаи атипичного течения ПМК, дифференциальная диагностика которого сложна, а своевременное начало лечения затруднительно [9, 10].

Целью работы является описание атипичного течения ПМК у ребенка с лимфомой Ходжкина после цитостатической терапии, которая включала нейротоксический препарат.

Клинический случай

Больной О., 8 лет, 08.02.2021 поступил в клинику ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» с жалобами на увеличение шейных лимфатических узлов справа. При объективном осмотре на шее справа определялся безболезненный конгломерат лимфоузлов плотной консистенции, другой соматической патологии не установлено. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием (йогексол 350 мг/мл, 50 мл) выявила наличие конгломерата лимфатических узлов размерами 28 × 21 мм в правых надключичной и подключичной областях. Гистологическое исследование биоптата шейного лимфоузла выявило клетки Ходжкина и Рид–Штернберга, которые при иммуногистохимическом исследовании экспрессировали CD30⁺. В этих же клетках определены положительные реакции с fascin⁺, PAX-5⁺ (слабый градиент). Реакции с CD20, CD15, CD3, CD45, J-цепи в опухолевых клетках — отрицательные. По результатам обследования диагностирована лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант (MCSHL), IIА стадия с поражением шейно-надключичных лимфатических узлов справа. Данных, указывающих на наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в анамнезе не было. 12.02.2021 начаты I-й курс химиотерапии по протоколу LX-DAL-GROH-2001 и I-й курс ОЕРА (преднизолон, винкристин, этопозид, адриамицин). На 12-й день (24.02.2021) лечение прервано в связи с развитием гипоплазии кроветворения, фебрильной нейтропе-

нии. Видимые очаги инфекции отсутствовали, микробиологическое исследование доступных локусов (зев, нос, моча, стул) и определение гемокультуры показали отрицательные результаты. Назначены антибактериальная и противогрибковая терапия (цефепим 50 мг/кг каждые 8 ч, флуконазол 6 мг/кг/сут), колонистимулирующий фактор (лейкостим 100 мкг/сут), на фоне которых сохранялась фебрильная лихорадка. 25.02.2021 пациент переведен в отделение анестезиологии и реанимации в связи с развитием генерализованных тонико-клонических судорог. По данным КТ головного мозга от 25.02.2021 патологических изменений не выявлено. При анализе электролитного состава крови определена гипонатриемия 116 ммоль/л и гипокальциемия 0,9 ммоль/л, что расценено как причина судорог. В общем анализе крови: гемоглобин 101 г/л, лейкоциты $0,22 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $130 \times 10^9/\text{л}$. Изменения в биохимическом анализе крови: альбумин — 30,3 г/л, С-реактивный белок — 0,388 г/л, прокальцитонин — 20 нг/мл. Судорожный синдром купирован однократным применением бензодиазепинов (диазепам 2,5 мг внутривенно). Восполнение дефицита натрия проводилось 0,9 % раствором хлорида натрия в сочетании с 10 % раствором хлорида натрия (не допуская увеличения концентрации натрия в плазме более чем на 1 ммоль/л/ч). В связи с гипокальциемией вводился глюконат кальция 10 % по 5 мл, повторно до нормализации уровня кальция. Усилены антибактериальная и противогрибковая терапия (меропенем 12 мг/кг каждые 8 ч внутривенно и вориконазол 9 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно). Судорожный синдром не рецидивировал. К 28.02.2021 содержание С-реактивного белка снизилось до 0,12 г/л, прокальцитонина — до 1,8 нг/мл, электролитные нарушения купировались, количество лейкоцитов увеличилось до $5,16 \times 10^9/\text{л}$ (гранулоциты $4,24 \times 10^9/\text{л}$), сохранялся субфебрилитет. При осмотре в этот период со стороны ЖКТ отмечалась анорексия, пальпация живота безболезненна, вздутия не было, перистальтика выслушивалась, газы отходили.

Утром 01.03.2021 появились жалобы на умеренные боли в животе. При осмотре выявлены незначительное вздутие, умеренная болезненность при пальпации больше в правых отделах, сомнительные симптомы раздражения брюшины. Стул отсутствовал в течение 4 дней. При перкуссии определены отсутствие печеночной тупости и тимпанит в верхних отделах живота. В связи с подозрением на перфорацию полого органа проведена КТ брюшной полости без контрастирования, при которой выявлены пневмоперитонеум, аэробилия, увеличение диаметра и утолщение стенок толстой кишки (рис. 1).

По результатам обследования принято решение об экстренном оперативном вмешательстве. При интраоперационной ревизии брюшной полости обнаружены каловый перитонит, субсерозные язвы и участок некроза с перфорацией в средних отделах поперечной ободочной кишки, некроз нисходящей кишки от селезеночного угла до конечных отделов сигмовидной кишки с множественными перфорациями (рис. 2). Произведено ушивание перфоративных язв ободочной кишки, левосторонняя гемиколэктомия с колостомией, энтеростомия. Выполнены санация и дренирование брюшной полости.

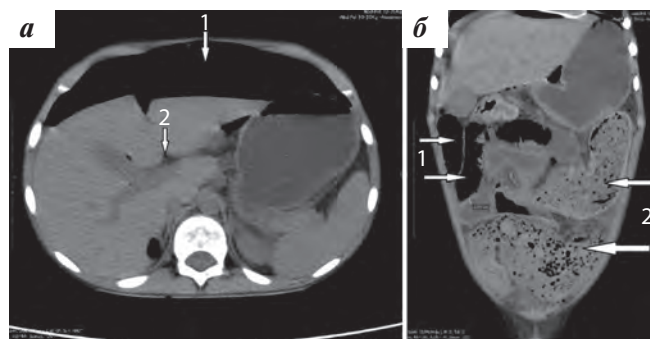


Рис. 1. Изменения при КТ органов брюшной полости в дебюте развития клостридиального колита: а — печень оттеснена дорсально свободным газом (1), во внутривенных желчных протоках определяется воздух (2); б — просвет тонкой кишки расширен на отдельных участках до 45 мм (1), диаметр нисходящих отделов толстой кишки увеличен до 43 мм, сигмовидной кишки — до 46 мм, прямой кишки — до 45 мм, содержимое неоднородное с мелкими включениями газа (2), стенка толстой кишки неравномерно утолщена, максимально до 4,7 мм

Fig. 1. Changes of the abdominal organs at the onset of the clostridial colitis in computed tomography: а — the liver is displaced dorsally by free gas (1), there is an air in the intrahepatic bile ducts (2); б — the lumen of the small intestine is expanded up to 45 mm (1), the diameter of the descending colon is increased up to 43 mm, the sigmoid — up to 46 mm, the rectum — up to 45 mm (2), the wall of the colon is unevenly thickened, up to a maximum of 4.7 mm in the projection of the ascending part

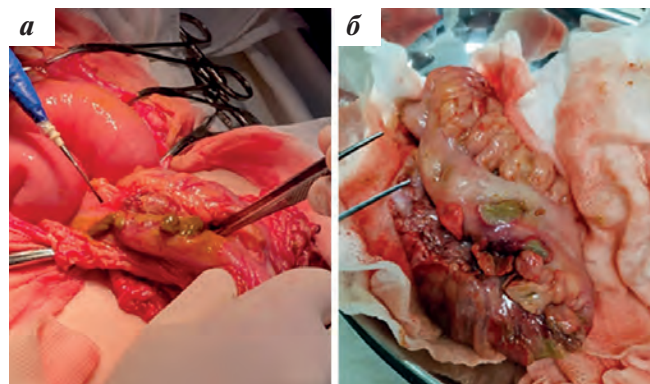


Рис. 2. Макроскопические изменения толстой кишки: а — изъязвления и перфорации толстой кишки, выявленные при ревизии органов брюшной полости, каловый перитонит; б — макропрепарат

Fig. 2. Macroscopic changes of the colon: а — ulcerations and perforations of the colon during the revision of the abdominal organs, fecal peritonitis; б — macropreparation

В образцах кишечного содержимого методом иммунохроматографического анализа определены токсины *C. difficile* А и В.

При микроскопическом исследовании в слизистой оболочке стенки толстой кишки выявлены множественные глубокие язвы вплоть до серозной оболочки. Дно язв выполнено некротическими и фибринозно-гнойными массами, среди которых определены нитчатые структуры псевдомоний кандид. В брыжейке кишки и кусочках сальника — множественные обширные очаги гнойного воспаления (рис. 3). В лимфатических узлах — отек, макрофагальная реакция синусов.

В раннем послеоперационном периоде проводилась продленная искусственная вентиляция легких в режиме синхронизированной перемежающейся принудительной вентиляции с контролем по давлению (P-SIMV) с переходом на вспомогательную вентиляцию с поддержкой давлением (PS). К концу первых суток при адекватной волеической нагрузке отмечена артериальная гипо-

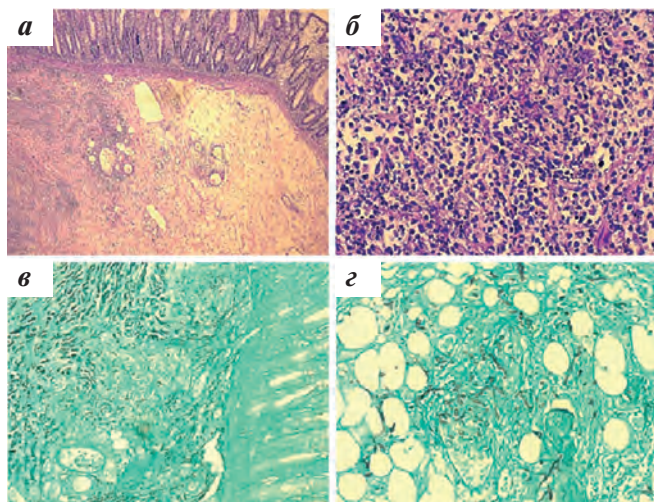


Рис. 3. Гистологические изменения стенки толстой кишки: а — окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$; б — окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$. Поверхность слизистой оболочки толстой кишки местами изъязвлена, определяются участки некрозов и скопления фибрино-гнойных масс. В значительном количестве встречаются апоптотические тельца и разрушенные кариоциты, обширные поля кровоизлияний. Лимфоидные элементы представлены зрелыми формами, немногочисленны. В умеренном количестве определяются макрофаги и гистиоциты; в — окраска по Грококту (для выявления микозов), $\times 100$; г — окраска по Грококту (для выявления микозов), $\times 200$. В слизистой оболочке и подслизистой основе стенки кишечника определяются нити псевдомицелия, местами с небольшими утолщениями (псевдоконидии) грибов рода *Candida*

Fig. 3. Histological changes in the colon: а — staining hematoxylin and eosin, $\times 40$; б — staining hematoxylin and eosin, $\times 400$. The mucous of the colon is ulcerated, areas of necrosis and accumulation of fibrous-purulent masses are determined. There are apoptotic bodies, destroyed karyocytes and fields of hemorrhage. Lymphoid elements are represented by mature forms, few in number. Moderate amounts of macrophages and histiocytes are detected; в — Grocott staining, $\times 100$; г — Grocott staining, $\times 200$. There are threads of pseudomycelium with small thickenings (pseudoconidia) of *Candida* fungi of the mucous membrane and submucosa of the colon wall

тензия до 75/40 мм рт. ст., тахикардия 150 уд/мин, что потребовало продолженного введения норадреналина 0,1–0,2 мкг/кг/мин. Наличие признаков септического шока обусловило эскалацию антибактериальной и противогрибковой терапии (доза меропенема увеличена до 20 мг/кг каждые 8 ч внутривенно, тигециклин 1,2 мг/кг каждые 12 ч внутривенно, амикацин 15 мг/кг/сут внутривенно, микафунгин 2 мг/кг/сут внутривенно), назначен иммуноглобулин человека нормальный 0,25 г/кг/сут в течение 3 сут. В целях эрадикации *C. difficile* пациент получал метронидазол 7,5 мг/кг 3 раза в сутки внутривенно и ванкомицин в зонд (впоследствии через рот) и в стомы. При микробиологическом исследовании от 01.03.2021 из ротовой полости выделен *E. faecalis* 10^2 , чувствительный к тигециклину. На 3-и сутки после операции состояние стабилизировалось, введение катехоламинов и искусственная вентиляция легких прекращены. Энтеральное питание нормокалорийными смесями начато с 5-х суток послеоперационного периода, боли в животе отсутствовали, стомы были функционально состоятельны. Отмена антиклостридиальной терапии на 16-е сутки после оперативного вмешательства привела к рецидиву ПМК, сопровождавшемуся увеличением количества лейкоцитов до 31×10^9 /л и диареей. При анализе содержимого одной из стом методом иммунохроматографического анализа

выявлен токсин А *C. difficile*. Через 2 дня после возобновления этиотропной терапии ПМК (метронидазол 7,5 мг/кг 3 раза в сутки внутривенно и ванкомицин 250 мг через рот в 4 приема) диарея купирована, лейкоцитоз снизился до 10×10^9 /л. Дальнейшее течение послеоперационного периода сопровождалось подъемами температуры до фебрильных цифр 1 раз в 1–2 сут, при микробиологическом исследовании от 18.03.2021 выделена *B. cereus* 10^2 из зева, чувствительная к азтреонаму. Коррекция антибактериальной и противогрибковой терапии (азтреонам 50 мг/кг каждые 8 ч, линезолид 10 мг/кг каждые 8 ч, амфотерин 3 мг/кг/сут) должного результата не принесла. Несмотря на отсутствие клинических проявлений со стороны органов брюшной полости КТ-исследование с внутривенным контрастированием (йопромид 370 мг/мл, 30 мл) на 30-е сутки после оперативного вмешательства выявило абсцесс в проекции нижнего полюса селезенки (рис. 4).

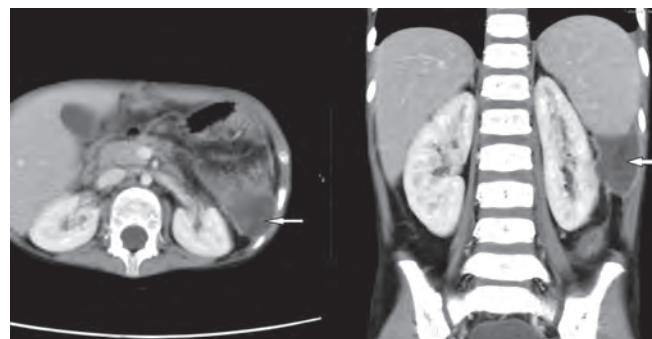


Рис. 4. Абсцесс брюшной полости. В области нижнего полюса селезенки определяется объемное образование жидкостной плотности неправильной формы с четкими неровными контурами размерами 31 $\times$ 33 мм и ободком повышенной плотности 1,5–3 мм (указано стрелками)

Fig. 4. Abdominal abscess. A formation of liquid density and irregular shape with clear uneven contours measuring 31 $\times$ 33 mm (arrows) and a rim of increased density 1.5–3 mm is determined beneath the spleen

Дренирование абсцесса под ультразвуковым контролем привело к купированию лихорадки и нормализации состояния больного. 05.05.2021 проведена успешная реконструктивная операция с закрытием стом и восстановлением целостности кишечника.

Обсуждение

Упоминания об атипичном течении клостридиального колита в литературе встречаются нечасто. Сходную с представленным клиническим случаем симптоматику, в частности отсутствие стула в течение нескольких дней при ПМК, наблюдали L.A. Binkovitz et al. у 5 больных с муковисцидозом. Применение слабительных средств было неэффективно. КТ органов брюшной полости выявила обширный панколит в каждом из случаев. Инфекция, обусловленная *C. difficile*, подтверждена культуральными методами. Назначение антиклостридиальной терапии привело к быстрому разрешению клинической симптоматики у 2 пациентов. У 1 больного лечение осложнилось тяжелой дыхательной недостаточностью и асцитом, но закончилось выздоровлением. Два пациента погибли от сепсиса, несмотря на интенсивную терапию [10].

Диагностика атипично протекающего клостридиального колита у онкогематологических больных представляет собой более сложную задачу, так как этиология поражений ЖКТ может быть различной и иметь как инфекционную, так и неинфекционную природу. К неинфекционным причинам можно отнести побочное действие цитостатических препаратов, инфильтрацию кишечной стенки опухолевыми клетками, кишечную форму реакции «трансплантат против хозяина» [11, 12]. Тяжелым осложнением цитостатической терапии является нейтропенический энтероколит, частота развития которого недооценивается и может достигать 50 % по данным аутопсий [13]. Патогенез этого состояния является многофакторным и включает нарушение местного иммунного ответа, повреждение слизистой, интрамуральные кровоизлияния в кишечную стенку, изменение нормального состава микробиоты и др. В таких условиях ЖКТ часто служит источником развития «прорывной» инфекции и сепсиса. Дифференциальный диагноз сложен, так как клинические проявления ПМК, цитомегаловирусного и нейтропенического колита не являются патогномоничными и включают лихорадку, боли и спазмы в животе, вздутие, диарею и кишечное кровотечение [14].

Отсутствие диареи у нашего пациента могло быть связано с использованием в схеме химиотерапии винкристина, который способен приводить к нарушению иннервации кишечника. Механизм винкристиновой нейропатии до конца не изучен, но существующие исследования продемонстрировали, что алкалоиды барвинка розового (*Vinca rosea*) вызывают дегенерацию аксонов, повреждают микротрубочки и нарушают аксональный транспорт. При такой нейропатии страдают двигательная, сенсорная и вегетативная иннервации вплоть до развития динамической кишечной непроходимости [15].

A. Rampling et al. также наблюдали отсутствие диареи при клостридиальном колите у подростка с рецидивом острого лимфобластного лейкоза. Клинические проявления ПМК развились в период постцитостатической нейтропении на фоне повторного курса антибактериальной терапии (цефалоспорины и ванкомицин внутривенно). Пациент предъявлял жалобы на лихорадку, повторную рвоту, метеоризм, желтуху и спастические боли в мезогастрii. В течение 8 ч боли мигрировали в правую подвздошную область. В связи с клиникой острого живота выполнены экстренная лапаротомия, правосторонняя гемиколэктомия. Макроскопически восходящая ободочная кишка выглядела значительно утолщенной и отечной. Детекция токсинов и культуральное исследование выявили наличие *C. difficile* [9].

В представленном нами клиническом случае сочетание ПМК и кандидозного поражения кишечной стенки может свидетельствовать о синергизме дрожжеподобных грибов и клостридий. Известно, что больные гемобластомами чаще других страдают как ПМК [16, 17], так и инвазивным кандидозом [18]. Исследование P.T. van Leeuwen et al. показало,

что *C. difficile*, являясь облигатным анаэробом, способна выживать в аэробных условиях в присутствии *C. albicans* [19], что способствует такому синергизму.

Пациенты с онкогематологическими заболеваниями находятся в группе повышенного риска развития бактериальных, вирусных и грибковых инфекций. Частота развития фатальных бактериальных инфекционных осложнений у больных гемобластомами может достигать 27 % [20], что определяет необходимость проведения антибактериальной терапии, в том числе профилактической. Несмотря на это рациональное использование антибиотиков может служить эффективным методом борьбы с ПМК [21].

Не менее важен для предотвращения развития ПМК инфекционный контроль. S.L. Revolinski et al. показали, что колонизация токсигенными *C. difficile* при поступлении в стационар представляет собой серьезную проблему у гематологических и онкологических пациентов [22]. В связи с тем, что заражение может происходить на различных этапах оказания медицинской помощи, необходим систематический скрининг токсинов *C. difficile* у онкогематологических больных, особенно после назначения антибактериальной терапии.

Перспективным направлением лечения ПМК является коррекция микробиома кишечника, основными методами которого служат использование фекальной микробиоты и применение пробиотиков. Трансплантация микробиоты для восстановления разнообразия микробиома и купирования клостридиального колита одобрена FDA и особенно показана при рецидивах ПМК [23]. Использование этого метода в онкогематологии дало положительные результаты как у пациентов после химиотерапии, так и в перитрансплантационном периоде у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток [24].

Вопрос применения пробиотиков у этой категории больных до настоящего времени остается открытым, а клинические рекомендации отсутствуют. Так, J. Reyna-Figueroa et al. показали снижение количества осложнений при использовании пробиотиков после проведенной химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом [25]. В то же время применение пробиотических препаратов, преимущественно содержащих различные виды *Lactobacillus*, способно вызывать развитие инфекций кровотока с частотой до 0,5 %, особенно при наличии желудочно-кишечной реакции «трансплантат против хозяина» [26].

Заключение

Таким образом, при лечении онкогематологических больных необходимо учитывать возможность развития ПМК, который может протекать атипично. Для снижения частоты развития этого тяжелого осложнения требуются усилия, направленные на улучшение диагностики, профилактики и лечения, включающие в себя рациональное использование антибактериальной терапии, оптимизацию инфекционного контроля и более широкое использование методов коррекции микробиома.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Шельгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А., Миронов А.Ю., Брико Н.И., Козлов Р.С., Зверев В.В., Ачкасов С.И., Ковалишина О.В., Селькова Е.П., Сафин А.Л., Гренкова Т.А., Халиф И.Л., Фролов С.А., Кашников В.Н., Сушков О.И. Клинические рекомендации Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и Общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (CDI). Колопроктология. 2018;(3):7–23. doi: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23. [Shelygin Yu.A., Aleshkin V.A., Sukhina M.A., Mironov A.Yu., Briko N.I., Kozlov R.S., Zverev V.V., Achkasov S.I., Kovalishina O.V., Selkova E.P., Safin A.L., Grenkova T.A., Khalif I.L., Frolov S.A., Kashnikov V.N., Sushkov O.I. Clinical recommendations of the National association of specialists for the healthcare-related infections control and the Russian association of coloproctology on diagnosis, treatment and prophylaxis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDI). Koloproktologiya = Coloproctology. 2018;(3):7–23. (In Russ.).]
- Balsells E., Shi T., Leese C., Lyell I., Burrows J., Wiuff C., Campbell H., Kyaw M.H., Nair H. Global burden of *Clostridium difficile* infections: a systematic review and meta-analysis. J Glob Health. 2019;9(1):010407. doi: 10.7189/jogh.09.010407.
- Marra A.R., Perencevich E.N., Nelson R.E., Samore M., Khader K., Chiang H.Y., Chorzay M.L., Herwaldt L.A., Diekema D.J., Kuxhausen M.F., Blevins A., Ward M.A., McDanel J.S., Nair R., Balkenende E., Schweizer M.L. Incidence and Outcomes Associated With *Clostridium difficile* Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2020;3(1):e1917597. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17597.
- Hall I.C., O'Toole E. Intestinal flora in new-born infants: with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficile*. Am J Dis Child. 1935;49(2):390–402. doi: 10.1001/archpedi.1935.01970020105010.
- Larson H.E., Price A.B., Honour P., Borriello S.P. *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis. Lancet. 1978;1(8073):1063–6. doi: 10.1016/s0140-6736(78)90912-1.
- Cammarota G., Gallo A., Ianaro G., Montalto M. Emerging drugs for the treatment of *Clostridium difficile*. Expert Opin Emerg Drugs. 2019;24(1):17–28. doi: 10.1080/14728214.2019.1591371.
- Lessa F.C., Winston L.G., McDonald L.C.; Emerging Infections Program C. difficile Surveillance Team. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. N Engl J Med. 2015;372(24):2369–70. doi: 10.1056/NEJMc1505190.
- Lee H.S., Plechot K., Gohil S., Le J. *Clostridium difficile*: Diagnosis and the Consequence of Over Diagnosis. Infect Dis Ther. 2021;10(2):687–97. doi: 10.1007/s40121-021-00417-7.
- Rampling A., Warren R.E., Berry P.J., Swirsky D., Hoggarth C.E., Bevan P.C. Atypical *Clostridium difficile* colitis in neutropenic patients. Lancet. 1982;2(8290):162–3. doi: 10.1016/s0140-6736(82)91135-7.
- Binkovitz L.A., Allen E., Bloom D., Long F., Hammond S., Buonomo C., Donnelly L.F. Atypical presentation of *Clostridium difficile* colitis in patients with cystic fibrosis. AJR Am J Roentgenol. 1999;172(2):517–21. doi: 10.2214/ajr.172.2.9930816.
- Schmidt-Hieber M., Bierwirth J., Buchheidt D., Cornely O.A., Hentrich M., Maschmeyer G., Schalk E., Vehreschild J.J., Vehreschild M.J.G.T.; AGIHO Working Group. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2018;97(1):31–49. doi: 10.1007/s00277-017-3183-7.
- Докшина И.А., Лянгузов А.В., Игнатъев С.В., Сергунина О.Ю., Калинина С.Л., Прокопьев Е.С., Дьяконов Д.А. Поражение тонкой кишки при остром миелоидном лейкозе: клинический случай и обзор литературы. Онкогематология. 2019;14(2):41–7. doi: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-41-47. [Dokshina I.A., Lyanguzov A.V., Ignatyev S.V., Ignatyev S.V., Sergunina O.Yu., Kalinina S.L., Prokopyev E.S., Dyakonov D.A. Extramedullary lesions of a small intestine in acute myeloid leukemia: case report and literature review. Onkogematologiya = Oncohematology. 2019;14(2):41–7. (In Russ.).]
- Moir D.H., Bale P.M. Necropsy findings in childhood leukaemia, emphasizing neutropenic enterocolitis and cerebral calcification. Pathology. 1976;8(3):247–58. doi: 10.3109/00313027609059005.
- Nesher L., Rolston K.V. Neutropenic enterocolitis, a growing concern in the era of widespread use of aggressive chemotherapy. Clin Infect Dis. 2013;56(5):711–7. doi: 10.1093/cid/cis998.
- Lavoie Smith E.M., Li L., Chiang C., Thomas K., Hutchinson R.J., Wells E.M., Ho R.H., Skiles J., Chakraborty A., Bridges C.M., Renbarger J. Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. J Peripher Nerv Syst. 2015;20(1):37–46. doi: 10.1111/jns.12114.
- Scappaticci G.B., Perissinotti A.J., Nagel J.L., Bixby D.L., Marini B.L. Risk factors and impact of *Clostridium difficile* recurrence on haematology patients. J Antimicrob Chemother. 2017;72(5):1488–95. doi: 10.1093/jac/dkx005.
- Игнатъев С.В., Лянгузов А.В., Докшина И.А., Янченко В.А., Лагунова О.Р., Поздеев Н.М. Анализ клинического случая антибиотик-ассоциированного колита у пациентки с лимфомой Ходжкина. Вятский медицинский вестник. 2018;1(57):67–70. [Ignatyev S.V., Lyanguzov A.V., Dokshina I.A., Yanchenko V.A., Lagunova O.R., Pozdeev N.M. Analysing clinical cases of antibiotic-associated colitis in patient with Hodgkin's lymphoma. Vyatskii medicinskii vestnik = Medical Newsletter of Vyatka. 2018;1(57):67–70. (In Russ.).]
- Клясова Г.А., Мальчикова А.О., Тандилова К.С., Блохина Е.В., Паровичникова Е.Н., Кравченко С.К., Савченко В.Г. Лечение кандидемий, вызванных *Candida albicans* и *Candida non-albicans*, у больных с опухолями системы крови. Терапевтический архив. 2019;91(8):84–92. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000385. [Klyasova G.A., Malchikova A.O., Tandilova K.S., Blohina E.V., Parovichnikova E.N., Kravchenko S.K., Savchenko V.G. Treatment of candidemia caused by *Candida albicans* and *Candida non-albicans* in patients with hematological malignancies. Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive. 2019;91(8):84–92. (In Russ.).]
- van Leeuwen P.T., van der Peet J.M., Bikker F.J., Hoogenkamp M.A., Oliveira Paiva A.M., Kostidis S., Mayboroda O.A., Smits W.K., Krom B.P. Interspecies Interactions between *Clostridium difficile* and *Candida albicans*. mSphere. 2016;1(6):e00187–16. doi: 10.1128/mSphere.00187-16.
- Torres-Flores J., Espinoza-Zamora R., Garcia-Mendez J., Cervera-Ceballos E., Sosa-Espinoza A., Zapata-Canto N. Treatment-Related Mortality From Infectious Complications in an Acute Leukemia Clinic. J Hematol. 2020;9(4):123–31. doi: 10.14740/jh751.
- Revolinski S.L., Munoz-Price L.S. *Clostridium difficile* in Immunocompromised Hosts: A Review of Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Prevention. Clin Infect Dis. 2019;68(12):2144–53. doi: 10.1093/cid/ciy845.
- Revolinski S.L., Munoz-Price L.S. *Clostridium difficile* Exposures, Colonization, and the Microbiome: Implications for Prevention. Infect Control Hosp Epidemiol. 2018;39(5):596–602. doi: 10.1017/ice.2018.36.
- Kim K.O., Gluck M. Fecal Microbiota Transplantation: An Update on Clinical Practice. Clin Endosc. 2019;52(2):137–43. doi: 10.5946/ce.2019.009.
- Голощапов О.В., Чухловин А.Б., Бакин Е.А., Станевич О.В., Клементьева Р.В., Щербakov А.А., Швецов А.Н., Суворова М.А., Бондаренко С.Н., Кучер М.А., Кулагин А.Д., Зубаровская Л.С., Моисеев И.С. Трансплантация фекальной микробиоты при реакции «трансплантат против хозяина» у детей и взрослых: методы, клинические эффекты, безопасность. Терапевтический архив. 2020;92(7):43–54. doi: 10.26442/00403660.2020.07.000773. [Goloshchapov O.V., Chukhlov A.B., Bakin E.A., Stanevich O.V., Klementeva R.V., Shcherbakov A.A., Shvetsov A.N., Suvorova M.A., Bondarenko S.N., Kucher M.A., Kulagin A.D., Zubarovskaya L.S., Moiseev I.S. Fecal microbiota transplantation for graft-versus-host disease in children and adults: methods, clinical effects, safety. Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive. 2020;92(7):43–54. (In Russ.).]
- Reyna-Figueroa J., Bejarano-Juvera A.A., García-Parra C., Barrón-Calvillo E.E., Queipo-García G.E., Galindo-Delgado P. Decrease of Postchemotherapy Complications with the Use of Probiotics in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. J Pediatr Hematol Oncol. 2021;43(4):e457–61. doi: 10.1097/MPH.0000000000001956.
- Cohen S.A., Woodfield M.C., Boyle N., Stednick Z., Boeckh M., Pergam S.A. Incidence and outcomes of bloodstream infections among hematopoietic cell transplant recipients from species commonly reported to be in over-the-counter probiotic formulations. Transpl Infect Dis. 2016;18(5):699–705. doi: 10.1111/tid.12587.

Резолюция по итогам Совета экспертов на тему: «В поиске эффективных методов диагностики и лечения злокачественных новообразований, обусловленных перестройками генов *NTRK*, злокачественных новообразований у детей и подростков, обусловленных слияниями генов *NTRK*»

Для цитирования: Резолюция по итогам Совета экспертов на тему: «В поиске эффективных методов диагностики и лечения злокачественных новообразований, обусловленных перестройками генов *NTRK*, злокачественных новообразований у детей и подростков, обусловленных слияниями генов *NTRK*». Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(3):113–6.

Resolution on the results of the Council of Experts on the topic: “In search of effective methods for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms caused by *NTRK* gene rearrangements, malignant neoplasms in children and adolescents caused by *NTRK* gene fusions”

For citation: Resolution on the results of the Council of Experts on the topic: “In search of effective methods for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms caused by *NTRK* gene rearrangements, malignant neoplasms in children and adolescents caused by *NTRK* gene fusions”. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):113–6.

27 мая 2022 г. Совет экспертов рассмотрел оптимальную схему диагностики химерных генов семейства *NTRK* у детей и подростков с солидными опухолями, а также определил наилучший момент проведения молекулярно-генетических исследований (при постановке диагноза, после прогрессии на 1-й линии терапии и т. д.). Эксперты обсудили ряд вопросов, касающихся новых возможностей повышения эффективности диагностики и лечения у детей и подростков с солидными опухолями, обусловленными перестройками генов семейства *NTRK*.

В Совете экспертов приняли участие:

Владимир Георгиевич 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 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: vgr-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120;

Светлана Рафаэлевна Варфоломеева — д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>;

Денис Юрьевич Качанов — д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины и заведующий отделением клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540;

Элла Вячеславовна Кумирова — д.м.н., врач-детский онколог, заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», главный научный сотрудник ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, научный консультант НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>;

Николай Сергеевич Грачёв — д.м.н., заведующий отделением онкологии и детской хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, e-mail: nick-grachev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>;

Николай Владимирович Жуков — д.м.н., профессор, руководитель отдела мультидисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, e-mail: 1cancerdoctor1@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, SPIN-код: 8151-9305, ResearcherID: I-3833-2018;

Дмитрий Викторович Рогожин — д.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: pathol.777@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0777-9152>;

Григорий Анатольевич Цаур — д.м.н., заведующий лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной терапии онкогематологических заболеваний ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», доцент кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: tsaur@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9881-6221>;

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

Амина Магомедовна Сулейманова — научный сотрудник, врач-детский онколог 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, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>;

Людмила Михайловна Минкина — главный внештатный детский специалист онколог и гематолог Приморского края, руководитель Краевого детского онкогематологического центра ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница № 1» (г. Владивосток);

Людмила Павловна Привалова — врач-детский онколог, главный внештатный детский специалист онколог Нижегородской области, заведующая онкологическим отделением ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»;

Инна Эмильевна Гербек — к.м.н., главный внештатный детский специалист онколог Департамента здравоохранения Томской области; <https://orcid.org/0000-0002-1076-5328>;

Роман Иванович Пименов — к.м.н., врач-детский-онколог ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», e-mail: onco@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5913-3604>;

Маргарита Борисовна Белогурова — заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>;

Дарья Константиновна Полосухина — врач-детский онколог ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», e-mail: dasha.pavlenko@mail.ru.

Конфликт интересов: статья опубликована при научно-медицинской поддержке АО «Байер». Это никак не повлияло на мнение авторов.

Опухоли с перестройками генов *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3* — это редкие (орфанные) заболевания. Распространенность солидных опухолей с химерными генами семейства *NTRK* составляет менее чем 10 случаев на 100 000 населения (в пересчете на российскую популяцию, принимая во внимание, что частота встречаемости *NTRK*-перестроек в солидных опухолях составляет менее 1 %) [1].

Нейротрофические рецепторные тирозинкиназы (*NTRK1*, 2, 3) встречаются при различных солидных опухолях у детей и взрослых — инфантильная фибросаркома, мезобластическая нефрома, воспалительная миофибробластическая опухоль, секреторный рак молочной железы, меланома, немелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, холангиокарцинома, секреторная карцинома слюнных желез, папиллярный рак щитовидной железы, глиомы и т. д. Благодаря использованию высокопроизводительных методов секвенирования нового поколения (ВПС; next-generation sequencing, NGS) было продемонстрировано, что генетические aberrации с вовлечением генов семейства *NTRK* встречаются в 1 % всех солидных опухолей [1–4]. Однако стоит отметить, что некоторые редкие злокачественные новообразования (ЗНО) демонстрируют достаточно высокий процент встречаемости данной транслокации. Так, при инфантильной фибросаркоме частота обнаружения химерного гена *ETV6-NTRK3* достигает 90–100 % [5].

Методы диагностики слияний генов *NTRK* на сегодняшний день включают [6–7]:

- иммуногистохимический метод (ИГХ);
- флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH);
- полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР);
- ВПС ДНК и/или РНК.

Важно отметить, что тропомиозин-рецепторные киназы (TRK) экспрессируются в нормальных тканях, преимущественно нейрогенной дифференцировки. В таких случаях при выполнении ИГХ с использованием антител к рап-TRK выявляется физиологическая экспрессия, но в части этих опухолей может одновременно наблюдаться и транслокация с участием одного из генов семейства *NTRK*, например, при опухолях центральной нервной системы (ЦНС). Экспрессия рап-TRK, выявляемая методом ИГХ, не ассоциированная с наличием перестройки генов *NTRK*, встречается и при других ЗНО: нейробластома, гастроинтестинальные стромальные опухоли, лейомиосаркома, аденокистозный рак и др. [8]. Таким образом, ИГХ-исследование не может быть использовано в качестве метода выбора для определения транслокаций с участием генов *NTRK*, необходимо проведение дополнительных молекулярно-генетических исследований (FISH, ОТ-ПЦР, ВПС).

Клиническое применение препарата ларотректиниб

Ларотректиниб (торговое наименование Витракви®) был успешно зарегистрирован на территории Российской Федерации:

- форма «Капсулы» зарегистрирована 6 июня 2022 г.;
- форма «Раствор для приема внутрь» зарегистрирована 20 июня 2022 г.

Ларотректиниб является селективным ингибитором TRK. Специальная разработка препарата позволила избежать взаимодействия с нецелевыми киназами. Мишенью ларотректиниба является семейство белков TRK, включая TRKA, TRKB и TRKC, кодируемых генами *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* соответственно. В широкой панели анализов очищенных ферментов ларотректиниб ингибировал TRKA, TRKB и TRKC со значением IC₅₀ в диапазоне от 5 до 11 нМ. Активность в отношении других киназ проявлялась только при более высоких концентрациях. В моделях опухолей *in vitro* и *in vivo* ларотректиниб продемонстрировал противоопухолевую активность в клетках с конститутивной активацией белков TRK в результате слияния генов, делеции белкового регуляторного домена или в клетках с гиперэкспрессией белка TRK.

Ларотректиниб показал высокую частоту и длительность ответов как у взрослых, так и у детей с опухолями, ассоциированными со слияниями генов *NTRK*, включая первичные опухоли ЦНС и метастатические поражения головного мозга, — в клинических исследованиях ларотректиниб показал частоту объективного ответа (ЧОО) 88 %, включая 39 % полных ответов (ПО) и 49 % частичных ответов (ЧО). При этом по истечении 12 мес терапии 75 % больных продолжали получать лечение. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов, получающих терапию ларотректинибом, составила 28,3 мес, медиана общей выживаемости (ОВ) — 44,4 мес [9].

Кроме того, на прошедшем в июне 2022 г. Конгрессе ASCO были представлены обновленные результаты эффективности и безопасности ларотректиниба в объединенном анализе пациентов с опухолями, обусловленными перестройками генов семейства *NTRK*. К моменту окончания сбора данных была оценена эффективность у 244 больных, получавших ларотректиниб [10].

На момент окончания сбора данных в анализ были включены 94 пациента детского возраста (< 18 лет), получавших ларотректиниб. В данном анализе встречались 7 типов опухолей, включая инфантильную фибросаркому (52 %), другие саркомы мягких тканей (40 %), мезобластическую нефрому (2 %), рак щитовидной железы (2 %), саркому кости (1 %), рак молочной железы (1 %) и меланому (1 %). В группу «другие саркомы мягких тканей» включены веретенноклеточная (18 %), не уточненные типы сарком (7 %), саркомы оболочки периферических нервов (5 %), воспалительная миофибробластическая опухоль (4 %), липофиброма (1 %), липофиброматоз (1 %), миоперицитом (1 %), мелкокруглоклеточная опухоль (1 %).

Ларотректиниб был активен при большинстве опухолей; по оценке исследователей для 94 анализируемых пациентов ЧОО составила 84 % (95 % ДИ 75–91), при этом ПО составили 27 % (у 25 пациентов). Медиана времени до ответа составила 1,8 (диапазон — 0,9–9,0) мес, а длительность лечения ранжировалась от 1 до 63+ мес. Медиана длительности ответа (ДО) на терапию препаратом ларотректиниб и ВБП у детей составили 43,3 мес и 37,4 мес соответственно; 48-месячная ОВ — 93 % (95 % ДИ 86–99).

Нежелательные явления (НЯ), связанные с терапией, отмечены у 81 % пациентов, но были в основном I либо II степени (наиболее частые — повышение аспаратаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы, снижение числа нейтрофилов, рвота).

Ларотректиниб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности: большая часть НЯ имели I или II степени тяжести. При этом только 3 % пациентов были вынуждены прекратить терапию ларотректинибом из-за НЯ, возникших во время лечения.

В связи с вышесказанным Советом экспертов были сделаны следующие выводы:

1. Обязательное тестирование на наличие транслокации *NTRK* показано детям и подросткам с высокой вероятностью выявления мутаций:

- секреторные карциномы слюнной железы и их аналоги;
- инфантильная фибросаркома;
- клеточный тип мезобластической нефромы;
- папиллярный и низкодифференцированный рак щитовидной железы;
- веретенноклеточные саркомы.

2. Дополнительные молекулярно-генетические исследования (FISH, ОТ-ПЦР, ВПС) в целях выявления мутации *NTRK* при других типах опухолей могут быть проведены по решению лечащего врача. Важно отметить, что не стоит ограничиваться нозологиями, которые перечислены выше, решение всегда следует принимать индивидуально.

3. Пациентам с нерезектабельными и/или метастатическими солидными опухолями, при отсутствии куративных программ терапии, без наличия значимых драйверных мутаций, перестроек рекомендовано проведение тестирования на перестройки *NTRK*.

4. Тестирование на наличие транслокаций *NTRK* показано детям и подросткам с высокой вероятностью выявления мутаций, рекомендовано проводить его на этапе первичной диагностики, так как выявление перестроек *NTRK* может повлиять на стратегию терапии данной группы пациентов.

5. Проведение исследования на транслокации *NTRK* не следует откладывать на момент, когда исчерпаны все опции стандартного лечения, поскольку в этом случае пациент может не успеть получить преимущества от назначения таргетной терапии при подтвержденных перестройках *NTRK*.

6. Скрининговым методом (стартовым методом) диагностики следует рассматривать определение методом ИГХ экспрессии pan-TRK в ткани опухо-

ли, а также использовать метод FISH для выявления перестроек *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3* или химерного гена *ETV6-NTRK3*.

7. В качестве оптимального метода диагностики перестройки генов *NTRK* на сегодняшний день у детей следует рассматривать:

- ОТ-ПЦР;
- ВПС РНК.

8. *NTRK*-ингибиторы, а также молекулярно-генетические методы тестирования должны быть включены в клинические рекомендации по лечению детей и подростков с различными солидными опухолями.

9. Рассмотреть возможность включения *NTRK*-ингибиторов в систему финансирования: обязательное медицинское страхование (ОМС), высокотехнологичная медицинская помощь (ВМП).

10. Эффективность терапии препаратом ларотректиниб необходимо оценивать через 4 нед лечения. При положительном эффекте (ЧО, стабилизация) и при отсутствии НЯ (III–IV степени по ВОЗ, критерии NCI CTC) рекомендуется продолжение терапии с контрольным обследованием и оценкой эффекта 1 раз в 3 мес.

11. Необходимо проводить регистрацию детей и подростков с солидными опухолями, обусловленным перестройками генов семейства *NTRK*, с оценкой эффективности терапии и внесением катамнестических данных.

12. Рекомендовано выявлять пациентов с данными типами опухолей, фиксировать их и проводить обучение патологов диагностике редких опухолей.

MA-LAR-RU-0030-1

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vaishnavi A., Le A.T., Doebele R.C. TRKking down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov.* 2015;5(1):25–34. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0765.
2. Сулейманова А.М., Сагоян Г.Б., Киргизов К.И. Новые подходы в терапии солидных опухолей у детей и подростков с использованием таргетного препарата энтрактиниб. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2019;6(4):62–8. doi: 10.21682/2311-1267-2019-6-4-62-68.
3. Stransky N., Cerami E., Schalm S., Kim J.L., Lengauer C. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun.* 2014;5:4846. doi: 10.1038/ncomms5846.
4. Chetty R. Neurotrophic tropomyosin or tyrosine receptor kinase (*NTRK*) genes. *J Clin Pathol.* 2019;72(3):187–90. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205672.
5. Hsiao S.J., Zehir A., Sireci A.N., Aisner D.L. Detection of Tumor *NTRK* Gene Fusions to Identify Patients Who May Benefit from Tyrosine Kinase (TRK) Inhibitor Therapy. *J Mol Diagn.* 2019;21(4):553–71. doi: 10.1016/j.jmoldx.2019.03.008.
6. Solomon J.P., Hechtman J.F. Detection of *NTRK* Fusions: Merits and Limitations of Current Diagnostic Platforms. *Cancer Res.* 2019;79(13):3163–8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0372.
7. Gatalica Z., Xiu J., Swensen J., Vranic S. Molecular characterization of cancers with *NTRK* gene fusions. *Mod Pathol.* 2019;32(1):147–53. doi: 10.1038/s41379-018-0118-3.
8. Conde E., Hernandez S., Sanchez E., Regojo R.M., Camacho C., Alonso M., Martinez R., Fernando Lopez-Rios. Pan-TRK Immunohistochemistry An Example-Based Practical Approach to Efficiently Identify Patients With *NTRK* Fusion Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145(8):1031–40. doi: 10.5858/arpa.2020-0400-RA.
9. Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S., DuBois S.G., Lassen U.N., Demetri G.D., Nathanson M., Doebele R.C., Farago A.F., Pappo A.S., Turpin B., Dowlati A., Brose M.S., Mascarenhas L., Federman N., Berlin J., El-Deiry W.S., Baik C., Deeken J., Boni V., Nagasubramanian R., Taylor M., Rudzinski E.R., Meric-Bernstam F., Sohal D.P.S., Ma P.C., Raez L.E., Hechtman J.F., Benayed R., Ladanyi M., Tuch B.B., Ebata K., Cruickshank S., Ku N.C., Cox M.C., Hawkins D.S., Hong D.S., Hyman D.M. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Eng J Med.* 2018;378(8):731–9. doi: 10.1056/NEJMoa1714448.
10. Mascarenhas L. et al. Poster presentation at 2022 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting. Abstr. 10030.

Резолюция Совета экспертов-онкологов «Возможности иммунотерапии препаратом динутуксимаб бета в лечении мягкотканых и костных сарком у детей» от 15 июля 2022 г., Москва

Для цитирования: Резолюция Совета экспертов-онкологов «Возможности иммунотерапии препаратом динутуксимаб бета в лечении мягкотканых и костных сарком у детей» от 15 июля 2022 г., Москва. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(3):117–9.

Resolution of the Council of Expert Oncologists “Possibilities of immunotherapy with dinutuximab beta in the treatment of soft tissue and bone sarcomas in children” dated July 15, 2022, Moscow

For citation: Resolution of the Council of Expert Oncologists “Possibilities of immunotherapy with dinutuximab beta in the treatment of soft tissue and bone sarcomas in children” dated July 15, 2022, Moscow. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):117–9.

Участники Совета экспертов-онкологов:

Светлана Рафаэлевна Варфоломеева — д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Кирилл Игоревич Киргизов — к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Светлана Александровна Кулева — д.м.н., профессор, заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга;

Татьяна Викторовна Горбунова — к.м.н., главный врач НИИ детской онкологии и гематологии, старший научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Мария Михайловна Ефимова — врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 3 (опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Елизавета Андреевна Просекина — биолог патологоанатомического отделения с прозектурой ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Введение

В России в 2021 г. были диагностированы 3663 ребенка (в возрасте 0–17 лет) с впервые выявленными злокачественными новообразованиями (ЗНО). На долю сарком мягких тканей (СМТ) приходится около 7 %, а на долю остеогенных сарком — около 2,4–2,6 % всех ЗНО, выявленных у детей [1–3].

Чаще всего среди СМТ встречаются рабдомиосаркомы (РМС), а среди первичных сарком костей — саркома Юинга (СЮ) и остеосаркома. СМТ занимают 3-е место в структуре заболеваемости детей 0–14 лет экстракраниальными солидными опухолями после опухолей центральной нервной системы и нейробластомы (НБ). Остеогенная саркома является самой распространенной первичной опухолью костей у детей и подростков. СЮ — 2-я по частоте встречаемости (после остеосаркомы) опухоль костей у детей. В европейских странах общая заболеваемость опухолями семейства СЮ составляет около 2–3 случаев на 1 млн населения в возрасте до 20 лет.

К сожалению, уже на этапе установления диагноза почти треть пациентов из этих групп опухолей, имеют отдаленные метастазы на исходном уровне, а еще одна треть рецидивирует после проведения терапии 1-й линии.

Актуальность

Несмотря на прогресс в химиотерапевтических комбинациях, новые хирургические подходы и лучевые методы, местные и отдаленные рецидивы являются одной из основных проблем в лечении сарком у детей. Прогноз 5-летней выживаемости таких пациентов остается удручающим и не превышает 20–30 % (в зависимости от типа саркомы) при рецидивирующих или резистентных к лечению формам. В настоящее время успехи применения таргетной терапии у пациентов с метастатическим распространением, рецидивом или рефрактерным течением СМТ и костей крайне ограничен. Поиск новых мишеней и таргетных препаратов оправдан и востребован,

поскольку это позволит расширить терапевтические опции для данной группы больных и, возможно, улучшит их прогноз [4, 5].

Экспрессия дисаialogанглиозида GD2 характерна для 98–100 % НБ, определяется в большинстве случаев меланомы, ретинобластомы, при СЮ и в различной степени при мелкоклеточном раке легкого, глиоме, остеосаркоме и при различных типах СМТ. Поскольку он экспрессируется в относительно широком диапазоне типов опухолей, дисаialogанглиозид GD2 можно рассматривать как антиген, ассоциированный с опухолью, он может способствовать более злокачественному фенотипу опухоли за счет усиленной клеточной пролиферации, роста, подвижности, миграции, адгезии и инвазии. Таким образом, профиль экспрессии дисаialogанглиозида GD2 и его роль в биологии рака обеспечивают обоснование клинического нацеливания на этот антиген с помощью моноклональных антител против GD2 и других терапевтических подходов [6].

Динутуксимаб бета представляет собой моноклональное антитело против GD2-антигена, которое нацелено на GD2-экспрессирующие опухолевые клетки, что приводит к фагоцитозу и разрушению посредством антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, лизису посредством комплемент-зависимой цитотоксичности, апоптозу и некрозу посредством прямой индукции элиминации клеток [6].

Динутуксимаб бета был одобрен Европейской комиссией в мае 2017 г. «для лечения НБ высокого риска у пациентов в возрасте 12 месяцев и старше, которые ранее получали индукционную химиотерапию и достигли, по крайней мере, частичного ответа с последующей миелоаблативной терапией и трансплантацией стволовых клеток». Он также одобрен в Евросоюзе для пациентов «с рецидивирующей или рефрактерной НБ в анамнезе с остаточным заболеванием или без него» [7]. В Российской Федерации препарат динутуксимаб бета начали использовать в терапии НБ высокого риска с 2017 г. 15.07.2022 лекарственный препарат динутуксимаб бета зарегистрирован в России (№ регистрационного удостоверения ЛП-008352) [8].

На основании вышеизложенного в настоящее исследование включили анти-GD2 моноклональное антитело (динутуксимаб бета) во 2-ю линию противоопухолевого лечения детей с СМТ и костными саркомами в целях оценки эффективности, улучшения исходов у пациентов с положительным уровнем экспрессии GD2.

Результаты

В ходе работы Совета экспертов были рассмотрены предварительные данные первого клинического протокола исследования эффективности и безопасности терапии динутуксимабом бета в лечении рецидивирующих и рефрактерных СМТ и костных сарком у детей. Также был продемонстрирован результат определения экспрессии ганглиозида GD2 в образцах ткани сарком методом проточной цитофлуориметрии. Эксперты представили на обсуждение собственные результаты, полученные в 2 федеральных онкологических исследовательских центрах.

В рамках протокола у 30 пациентов были исследованы образцы ткани сарком, и в 67 % случаев ($n = 20$) была определена положительная экспрессия GD2. Исследованные образцы включали: 30 % – остеогенные саркомы, 33 % – СЮ, 27 % – РМС, 7 % – веретенноклеточные саркомы и 3 % – недифференцированные саркомы. Из 20 пациентов с GD2-положительной экспрессией 11 были включены в исследование в соответствии с критериями включения, среди них: 4 с СЮ, 4 с РМС, 2 с остеосаркомой и 1 больной с недифференцированной СМТ. Один пациент выбыл из исследования досрочно, остальные 10 продолжают терапию динутуксимабом бета.

По результатам представленных данных Совет экспертов заключил:

1. Ганглиозид GD2 экспрессировался в большом проценте случаев исследуемых типов сарком (67 %). Необходимо совершенствовать методику определения экспрессии в целях снижения процента нежизнеспособных опухолевых клеток.

2. На первом этапе исследования оценены безопасность и переносимость препарата и было показано, что большинство пациентов переносят терапию

Первая оценка эффективности и переносимости динутуксимаба бета (сводный анализ)

Исследовательские центры	Число пациентов, n	Морфологический диагноз	Оценка эффективности	Оценка безопасности
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России	6	Остеогенная саркома ($n = 2$), РМС ($n = 2$), СЮ ($n = 2$)	Полная ремиссия ($n = 2$), частичная ремиссия ($n = 2$), стабилизация ($n = 1$), прогрессирование ($n = 1$)	Нежелательные явления (НЯ) I–II степени: болевой синдром, капиллярная токсичность, выброс цитокинов НЯ III степени: кардиотоксичность ($n = 1$)
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России	5	СЮ ($n = 2$), РМС ($n = 2$), недифференцированная СМТ ($n = 1$)	Разнонаправленная динамика ($n = 1$), стабилизация ($n = 2$), прогрессирование ($n = 1$), терапия прервана ($n = 1$)	НЯ I–II степени: нефротоксичность, болевой синдром НЯ IV степени: кардиотоксичность ($n = 1$)
Анализ популяции	11	СЮ ($n = 4$), РМС ($n = 4$), остеогенная саркома ($n = 2$), недифференцированная СМТ ($n = 1$)	Полная ремиссия ($n = 2$), частичная ремиссия ($n = 2$), стабилизация ($n = 4$), прогрессирование ($n = 2$)	НЯ I–II степени ($n = 9$), НЯ III степени ($n = 1$), НЯ IV степени ($n = 1$)

динутуксимабом бета достаточно хорошо и имеют НЯ I–II степени, что соответствует инструкции по применению препарата. У одного больного развилось НЯ III степени, и терапия была приостановлена до восстановления кардиологических показателей, после чего пациент продолжил участие в исследовании. У одного больного терапия была прекращена из-за осложнений сопутствующего заболевания.

3. На момент первого анализа эффективности терапии динутуксимабом бета 80 % включенных в иссле-

дование пациентов ($n = 8$) ответили на терапию, у 40 % отмечен объективный ответ.

4. Дальнейшее наблюдение за пациентами и оценка эффективности и безопасности препарата после окончания плана терапии динутуксимабом бета у всех пациентов, включенных в протокол, запланированы на октябрь 2022 г., что позволит более детально и объективно оценить результаты иммунотерапии согласно цели исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Саркомы мягких тканей». Национальное общество детских гематологов и онкологов, 2020 г.
2. Клинические рекомендации «Злокачественные новообразования костей и суставных хрящей: остеосаркома, саркома Юинга». Национальное общество детских гематологов и онкологов, 2020 г.
3. Справка об организации медицинской помощи детям Российской Федерации с онкологическими заболеваниями, 2022 г.
4. Моргачева Д.А., Панова Д.Ю., Белогурова М.Б. Таргетная терапия в лечении метастатических, рецидивных и рефрактерных форм саркомы Юинга и остеогенной саркомы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(1):57–63. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-1-57-63.
5. Wingerter A., El Malki K., Sandhoff R., Seidmann L., Wagner D.C., Lehmann N., Vewinger N., Frauenknecht K.B.M., Sommer C.J., Traub F., Kindler T., Russo A., Otto H., Lollert A., Staatz G., Roth L., Paret C., Faber J. Exploiting Gangliosides for the Therapy of Ewing's Sarcoma and H3K27M-Mutant Diffuse Midline Glioma. Cancers (Basel). 2021;13(3):520. doi: 10.3390/cancers13030520.
6. Nazha B., Inal C., Owonikoko T.K. Disialoganglioside GD2 Expression in Solid Tumors and Role as a Target for Cancer Therapy. Front Oncol. 2020;10:1000. doi: 10.3389/fonc.2020.01000. eCollection 2020.
7. Qarziba: Summary of product characteristics.
8. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022 г.

Памяти Валентина Ивановича Лебедева

Трудовая деятельность выдающегося детского хирурга, заслуженного врача Российской Федерации, д.м.н., профессора Валентина Ивановича Лебедева началась в должности хирурга на Крайнем Севере после окончания в 1957 г. 2-го Московского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова. С 1960 г. он работал в Морозовской детской больнице, в которой в 1962 г. было создано первое в нашей стране отделение детской онкологии (руководитель — Л.А. Дурнов). Именно там Валентин Иванович и состоялся как детский онколог.



В.И. Лебедев стоял у истоков нового направления — хирургии детей с онкологическими заболеваниями — и вырос до ведущего специалиста в области детской онкологии, высококвалифицированного врача, способного проводить наиболее сложные хирургические вмешательства у детей с опухолями различной локализации. Диапазон его научных интересов в детской онкологии многогранен, они нашли свое отражение в диссертационных работах — кандидатской на тему «Нейрогенные опухоли забрюшинного пространства

у детей» (1972 г.) и докторской «Лечение нейробластомы» (1986 г.). Валентин Иванович — автор более 300 печатных работ и 6 монографий.

С 1976 до 2005 г. В.И. Лебедев был бессменным руководителем торакоабдоминального отделения и руководителем отдела общей онкологии Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра (ныне — ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). С 2005 по 2016 г. он занимал должность ведущего научного

сотрудника отделения опухолей торакоабдоминальной локализации. В 1997 г. ему было присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Нас покинул один из основоположников детской онкологии в России, профессор В.И. Лебедев — навсегда наш, любимый, безотказный труженик, не искавший почестей и величия, но преданный своей профессии, скромный в амбициях и притязаниях настоящий Доктор и Учитель! Светлая память о нем навсегда останется в наших сердцах!

25 лет Республиканскому научно-практическому центру детской онкологии, гематологии и иммунологии Республики Беларусь

13 октября 2022 г. исполнилось 25 лет Республиканскому научно-практическому центру детской онкологии, гематологии и иммунологии Республики Беларусь.

Четверть века! За этой цифрой стоят годы напряженного труда, стоит команда — люди, объединенные одной целью. За эти 25 лет учреждение стало центром высокотехнологичной медицины на уровне высочайших мировых стандартов.

История Центра — это история развития онкологической и гематологической помощи детям Республики Беларусь.

В 1977 г., 45 лет назад, на базе 1-й клинической больницы г. Минска было организовано детское гематологическое отделение на 30 коек, в котором работали 3 врача, а дети с солидными опухолями получали лечение по протоколам для взрослых пациентов в онкологических отделениях. Первое детское онкологическое отделение было организовано в НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова только в 1989 г., его возглавил

к.м.н. Р.С. Исмаил-заде. Авария на Чернобыльской АЭС и последующий распад СССР обнажили проблемы лечения детей с онкологическими и злокачественными гематологическими заболеваниями в Республике: отсутствие единой тактики ведения пациентов, диспансеризации и последующего наблюдения за излеченными пациентами, а главное — необходимой материально-технической базы. Такая ситуация требовала вмешательства и радикальных изменений. С 1989 г. в практику детской онкогематологии стали внедряться современные международные протоколы диагностики и лечения, расширился штат врачей, которые получили возможность стажироваться в ведущих клиниках Европы. В 1990 г. на базе детского гематологического отделения был создан детский гематологический центр, который возглавила к.м.н. О.В. Алейникова, в следующем году принято решение о строительстве детской онкогематологической клиники при содействии австрийской общественной организации «Хильсверк», действующей под патронатом австрийского правительства. В 1994 г. на месте будущего Центра был заложен первый камень с капсулой, содержащей послание потомкам. Три года шла постоянная работа, связанная не только со строительством здания, но и с формированием про-

фессионального коллектива, способного вдохнуть жизнь в новые стены. В 1996 г. было принято решение о создании в Беларуси первого в своем роде Республиканского научно-практического центра детской онкологии и гематологии (Центр). Сейчас такие структуры стали распространенными, а в 1990-х годах объединение науки и клиники в единую систему считалось настоящим прорывом.

13 октября 1997 г. состоялось торжественное открытие Центра. Детские гематологи 1-й клинической больницы, детские онкологи НИИ онкологии и медицинской радиологии, а также научные сотрудники объединились под одной крышей, чтобы сообща двигаться к единой цели — спасению детских жизней.

С историей Центра связаны имена и судьбы людей, внесших огромный вклад в его развитие, ставших генераторами и вдохновителями рождения новых технологий и их внедрения в практику. Это и первый директор Центра — член-корреспондент НАН Беларуси, д.м.н., профессор О.В. Алейникова, которая возглавила Центр, будучи еще кандидатом медицинских



наук. Это и первый заместитель директора по науке — д.м.н., профессор М.П. Потапнев, который практически с нуля создал ядро научного отдела, в дальнейшем превратившееся в площадку, где рождаются новые технологии и «куются» научные кадры. На плечи первого заместителя директора по клинике, к.м.н. О.Н. Романовой легла непростая работа по формированию и становлению медицинского коллектива, обладающего высоким профессиональным потенциалом. Под руководством первой заведующей отделением старшего возраста, к.м.н. Н.Е. Конопки и первого заведующего отделением солидных опухолей у детей,

к.м.н. Р.С. Исмаил-заде выросло целое поколение детских онкологов нашей страны. В последующем Оксана Николаевна, Рейман Садыкович и Наталья Евгеньевна стали докторами медицинских наук. На протяжении 25 лет существования Центра бессменные заведующий операционным блоком, к.м.н. А.Т. Шиманский, заведующий отделением функциональной диагностики, к.м.н. И.В. Бегун, заведующий отделением младшего возраста Д.В. Кочубинский стали наставниками не одного поколения врачей. Организатором работы консультативно-поликлинического отделения, в котором осуществлялся не только республиканский консультативный прием, но и амбулаторное лечение и диспансеризация детей с гематологическими, онкогематологическими заболеваниями, злокачественными новообразованиями (ЗНО) и первичными иммунодефицитами (ПИД), около 20 лет была его первая заведующая — С.Н. Морозова.

Первое в стране отделение трансплантации костного мозга для детей возглавил Ю.С. Стронгин, под его началом 1 июня 1998 г. в Международный день защиты детей была проведена первая аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, а 19 августа того же года выполнена первая аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Сегодня Центр — ведущее медицинское учреждение в Республике по трансплантации костного мозга и периферических стволовых клеток у детей, ежегодно выполняются до 70 трансплантаций как пациентам из Беларуси, так и детям из стран зарубежья. Это, с одной стороны, полностью покрывает потребности страны, а с другой, позволяет оказать посильную помощь другим нуждающимся. Потенциал Центра таков, что число трансплантаций в год может быть увеличено до 100 и более. Ведется активный поиск неродственных доноров не только в Центральном реестре доноров гемопоэтических стволовых клеток Республики Беларусь, но и за ее пределами (в банках доноров России, Казахстана, Польши, Германии).

Сегодня в Центре работают 125 врачей, 231 медицинская сестра и 40 научных сотрудников. И каждый из них в эти юбилейные дни испытывает большое профессиональное счастье и гордость, что дело его жизни, его личные вложения в профессию оправдались. Центр живет и развивается. Ежегодно около 6000 пациентов получают медицинскую помощь в стационарных отделениях, проводится около 40 000 консультаций на амбулаторном этапе.

Юбилей — это и оценка своей работы на определенном этапе. Мы с полной уверенностью можем сказать, что за четверть века коллектив Центра сделал очень многое:

— коечный фонд учреждения вырос со 136 до 198 — эти цифры говорят не только об увеличении объемов медицинской помощи, но и о колоссальном труде всех сотрудников;

— благодаря успешному сочетанию науки и практики значительно улучшены результаты лечения пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Общая 5-летняя выживаемость детей на сегодняшний день составляет 82 %, а по некоторым нозологическим формам превышает 90 % (бессобытийная выживаемость пациентов с острым лимфобластным лейкозом — 90 %, общая выживаемость пациентов с лимфомой Ходжкина — 96 %, бессобытийная выживаемость — 89 %, с ретинобластомой, нефробластомой, хроническим миелоидным лейкозом — более 95 %);

— среднегодовой темп снижения показателя смертности от ЗНО в последние 5 лет составил 4 % в год;

— создан «Детский канцер-субрегистр Республики Беларусь» (сертификат информационного ресурса № 0170100025 от 12.12.2001) на базе отделения эпидемиологии детского рака, организатором и вдохновителем которого были С.В. Петрович и О.И. Быданов. Субрегистр сочетает в себе элементы как обычного эпидемиологического, так и госпитального регистра на популяционном уровне. Это уникальная популяционная база данных со 100 % учетом всех случаев ЗНО у детей. Результаты исследований на основе этих данных имеют колоссальное значение не только для здравоохранения Республики, но и для мировой практики. Детский канцер-субрегистр является полноправным членом Международной ассоциации реестров онкологических заболеваний (IACR), Международного агентства по исследованию рака (IARC), Международного исследования оценки заболеваемости раком у детей (ИСС-3), проектов CONCORD-2, 3 (глобального наблюдения за тенденциями выживаемости при раке), ACCIS (автоматизированных информационных систем по детскому раку);

— создан архив цифровых изображений;

— с 2009 г. функционирует Банк для персонифицированного забора и хранения пуповинной крови — уникального источника стволовых клеток. В настоящее время в Банке пуповинной крови хранится более 1300 образцов;

— в 2008 г. была разработана и запатентована технология получения биотрансплантата мезенхимальных стволовых клеток из костного мозга и начато его применение в онкогематологии. В 2015 г. прошла регистрация биомедицинского клеточного продукта «Клетки мезенхимальные стволовые костного мозга человека»;

— внедрены в практику передовые методы диагностики и лечения: генно-инженерные технологии получения индивидуализированных противораковых вакцин при лимфомах, солидных опухолях, нейробластоме; трансплантация мезенхимальных стволовых клеток при различных заболеваниях; терапия натуральными киллерными клетками; CAR T-клеточная терапия; генетическое профилирование опухоли; новые методы иммунотерапии пациентов со ЗНО;

формирование индивидуальной панели генов для мониторингирования остаточных опухолевых клеток; внедрение технологий секвенирования нового поколения; разработка новых молекулярных маркеров прогноза при ряде ЗНО у детей и другие инновационные методы;

— с 2002 г. Центр занял лидирующую позицию по вопросам диагностики и лечения ПИД у детей. Благодаря целенаправленной деятельности к.б.н. М.В. Белевцева, ныне заместителя директора по науке, в 2006 г. Центр был включен в J-project. А в 2009 г. Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь за учреждением закреплён статус головной организации по диагностике ПИД. Расширение спектра научной и клинической деятельности в этой области привело к тому, что 31 октября 2011 г. Центр получил новое название — Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». Признанием заслуг в диагностике ПИД стало заключение в 2012 г. договора о сотрудничестве с Центром диагностики и изучения первичных иммунодефицитов им. Джеффри Моделла (США). При его поддержке был создан Республиканский регистр ПИД (сертификат информационного ресурса № 0761918200 от 04.05.2019). В настоящее время всем пациентам с врожденным нарушением анти-телообразования, нуждающимся в пожизненной заместительной терапии, доступно в полном объеме подкожное введение препаратов иммуноглобулина в домашних условиях. Все пациенты детского воз-

раста имеют возможность использовать концентрат ингибитора С1;

— с 2010 г. Центр взял на себя лечение пациентов в возрасте 18–29 лет с диагнозом «острый лимфобластный лейкоз». Лечение по клиническим протоколам, принятым в детской практике, незамедлительно продемонстрировало свою эффективность, и с 2016 г. к этим больным прибавились еще и молодые взрослые в возрасте 18–21 года, страдающие остеогенными саркомами, саркомой Юинга, острым миелобластным лейкозом, неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина, а в 2018 г. — пациенты в возрасте 22–30 лет с диагнозом «герминогенные опухоли яичка (группа высокого риска или с рецидивом заболевания)». И такое решение оказалось верным;

— за время существования Центра 5 его сотрудников стали докторами наук, 38 — кандидатами;

— в 2018 г. на базе учреждения открыт Образовательный центр для обучения врачей-специалистов диагностике и лечению онкологических, гематологических заболеваний и ПИД.

Несмотря на любые вызовы и трудности нашего времени, у Центра было, есть и будет будущее. Началась масштабная работа по реновации учреждения. В ближайших планах постройка нового корпуса и полная реконструкция имеющихся в распоряжении площадей, а также создание условий для привлечения молодых специалистов. И конечно, по-прежнему в приоритете остается оказание высокотехнологичной специализированной помощи пациентам детского возраста со ЗНО, гемопатиями и ПИД.

*М.В. Борисевич, к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе
Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии*

*Т.А. Углова, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинических исследований научного отдела
Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии*

*И.В. Пролесковская, к.м.н., заместитель директора по клинике
Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии*

Современные подходы к терапии пациентов с рефрактерной/рецидивирующей нейробластомой группы высокого риска: итоги Совета экспертов

М.Б. Белогурова¹, С.Р. Варфоломеева², А.П. Казанцев², И.В. Казанцев³, Д.Ю. Качанов⁴, С.А. Кулева⁵, Э.В. Кумирова⁶, Д.В. Литвинов⁴, Г.Б. Сагоян², Т.В. Шаманская⁴

¹ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68А, лит. А; ²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23; ³НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;

⁴ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1; ⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁶ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/98

Нейробластома (НБ) — наиболее частая экстракраниальная солидная опухоль у детей в возрасте 0–14 лет. Современные программы лечения основаны на стратификации пациентов на 3 группы риска. Несмотря на применение мультимодальной терапии, прогноз у пациентов группы высокого риска остается неблагоприятным. Опухолевые клетки при НБ в большинстве случаев экспрессируют гликолипид дисialogанглиозид (GD2), который рассматривается как мишень для проведения иммунотерапии (ИТ). К одному из современных препаратов для ИТ, широко применяющемся во всем мире, относится Накситамаб, рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело класса IgG1 против GD2. В условиях *in vitro* он продемонстрировал более высокую степень сродства с GD2-клеточной поверхностью.

9 сентября 2022 г. в Москве прошел Совет экспертов с участием ведущих специалистов российских федеральных и региональных онкологических центров и приглашенного международного эксперта Хауме Мора — руководителя Детского онкологического центра Детской больницы Sant Joan de Déu в Барселоне. Целью Совета было обсуждение подходов к терапии пациентов с рефрактерной/рецидивирующей НБ группы высокого риска в Европе и Российской Федерации и места ИТ в данном лечении. Ведущими федеральными центрами представлен опыт применения Накситамаба в России благодаря расширенному доступу к терапии. В завершении участниками Совета экспертов были высказаны рекомендации по дальнейшим шагам и перспективам применения ИТ и химиоиммунотерапии в России.

Modern approaches to the therapy of patients with refractory/recurrent high-risk neuroblastoma: results of the expert council

М.Б. Belogurova¹, S.R. Varfolomeeva², A.P. Kazantsev², I.V. Kazantsev³, D.Yu. Kachanov⁴, S.A. Kuleva⁵, E.V. Kumirova⁶, D.V. Litvinov⁴, G.B. Sagoyan², T.V. Shamanskaya⁴

¹Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological); let. A, 68A Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia; ²N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; ³Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia; ⁴Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ⁵N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia; ⁶Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia

Neuroblastoma (NB) is the most common extracranial tumor in children aged 0–14 years. Modern approaches to the treatment are based on the stratification of patients into 3 risk groups. Despite the use of multimodal therapy, the prognosis for high-risk patients remains unfavorable. Tumor cells in NB in most cases express the glycolipid disialoganglioside GD2, which is considered as a target for immunotherapy. Naxitamab, a humanized anti-GD2 antibody of the IgG1 class, is one of the modern drugs widely used for immunotherapy throughout the world. Naxitamab has shown higher affinity to GD2 *in vitro*.

On September 9, 2022 Advisory Board was held in Moscow with the participation of experts from leading Russian federal and regional centers of oncology and an invited international expert Jaume Mora — Head of the Children's Oncology Center of the Sant Joan de Du Children's Hospital in Barcelona. The purpose of Advisory Board was to discuss approaches to the treatment of patients with refractory/recurrent high-risk NB in Europe and the Russian Federation and the place of immunotherapy in this treatment. Leading federal centers presented the experience of using Naxitamab due to the Expanded Access. The experts of Advisory Board made recommendations on further steps and prospects for the use of immunotherapy and chemoimmunotherapy in Russia.

Нейробластома (НБ) — наиболее частая экстракраниальная солидная опухоль у детей в возрасте 0–14 лет. Современные программы лечения основаны на стратификации пациентов на 3 группы риска. В группу высокого риска стратифицируются около 40–50 % больных. Несмотря на применение мультимодальной терапии, прогноз у пациентов группы высокого риска остается неблагоприятным (вероятность долгосрочной общей выживаемости составляет менее 50 %). Опухолевые клетки при НБ в большинстве случаев экспрессируют гликолипид дисиалоганглиозид (GD2), который рассматривается как мишень для проведения иммунотерапии (ИТ) [1].

К одному из современных препаратов для ИТ, широко применяющемуся во всем мире, относится Накситамаб.

Накситамаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело класса IgG1 против GD2. В условиях *in vitro* он продемонстрировал более высокую степень сродства с GD2-клеточной поверхностью и способность вызывать антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксическую реакцию (ADCC) и комплимент-опосредованную цитотоксическую реакцию (CDC) [2–4].

Накситамаб одобрен FDA (Food and Drug Administration, США) для применения в комбинации с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ) для лечения детей старше 1 года и взрослых с рецидивирующей или рефрактерной НБ группы высокого риска с поражением костей и/или костного мозга при достижении частичного ответа, минимального ответа или стабилизации заболевания на предшествующую терапию [5]. Безопасность и эффективность Накситамаба в сочетании с ГМ-КСФ была подтверждена в группе пациентов от 1 года с рефрактерной или рецидивирующей НБ высокого риска с поражением костей и/или костного мозга после терапии 1-й линии или последующей терапии, а также у пациентов, которые находились в состоянии 2-й полной ремиссии по результатам 2 открытых несравнительных исследований, исследования 201 ($n = 25$) и исследования 12-230 ($n = 72$) [5–10].

9 сентября 2022 г. в Москве прошел Совет экспертов с участием ведущих специалистов российских федеральных и региональных онкологических центров и приглашенного международного эксперта Хауме Мора — руководителя Детского онкологического центра Детской больницы Sant Joan de Déu в Барселоне. Целью Совета было обсуждение подходов к терапии пациентов с рефрактерной/рецидивирующей НБ группы высокого риска в Европе и Российской Федерации и места ИТ в данном лечении. Были поставлены 3 задачи: обсудить текущую ситуацию и современный взгляд на место ИТ в лечении пациентов с рефрактерной/рецидивирующей НБ группы высокого риска в Европе и Российской Федерации; определить основные вопросы при выборе тактики ведения (в том числе с применением ИТ) больных рефрактерной/

рецидивирующей НБ группы высокого риска в зависимости от статуса заболевания и достигнутого ответа на предшествующую терапию; выработать возможные схемы применения ИТ у пациентов при достижении различного ответа на предшествующую терапию.

Совет экспертов был открыт его председателями — С.Р. Варфоломеевой и Д.В. Литвиновым.

Х. Мора представил собственный опыт применения ИТ в течение последних 5 лет для лечения пациентов с рефрактерной/рецидивирующей НБ группы высокого риска с применением Накситамаба в комбинации с ГМ-КСФ, режима HITS (темозоломид + иринотекан + Накситамаб + ГМ-КСФ) и омбуртамаба.

Далее в ходе заседания был представлен опыт лечения пациентов с рефрактерной/рецидивирующей НБ группы высокого риска, в том числе с применением ИТ в ведущих российских федеральных и региональных онкологических центрах. Освещены основные подходы к выбору тактики ведения больных в зависимости от статуса заболевания и достигнутого ответа на предшествующую терапию.

Подчеркнуто, что в рамках зарегистрированных FDA показаний Накситамаб рекомендован к применению при сохранении остеомиелитных метастазов у пациентов с первично-рефрактерной НБ.

Ведущими федеральными центрами представлен опыт применения Накситамаба в России. Благодаря расширенному доступу к терапии по жизненным показаниям Накситамаб назначен более чем 20 пациентам, 6 завершили терапию с положительным результатом, 2 прекратили терапию в связи с развитием нежелательных явлений, остальные находятся в процессе лечения в ведущих онкологических центрах страны.

В качестве иллюстрации возможностей применения Накситамаба Т.В. Шаманская, И.В. Казанцев и Г.Б. Сагоян представили сложные клинические случаи.

Во второй части мероприятия все участники Совета экспертов высказали свое мнение и предложения по дальнейшим шагам и перспективам применения ИТ и химиоиммунотерапии в России. Были получены следующие рекомендации:

1. Основываясь на доказательной базе, международной практике и опыте применения Накситамаба в России, препарат может применяться в 2 схемах: Накситамаб + ГМ-КСФ и Накситамаб + темозоломид + иринотекан + ГМ-КСФ (HITS).

2. Лечение в режиме Накситамаб + ГМ-КСФ наиболее целесообразно применять у пациентов старше 1 года с подтвержденным диагнозом НБ группы высокого риска:

- при первично-рефрактерном заболевании с поражением костей и/или костного мозга, достигшие стабилизации, смешанного ответа или частичного ответа (с персистенцией более 3 MIBG-позитивных очагов в костях и/или с поражением костного мозга) на предшествующую индукционную терапию;

• при достижении неполного ответа (стабилизация, смешанный ответ или частичный ответ, за исключением очень хорошего частичного ответа/полного ответа) в костях и/или костном мозге на терапию рецидива или прогрессии (в том числе после ранее проведенной ИТ).

3. Лечение в режиме НИТС (Накситамаб + темозоломид + иринотекан + ГМ-КСФ) наиболее целесообразно применять у пациентов старше 1 года с подтвержденным диагнозом рецидива/прогрессии НБ группы высокого риска при неудовлетворительном

ответе на противорецидивную терапию (за исключением прогрессирования), в особенности при сохранении мягкотканых очагов.

4. Проводить тщательный мониторинг безопасности с контролем рекомендованной схемы премедикации и введения, нежелательных явлений во время и после инфузии.

5. Рекомендовать включение препарата Накситамаб в список для фонда «Круг Добра» с учетом вырабатанных критериев для назначения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шаманская Т.В., Андреева Н.А., Уталиева Д.Т., Качанов Д.Ю. GD2-направленная иммунотерапия нейробластомы группы высокого риска с использованием химерных антител ch14. 18. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020;19(3):173–8. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-173-188. [Shamanskaya T.V., Andreeva N.A., Utalieva D.T., Kachanov D.Yu. GD2-targeted immunotherapy for high-risk neuroblastoma using chimeric ch14.18 antibodies. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020;19(3):173–8. (In Russ.)].
2. Sait S., Modak S. Anti-GD2 immunotherapy for neuroblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(10):889–904. doi: 10.1080/14737140.2017.1364995.
3. Cheung N.K.V., Guo H., Hu J., Tassev D.V., Cheung I.Y. Humanizing murine IgG3 anti-GD2 antibody m3F8 substantially improves antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity while retaining targeting *in vivo*. *Oncoimmunology*. 2012;1(4):477–86. doi: 10.4161/onci.19864.
4. Lisby S., Liebenberg N., Bukrinski J., Sonderby P., Lund-Hansen T. Naxitamab, An Antibody with Distinct Complementary Determining Regions and High Binding Affinity to Disialoganglioside GD2. *Pediatric Blood Cancer*. 2020;67:281–2.
5. Danyelza (naxitamab-gqgk). Prescribing Information: 14. Clinical studies. Y-mAbs Therapeutics, Inc.; 25 Nov 2020.
6. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03363373>. Accessed 30 July 2021.
7. Morgenstern D.A., Mora J., Chan G.C., Nysom K., Bear M., Dalby L.W., Kushner B.H. Pivotal Trial 201 data on outpatient administration of naxitamab (Hu3F8), a humanized GD2 targeted immunotherapy for the treatment of refractory/relapsed (R/R) high-risk (HR) neuroblastoma (NB). *Ann Oncol*. 2020;31:1448. doi: 10.1016/j.annonc.2020.10.562.
8. Mora J., Chan G.C., Morgenstern D.A., Nysom K., Bear M., Dalby L.W., Kushner B.H. Efficacy and updated safety results from pivotal phase II trial 201 of naxitamab (Hu3F8): A humanized GD2-targeted immunotherapy for the treatment of refractory/relapsed (R/R) high-risk (HR) neuroblastoma (NB). *Ann Oncol*. 2020;31:1448. doi: 10.1016/j.annonc.2020.10.563.
9. Kushner B.H., Cheung I.Y., Modak S., Basu E.M., Roberts S.S., Cheung N.K. Humanized 3F8 anti-GD2 monoclonal antibody dosing with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with resistant neuroblastoma: a phase 1 clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1729–35. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4005.
10. Mora J., Chan G.C., Morgenstern D.A., Nysom K., Bear M.K., Tornøe K., Kushner B.H. Outpatient administration of naxitamab in combination with granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor in patients with refractory and/or relapsed high-risk neuroblastoma: Management of adverse events. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2022;e1627. doi: 10.1002/cnr2.1627.

II Школа по диагностике и лечению детей с опухолями почек с международным участием

2–3 сентября 2022 г. состоялась II Школа по диагностике и лечению детей с опухолями почек (ОП) с международным участием (Школа) в гибридном формате.

Ее слушателями стали 300 врачей из России, Беларуси, Армении, США. Очно присутствовали 57 специалистов из 10 субъектов России.

Доклады о современных тенденциях в области ОП у детей были представлены ведущими специалистами России. Три патолога из России и США познакомили участников Школы с новой классификацией почечно-клеточной карциномы и особенностями редких ОП у детей. Обсуждены критерии направления пациентов с ОП на медико-генетическое консультирование и молекулярно-генетическое тестирование.

В рамках Школы были рассмотрены новые подходы к терапии и возможные осложнения у пациентов с нефробластомой. Международными экспертами выступили Мария Третьякова (США), А.Г. Агаронян

(Армения), Э. Шагинян (Армения). Традиционная лекционная программа была совмещена с активным обсуждением клинических случаев.

Видеозапись Школы доступна на сайте 1med.tv.



Открытие нового отделения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в рамках Форума «Инновационная онкология»



5 сентября 2022 г. в рамках Форума «Инновационная онкология» состоялось торжественное открытие отделения неонатальной онкологии в НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Отделение будет принимать самых маленьких пациентов со злокачественными новообразованиями, в штате — врачи-детские онкологи, гематологи, неонатологи.

Форум «Инновационная онкология» проходил уже в 3-й раз и собрал более 3000 слушателей. Традиционно в рамках мероприятия состоялась сессия по детской онкологии-гематологии.

Международный симпозиум «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия»

15–17 сентября 2022 г. в Санкт-Петербурге состоялся традиционный XVI международный симпозиум памяти Р.М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия», который был организован НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой и в этот раз был посвящен также памяти профессора Б.В. Афанасьева. В мероприятии приняли участие ведущие международные эксперты, лидеры отечественной гематологии и онкологии. В этом году прошла объемная сессия, посвященная вопросам ТГСК у детей, которая состояла из 3 заседаний.



V юбилейный Международный форум онкологии и радиотерапии

19–20 сентября 2022 г. в Москве прошел V юбилейный Международный форум онкологии и радиотерапии, в рамках которого состоялся «День детской

онкологии». Результаты работы представили ведущие учреждения нашей страны, оказывающие помощь детям со злокачественными новообразованиями.

XXI Российский конгресс

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

21–23 сентября 2022 г. в Москве состоялся XXI Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», который был посвящен 95-летию со дня основания НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. В рамках праздничной церемонии открытия

прозвучали поздравления от Минздрава России, депутатов Государственной Думы Российской Федерации. Сессии по детской онкологии были посвящены инновационным технологиям, применяемым детскими хирургами в лечении детей со злокачественными новообразованиями.

Научно-образовательный семинар «Дальние регионы»

27–28 сентября 2022 г. состоялся научно-образовательный семинар в области гематологии, онкологии и иммунологии у детей и молодых взрослых по программе «Дальние регионы» для специалистов, работающих в Тюменской области и Ханты-Мансийском автономном округе.

Мероприятие прошло в очном формате на базе ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница № 1». В его рамках ведущие специ-

алисты НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой и других учреждений выступили с научными докладами. Состоялось обсуждение возможностей развития службы детской онкологии и гематологии в субъектах Российской Федерации и создания окружных центров.



Swixx BioPharma

Современные препараты доступны для всех

ООО «Свикс Биофарма»

125047, г. Москва, 1-я Тверская-Ямская ул.,
д. 23, стр. 1, эт. 5, пом V ком. 4

Тел. +7 495 229 06 61

russia.info@swixxbiopharma.com

**НОВАЯ
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**
с увеличенным сроком годности
до 36 месяцев

ОНКАСПАР как важнейший компонент терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) на этапах от индукции до консолидации позволяет пациентам достичь полной ремиссии

Препарат ОНКАСПАР (пэгаспаргаза) показан в качестве компонента противоопухолевой комбинированной терапии при остром лимфобластном лейкозе у детей от рождения до 18 лет и у взрослых пациентов¹

Представительство АО «Лаборатории Сервье», 125196, Российская Федерация, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, тел. +7(495) 937 07 00. Регистрационное удостоверение: ЛП-№(000545)-(РГ-РУ)