

Ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал

Quarterly scientific-and-practical
peer-reviewed journal

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

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

4' **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

PROS

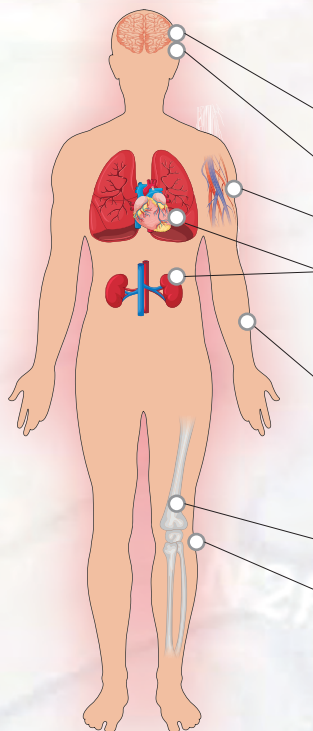
(PIK3CA related overgrowth spectrum)

Спектр синдромов избыточного разрастания тканей, ассоциированных с мутацией *PIK3CA*

PROS включает сосудистые мальформации и другие многочисленные пороки развития, развивающиеся в результате мутации в гене *PIK3CA*. Мутации гена *PIK3CA* возникают на ранних стадиях эмбрионального развития и приводят к повышенной активации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), которая стимулирует рост и деление клеток¹.

Симптомы PROS¹

- ▶ Макродактилия
- ▶ Гемигиперплазия
- ▶ Мышечная гемигипертрофия
- ▶ Инфильтрирующий липоматоз лица
- ▶ CLOVES
- ▶ Мегалэнцефалия
- ▶ Сосудистые мальформации
- ▶ Поражение кожи
 - ▶ Эпидермальный невус
 - ▶ Себорейный кератоз
 - ▶ Доброкачественный лихеноидный кератоз



Осложнения PROS²

- ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ
- КРОВОИЗЛИЯНИЯ И ЭМБОЛИЯ
- СОСУДИСТЫЕ МАЛЬФОРМАЦИИ
- НАРУШЕНИЯ РАБОТЫ СЕРДЦА И ПОЧЕК
- НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ
- ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ
- ЗАДЕРЖКА РАЗВИТИЯ
- ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ
- СКЕЛЕТНЫЕ НАРУШЕНИЯ
- ПОВЕРХНОСТНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Диагностика PROS

Молекулярно-генетическая диагностика синдрома PROS у детей проводится в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» и в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ.

В ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» можно записаться на медико-генетическую консультацию и/или передачу образцов ткани из очага поражения по **e-mail: semenova@med-gen.ru** к врачу-генетику Семеновой Наталии Александровне. Консультация и молекулярно-генетическое тестирование для граждан РФ бесплатны.

Для определения мутации гена *PIK3CA* в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ необходимо связаться с референс-центром патоморфологических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических и лучевых методов исследований по телефону **+7-812-439-95-28** или по почте: **mol.oncology@gmail.com** и назначить время приезда курьера для забора парафинового блока с тканью из очага поражения. Исследование проводится бесплатно в рамках научной программы Центра.

Доставка и возврат образца ткани курьером проводятся бесплатно по всей территории РФ.

1. Canaud G, et al. Orphanet J Rare Dis. 2021 8;16(1):306. 2. Hughes et al., Curr Opin Pediatr. 2020;32(4):539-546.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров и иных подобных мероприятий.

ООО «Новartis Фарма», 125315 г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70. Тел.: +7 (495) 967 12 70, факс: +7 (495) 967 12 68. www.novartis.ru 439297/ONCO/Adv A4-5/04.22/1



Ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал

4' 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)
<http://nodgo.org/>

Издатель:
ООО «Графика», 127055, Москва, ул. Новолесная, 5.
<http://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. № 4. 1—136.

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)

Белогурова Маргарита Борисовна, д.м.н., профессор, заведующая детским онкологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», профессор кафедры педиатрии, медико-социальной экспертизы и реабилитации детей-инвалидов ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России, ведущий научный сотрудник института онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Валиев Тимур 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

Виллхс 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

4' 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 Novoselskaya 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 Novoselskaya 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. № 4. 1—136.

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



Pierre Fabre

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

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

Торговое название: Гемангиол®. МНН: пропранолол. Показания: пролиферирующая инфантильная гемангиома, требующая системной терапии. Способ применения: внутрь. Противопоказания: возраст ребенка менее 5 недель на день начала лечения; дети на грудном вскармливании, если мать принимает ЛП, противопоказанные для совместного применения с пропранололом; гиперчувствительность к компонентам ЛП; бронхиальная астма, бронхоспазм в анамнезе; АВ блокада II-III степени; синдром слабости СУ; урежение ЧСС и снижение АД; кардиогенный шок; неконтролируемая СН; стенокардия Принцметала; нарушения периферического артериального кровообращения; предрасположенность к гипогликемии; феохромоцитома. Побочное действие, с осторожностью: см. инструкцию по применению. По рецепту. Перед применением ознакомиться с инструкцией по применению. РУ: ЛП-Н(000326)-(ПФ-РУ). Для подробной информации обращайтесь по адресу: ООО «Пьер Фабр», 119048, г. Москва, р-н Хамовники, ул. Усачева, д. 2, стр. 1. Тел.: +7 495 789 9533. www.pierre-fabre.com/ru-ru, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com. Для специалистов здравоохранения, 1-PFM-HEM-NOV-2021.

ОТ РЕДАКЦИИ

10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Протонная лучевая терапия у пациентов детского возраста с опухолями центральной нервной системы: особенности метода, анализ клинических данных

11

А.Ю. Смирнова, Г.Г. Радулеску, Н.А. Воробьев, И.В. Безъязычная, Н.И. Мартынова, Д.А. Моргачева, М.Б. Белогурова, Ю.В. Диникина

Риск лептоменингеального метастазирования у детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением

27

А.Д. Родина, В.Г. Поляков, Т.В. Горбунова, А.С. Крылов, А.Л. Кашанина, О.А. Меркулов, С.Р. Варфоломеева

Регионарные блокады под ультразвуковой навигацией при энуклеации глазного яблока у детей с ретинобластомой

37

Е.И. Белоусова, Н.В. Матинян, А.А. Цинцадзе, Д.А. Кузнецов, Е.А. Ковалева, Т.Л. Ушакова, Т.Р. Панферова, В.Г. Поляков

Поражение орбиты в дебюте онкогематологических заболеваний у детей

44

Т.Л. Ушакова, Т.Т. Валиев, В.Г. Поляков, Ю.В. Артеменко, Т.Р. Панферова, А.А. Малахова, Т.И. Бланкова, В.Е. Власова

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Реконструктивная хирургия сосудов в детской онкологии: обзор литературы

53

Н.Н. Гургенидзе, Г.И. Попов, А.А. Кутенков, А.А. Трушин, А.Н. Зайцева, А.Н. Швецов, И.В. Казанцев, А.А. Захаренко

Стимуляторы гемопоэза в лечении и профилактике реакции «трансплантат против хозяина»

64

А.Д. Ширин, Р.Я. Власенко, Н.Ю. Анисимова, К.И. Киргизов, Т.Т. Валиев, Н.Г. Степанян, Т.З. Алиев, Г.Е. Морозевич, О.А. Одарюк, Д.В. Филоненко, Н.Э. Нифантьев, К.М. Новрузов, И.О. Чикилева, М.В. Киселевский

Качество жизни пациентов с ретинобластомой и методы их поддержки и реабилитации

75

А.В. Котельникова, А.В. Тарасенко, А.А. Яровой

Лучевой дерматит: современные представления о патогенезе, принципах профилактики и лечения

81

Т.С. Бельшева, Т.Т. Валиев, Е.А. Шатохина, В.А. Григоренко, А.С. Полонская, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Клинический случай первичной множественной гемангиоэндотелиомы у ребенка с поражением центральной нервной системы

88

М.А. Колчева, Э.В. Кумирова, М.И. Лившиц, Д.А. Скобеев, В.Н. Умеренков, Б.И. Олейников, А.А. Кузнецова, Г.Е. Чмутин

Лапароскопическая циторедуктивная операция с гипертермической химиоперфузией брюшной полости при перитонеальном саркоматозе у ребенка с эмбриональной рабдомиосаркомой: первый отечественный опыт в педиатрической практике <i>Д.Г. Ахаладзе, Л.Л. Рабаева, А.А. Кривоносов, Н.Н. Меркулов, С.Р. Талыпов, И.В. Твердов, Н.Г. Ускова, Г.С. Рабаев, Н.С. Грачёв</i>	96
Саркома правой бедренной кости с гетерогенной морфологией, схожей с миоэпителиальной карциномой и амплификацией гена <i>EWSR1</i> у мальчика 15 лет. Клиническое наблюдение и обзор литературы <i>И.В. Сидоров, А.С. Федорова, Е.И. Коноплева, А.С. Шарлай, Д.М. Коновалов</i>	102
Острый лейкоз из ранних Т-клеток-предшественников: вопросы диагностики, лечения, описание собственного клинического наблюдения <i>Ю.С. Коркина, Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева</i>	107
Клинический случай: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при анемии Фанкони в дебюте рефрактерной анемии с избытком бластов <i>М.Е. Прокофьев, И.О. Костарева, К.А. Сергиенко, Н.Г. Степанян, Н.В. Сидорова, К.И. Киргизов</i>	114

РЕЗОЛЮЦИИ

Резолюция по итогам Совета экспертов на тему: «Инфантильная гемангиома — междисциплинарная проблема, имеющая унифицированное решение: от выявления/диагностики и лечения до возмещения» <i>С.Р. Варфоломеева</i>	119
Резолюция III объединенного Конгресса НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации — 2022»	122

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ-ГЕМАТОЛОГИИ

Современные достижения детской онкологии и гематологии: данные 54-го Конгресса Международного общества детских онкологов (SIOP) <i>Т.Т. Валиев</i>	125
Обзор 54-го Конгресса Международного общества детских онкологов (SIOP) <i>Т.В. Горбунова</i>	129

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

III объединенный Конгресс НОДГО и РОДО	131
I Школа по диагностике и лечению ретинобластомы у детей с международным участием	131
Научно-образовательный семинар «Дальние регионы»	132
II встреча «Российской группы BFM»	132
Евразийская Школа детского онколога и гематолога	132
Победители премии «За верность профессии — 2022»	133

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

136

FROM EDITION

10

ORIGINAL STUDIES

Proton beam therapy in pediatric patients with central nervous system tumors: method features, clinical data analysis

11

A.Yu. Smirnova, G.G. Radulesku, N.A. Vorobyov, I.V. Bezyazychnaya, D.A. Morgacheva, N.I. Martynova, M.B. Belogurova, Yu.V. Dinikina

Risk of leptomeningeal metastasis in children with parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial spread

27

A.D. Rodina, V.G. Polyakov, T.V. Gorbunova, A.S. Krylov, A.L. Kashanina, O.A. Merkulov, S.R. Varfolomeeva

Ultrasound navigation during blockade in children with retinoblastoma with enucleation of the eyeball

37

E.I. Belousova, N.V. Matinyan, A.A. Tsintsadze, D.A. Kuznetsov, E.A. Kovaleva, T.L. Ushakova, T.R. Panferova, V.G. Polyakov

Orbital impairment in the debut of oncohematological diseases in children

44

T.L. Ushakova, T.T. Valiev, V.G. Polyakov, Yu.V. Artemenko, T.R. Panferova, A.A. Malakhova, T.I. Blankova, V.E. Vlasova

LITERATURE REVIEWS

Reconstructive vascular surgery in pediatric oncology: literature review

53

N.N. Gurgendize, G.I. Popov, A.A. Kutenkov, A.A. Trushin, A.N. Zayceva, A.N. Shvetsov, I.V. Kazantsev, A.A. Zakharenko

Hematopoietic stimulants in the treatment and prevention of graft-versus-host disease

64

A.D. Shirin, R.Ya. Vlasenko, N.Yu. Anisimova, K.I. Kirgizov, T.T. Valiev, N.G. Stepanyan, T.Z. Aliev, G.E. Morozevich, O.A. Odaryuk, D.V. Filonenko, N.E. Nifantiev, K.M. Novruzov, I.O. Chikileva, M.V. Kiselevskiy

Quality of life of patients with retinoblastoma and methods of their support and rehabilitation

75

A.V. Kotelnikova, A.V. Tarasenko, A.A. Yarovoy

Radiation dermatitis: current view on pathogenesis, principles of profilaxis and treatment

81

T.S. Belysheva, T.T. Valiev, E.A. Shatokhina, V.A. Grigorenko, A.S. Polonskaya, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva

CLINICAL CASES

Clinical case of primary multiple hemangioendothelioma in a child with CNS lesions

88

M.A. Kolcheva, E.V. Kumirova, M.I. Livshits, D.A. Skobeev, V.N. Umerenkov, B.I. Oleynikov, A.A. Kuznetsova, G.E. Chmutin

Laparoscopic cytoreductive surgery with hyperthermic chemoperfusion of the abdominal cavity for peritoneal sarcomatosis in a child with embryonal rhabdomyosarcoma. The first Russian experience in pediatric practice <i>D.G. Akhaladze, L.L. Rabaeva, A.A. Krivososov, N.N. Merkulov, S.R. Talypov, I.V. Tverdov, N.G. Uskova, G.S. Rabaev, N.S. Grachev</i>	96
Sarcoma of the right femur with heterogeneous morphology similar to myoepithelial carcinoma and amplification of the <i>EWSR1</i> gene in a 14-year-old boy. Clinical observation and literature review <i>I.V. Sidorov, A.S. Fedorova, E.I. Konopleva, A.S. Sharlai, D.M. Konovalov</i>	102
Early T-cell precursor leukemia: questions of diagnosis, treatment and description of own clinical case <i>Yu.S. Korkina, T.T. Valiev, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva</i>	107
Clinical case: allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells for Fanconi anemia in the onset of refractory anemia with excess blasts <i>M.E. Prokofiev, I.O. Kostareva, K.A. Sergeenko, N.G. Stepanyan, N.V. Sidorova, K.I. Kirgizov</i>	114

RESOLUTIONS

Resolution on the results of the Council of Experts on the topic: “Infantile hemangioma is an interdisciplinary problem that has a unified solution: from detection/diagnosis and treatment to reimbursement” <i>S.R. Varfolomeeva</i>	119
Resolution of the III Joint Congress of NODGO and RODO “Actual Problems and Prospects for the Development of Pediatric Oncology and Hematology in the Russian Federation – 2022”	122

PRACTICAL QUESTIONS OF PEDIATRIC ONCOLOGY-HEMATOLOGY

Innovative advances in pediatric oncology and hematology: data of 54th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) <i>T.T. Valiev</i>	125
Overview of 54th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) <i>T.V. Gorbunova</i>	129

OUR COMMUNITY – ACTIVITIES OF THE NSPHO

III Joint Congress of NODGO and RODO	131
I School for Diagnosis and Treatment of Retinoblastoma in Children with International Participation	131
Scientific and educational seminars on the program “Remote regions”	132
II meeting of the “Russian group BFM”	132
Eurasian School of Pediatric Oncology and Hematology	132
The winners of the prize “For loyalty to the profession – 2022”	133

INFORMATION FOR AUTHORS

136

Уважаемые коллеги!

Дорогие друзья!

Вот и наступил новый, 2023 год. Каждый год для всех нас всегда новый, полный веры в исполнения желаний. Ушедший год принес нам много потрясений, но были и хорошие моменты. Они связаны как с нашими общими мероприятиями, так и с развитием РЖДГО. Прошел III объединенный Конгресс НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации — 2022», который позволил нам всем поддержать друг друга и укрепить дружеские и научные связи. В рамках 3 блестяще организованных командой Конгресса дней Форум посетили более 400 очных и 1000 делегатов в формате онлайн.

2022 год продемонстрировал развитие кооперации между центрами детской онкологии и гематологии, в том числе и на базе нашего Общества. Так, в этом году была сформирована многоцентровая команда по диагностике и лечению детей с синдромом избыточного роста с мутацией *PIK3CA*, включающая специалистов из 6 центров. Начала работу группа по изучению и лечению сарком мягких тканей с использованием иммунотерапии под руководством профессора С.А. Кулевой, произошло объединение 2 центров по лечению саркомы Юинга под руководством О.М. Романцовой и И.В. Казанцева. На сегодняшний день Российская группа БФМ включает 13 центров, а под руководством Д.Ю. Качанова и А.М. Сулеймановой в России активно работает группа по редким опухолям, демонстрирующая высокий уровень подготовки и единства. Расширяется круг учреждений, которые участвуют в мультицентровых исследованиях. Например, НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН и РАН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России вступил в исследование по младенческому острому лимфобластному лейкозу, инициированному ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Уверены, что в наступившем году мы продолжим объединяться и лечить детей в мультидисциплинарной и многоцентровой команде.

Особую благодарность выражаем редакционной коллегии и рецензентам журнала, которые доброжелательно настроены к авторам, искренне поддерживают их на всех этапах работы над рукописью. Вдумчивый подход рецензентов позволяет улучшать статьи и находить новые аспекты в исследуемой проблеме.

Пусть Новый год откроет нам двери в новую жизнь, где есть место только радостным новостям, приятным сюрпризам, переменам к лучшему, успешным стартам и достижению вершин. Пусть он задаст настрой на ближайшие 365 дней — приподнятый, оптимистичный. Пусть каждый загадает самое несбыточное желание и искренне поверит в его скорейшее осуществление.

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

Редакция РЖДГО

Протонная лучевая терапия у пациентов детского возраста с опухолями центральной нервной системы: особенности метода, анализ клинических данных

А.Ю. Смирнова¹, Г.Г. Радулеску², Н.А. Воробьев^{3,4}, И.В. Безъязычная¹, Н.И. Мартынова³, Д.А. Моргачева¹, М.Б. Белогузова^{1,2}, Ю.В. Диникина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

²ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А;

³ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина»; Россия, 197373, Санкт-Петербург, ул. Глухарская, 16, корп. 2;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

Контактные данные: Анна Юрьевна Смирнова smirnova_a_yu@almazovcentre.ru

Актуальность. Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) являются наиболее часто встречающимися солидными опухолями детского возраста, подход к лечению которых является мультимодальным и сочетает хирургический этап, интенсивную полихимиотерапию (ПХТ) и лучевую терапию (ЛТ). Вследствие токсичности, преимущественно отдаленной, ЛТ имеет ограниченное применение у пациентов детского возраста, особенно для детей младше 3 лет. Физические особенности протонной ЛТ (ПЛТ) позволяют минимизировать риск и виды токсических осложнений в сравнении с фотонной ЛТ (ФЛТ) и делают ее предпочтительнее в детском возрасте.

Цель исследования — проанализировать опыт проведения ПЛТ у пациентов младше 18 лет с различными вариантами злокачественных новообразований (ЗНО) ЦНС с оценкой факторов риска острой и отдаленной токсичности и ее клинических проявлений.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 63 курсов ПЛТ, выполненной 58 пациентам со ЗНО ЦНС за период с 2018 по 2022 г. на базе Центра протонной терапии ОО «ЛДЦ МИБС». Наиболее детально оценивались проявления локальной и системной острой токсичности с оценкой влияния возраста, объема ЛТ, использования предшествующей химиотерапии (ХТ) и сочетанной химиолучевой терапии на степень выраженности нежелательных явлений (НЯ).

Результаты. В исследуемой когорте преобладали пациенты с эмбриональными ЗНО ЦНС (72,3 %). Медиана возраста составила 5 лет 2 месяца, медиана периода наблюдения — 15 мес. В 36 % случаев был достигнут полный ответ к началу проведения ПЛТ. Преобладали пациенты с проведением краниоспинального облучения (КСО) (60 %) в сочетании с локальной ПЛТ. Среди проявлений острой токсичности преобладали НЯ I–II степени. Наиболее часто встречались местные реакции в виде дерматитов (84 %), фокальных алопеций (96 %). Среди системных НЯ чаще всего имели место гематологические осложнения (84 %). Более выраженный профиль токсичности зарегистрирован в группе пациентов с КСО, в то время как потенцирующая ХТ, возраст пациента, предшествующая ПХТ не оказывали значимого влияния на выраженность большинства оцениваемых НЯ ($p > 0,05$).

Оценка поздних токсических эффектов (ПТО) была затруднительна ввиду недлительного периода катмнеза, кумулятивного влияния других методов лечения на развитие НЯ. Среди зарегистрированных ПТО: фокальные алопеции (14 %), эндокринопатии (7 %), неврологические проявления (6 %). У 1 (2 %) ребенка зарегистрированы тяжелый неврологический дефицит, вторичная эпилепсия с регрессом психомоторных навыков, что также может быть ассоциировано с потенцирующим влиянием предшествующей ХТ и высокодозной ХТ.

Заключение. Проведенный анализ наших данных и обзор литературы позволяют сделать заключение об относительно низком профиле токсичности ПЛТ, что является определяющим критерием для использования у пациентов детского возраста. Основным фактором риска развития НЯ является КСО. Приемлемая острая токсичность повторной ПЛТ позволяет использовать данный метод лечения у пациентов с прогрессированием/рецидивом заболевания при отсутствии альтернативных терапевтических опций.

Ключевые слова: дети, опухоли ЦНС, лучевая терапия, протонное облучение, токсичность

Для цитирования: Смирнова А.Ю., Радулеску Г.Г., Воробьев Н.А., Безъязычная И.В., Мартынова Н.И., Моргачева Д.А., Белогузова М.Б., Диникина Ю.В. Протонная лучевая терапия у пациентов детского возраста с опухолями центральной нервной системы: особенности метода, анализ клинических данных. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(4):11–26.

Информация об авторах

А.Ю. Смирнова: врач-детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: smirnova_a_yu@almazovcentre.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-5293-9568>

Г.Г. Радулеску: врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения опухолей у детей СПб КНПЦСВМП(о), e-mail: radulesky@mail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0001-7276-9976>

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

И.В. Безъязычная: лаборант-исследователь научно-исследовательской лаборатории детской нейроиоммуноонкологии Центра персонализированной медицины НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: bezyazchnaya.i@gmail.com; <https://www.orcid.org/0000-0003-4071-5468>

Н.И. Мартынова: врач-радиотерапевт отделения протонной терапии ООО «ЛДЦ МИБС», e-mail: martynova@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-1679-5173>

Д.А. Моргачева: врач-детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: morgacheva_da@almazovcentre.ru; <https://www.orcid.org/0000-0001-9540-1162>

М.Б. Белогурова: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Института гематологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, заведующая отделением химиотерапии и комбинированного лечения опухолей у детей СПб КНПЦСВМП(о), e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>, SPIN-код: 2627-4152

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

Вклад авторов

А.Ю. Смирнова: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, написание текста рукописи, составление резюме

Г.Г. Радулеску: разработка дизайна исследования, сбор данных, обзор публикаций по теме статьи, составление списка литературы, написание текста рукописи

Н.А. Воробьев: сбор данных, анализ полученных данных, написание текста рукописи

И.В. Безъязычная: сбор данных, обзор публикаций по теме статьи, составление списка литературы, написание текста рукописи

Н.И. Мартынова, Д.А. Моргачева: сбор данных, анализ полученных данных

М.Б. Белогурова: научное редактирование, финальное одобрение текста рукописи

Ю.В. Диникина: разработка дизайна исследования, научное редактирование, финальное одобрение текста рукописи

Proton beam therapy in pediatric patients with central nervous system tumors: method features, clinical data analysis

A.Yu. Smirnova¹, G.G. Radulesku², N.A. Vorobyov^{3, 4}, I.V. Bezyazchnaya¹, D.A. Morgacheva¹, N.I. Martynova³, M.B. Belogurova^{1, 2}, Yu.V. Dinikina¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia;

²Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological); 68A Leningradskaya St., Pesochny, S.-Petersburg, 197758, Russia; ³Diagnostic and Treatment Center of International Institution for Biological Systems named after Sergey Berezin; Bldg. 2, 16 Glukharskaya St., S.-Petersburg, 197373, Russia; ⁴Saint-Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Emb., S.-Petersburg, 199034, Russia

Introduction. Central nervous system (CNS) tumors are the most common pediatric solid tumor, that need multimodality treatment approach including surgery, intensive chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT). Due to toxicity, mostly late, RT has limited use in children, especially those under 3 years of age. The physical characteristics of proton beam therapy (PBT) minimize the risk and types of toxicity compared to photons, making it the preferred choice for pediatric use.

Aim – to analyze the experience of PBT in patients under 18 years of age with various types of CNS malignancies, the assessment of risk factors for acute and late toxicity and its clinical manifestations.

Materials and methods. A retrospective analysis of 63 courses of PBT performed in 58 patients with CNS malignancies for the period from 2018 to 2022 was carried out on Proton Center of the Sergey Beresin Medical Institute. The manifestations of local and systemic toxicity (predominantly acute) were analyzed, with an assessment of the influence of age, the volume of RT, the use of previous and concomitant CT on the severity of adverse events (AE).

Results. In the study cohort, patients with embryonal CNS malignancies predominated (72.3 %). Median age was 5 years 2 months, median follow-up was 15 months. In 36 % of cases, a complete response was achieved by the start of PBT. Patients with craniospinal irradiation (CSI) prevailed (60 %). Among the manifestations of toxicity, AE grade I–II predominated. The most common AE were local reactions (dermatitis (84 %), focal alopecia (96 %)). Among systemic AE, hematological complications (84 %) were the most often occurred. A more pronounced toxicity profile was registered in the group with CSI, while concomitant CT, the patient's age, previous CT did not significantly affect the severity of most of the assessed AE parameters ($p > 0.05$).

The analysis of late toxic effects was difficult due to the short follow-up period, the cumulative effect of other treatment modalities on the AE's development. The reported complications included persistent focal alopecia (14 % of cases), endocrinopathies (7 %), neurological manifestations (6 %). One (2 %) child had a severe neurological deficit, secondary epilepsy with psychomotor regression, which can also be associated with the potentiating effect of previous CT and high-dose CT.

Conclusion. The analysis of our data and literature review allows to conclude that PBT has relatively low toxicity profile, which is the determining factor for choosing this method of RT in pediatric patients. The main risk factor of AE's was CSI. The acceptable acute toxicity of repeat PBT makes it possible to be used in pts with disease progression or relapse in case of absence of alternative therapeutic options.

Key words: children, CNS tumors, radiotherapy, proton beam radiation, toxicity

For citation: Smirnova A.Yu., Radulesku G.G., Vorobyov N.A., Bezyazchnaya I.V., Morgacheva D.A., Martynova N.I., Belogurova M.B., Dinikina Yu.V. Proton beam therapy in pediatric patients with central nervous system tumors: method features, clinical data analysis. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(4):11–26.

Information about the authors

A.Yu. Smirnova: Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: smirnova_a_yu@almazovcentre.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-5293-9568>

G.G. Radulesku: Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Tumors in Children at Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Special Types of Medical Care (Oncological), e-mail: radulesky@mail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0001-7276-9976>

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

I.V. Bezyazhnyaya: Researcher of the Laboratory of Pediatric Neuro-Immuno-Oncology of the Personalized Medicine Centre at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: bezyazhnyaya.i@gmail.com; <https://www.orcid.org/0000-0003-4071-5468>

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

D.A. Morgacheva: Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: morgacheva_da@almazovcentre.ru; <https://www.orcid.org/0000-0001-9540-1162>

M.B. Belogurova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Scientific Collaborator of Institution of Hematology of Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Tumors in Children at Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Special Types of Medical Care (Oncological), e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-7471-7181>, SPIN-code: 2627-4152

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

Authors' contributions

A.Yu. Smirnova: development of research design, data collections, data analysis, writing the text of the article, composing a resume

G.G. Radulesku: development of research design, data collections, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article

N.A. Vorobyev: data collections, data analysis, writing the text of the article

I.V. Bezyazhnyaya: data collections, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article

N.I. Martynova, D.A. Morgacheva: data collections, data analysis

M.B. Belogurova: scientific editing, final approval of the article

Yu.V. Dinikina: development of research design, scientific editing, final approval of the article

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

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022). / **Funding.** This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

Введение

Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) занимают 2-е место [1] после лейкозов в структуре детской онкологической заболеваемости, при этом до 20 % случаев регистрируются у детей младше 3 лет. Более агрессивное течение заболевания у детей раннего возраста связано с часто встречающимися неблагоприятными гистологическими вариантами опухоли и молекулярно-генетическими поломками, что обуславливает у них менее благоприятный прогноз для жизни и требует эскалации противоопухолевой терапии. Однако интенсификация терапии у данной когорты больных связана с высоким риском развития как острых, так и поздних токсических осложнений лечения (ПТО), что нередко является лимитирующим фактором в первую очередь для проведения лучевой терапии (ЛТ).

Несмотря на чрезвычайное разнообразие опухолей ЦНС у детей по анатомическим, морфологическим и молекулярно-генетическим характеристикам, в настоящее время лечебная тактика все еще основана на использовании 3 методов терапии — хирургического, интенсивной полихимиотерапии (ПХТ) и ЛТ. Современные возможности персонализации лечения включают опции таргетной и иммунотерапии на основании изучения молекулярно-генетического профиля опухоли.

Осложнения, возникающие при проведении ЛТ, подразделяют на острые, появляющиеся во время проведения курса облучения или сразу после его завершения (0–3 мес), и поздние, регистрируемые

через 3 мес и более после ЛТ. Токсичность данного метода определяется разовой и суммарной (СОД) дозами облучения, графиком проведения ЛТ, общим состоянием пациента и использованием сопутствующих методов лечения и сроков их проведения [2, 3].

Сегодня одной из важнейших проблем лечения являются разнообразные ПТО [4], смещая тем самым фокус терапии от «вылечить любой ценой» до минимизации токсичности проводимой противоопухолевой терапии с использованием новых лечебных стратегий.

Исторически ЛТ занимала одну из ключевых позиций в лечении опухолей ЦНС, однако в 1980–90-е годы с появлением интенсивной ПХТ в детской онкологии наиболее эффективным был признан комплексный подход в лечении указанной патологии.

До настоящего времени традиционно использовалась ЛТ с фотонным излучением (ФЛТ). Данный вид ЛТ позволял достигать хорошего локального контроля и приводил к увеличению общей выживаемости (ОВ) пациентов. Однако ФЛТ сопряжена с высоким процентом ПТО на окружающие здоровые ткани или органы риска (ОР), включая структуры ЦНС (хиазма, гипофиз, гипоталамус и др.), а также на экстракраниальные органы (сердце, легкие, кишечник, щитовидная железа и др.). [5]. Протонная ЛТ (ПЛТ) является передовым методом радиационной медицины, при котором используются протоны, а излучение подводится только в пределах лучевого пучка с минимальным рассеивающим эффектом на окружающие здоровые ткани, т. е. с минимальным воздействием на

ткани вне таргетного поля опухоли. При ПЛТ в отличие от традиционной ФЛТ доза на здоровые ткани снижается в 1,5–3 раза за счет уменьшения входящей дозы и отсутствия дозы на выходе (пик Брэгга), благодаря чему ПЛТ представляет альтернативу ФЛТ для детей с опухолями ЦНС, находящимися вблизи ОР (рис. 1) [4].

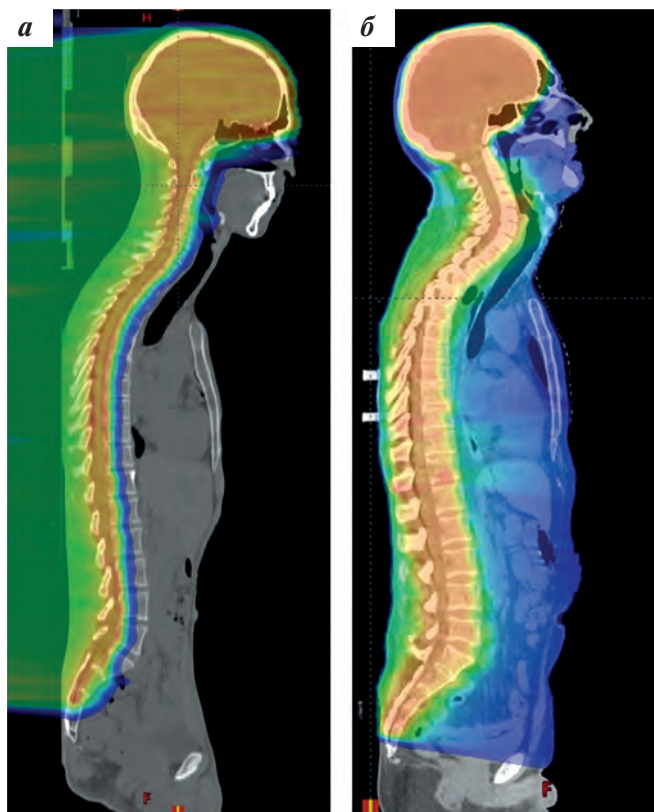


Рис. 1. Распределение ионизирующего излучения (5 % от предписанной дозы) при протонном (а) и фотонном (б) краниоцервикальном облучении (КСО). В случае фотонов малые дозы покрывают все структуры, находящиеся в проекции спинного мозга, вплоть до передней грудной и брюшной стенки, увеличивая токсичность и повышая риск развития радиоиндуцированных опухолей

Fig. 1. Distribution of ionizing radiation (5 % of the prescribed dose) in proton (a) and photon (b) craniocervical irradiation (CSI). In the case of photons, low doses cover all structures located in the projection of the spinal cord up to the anterior chest and abdominal wall, increasing toxicity and the risk of development radio-induced tumors

Следует отметить, что биологические эффекты протонов и фотонов на опухоль практически одинаковые [6, 7], поэтому главным акцентом во всех исследовательских протоколах является оценка ПТО ЛТ. В работе R. Carbonara et al. [8] проведена ретроспективная оценка 88 опубликованных статей в целях оценки дозы ЛТ (протоны/фотоны) на ОР. Было отобрано 12 исследований, результаты которых включены в метаанализ. Метаанализ интракраниальных доз на ОР показал значимые преимущества протонов над фотонами: на ствол (среднее значение (СЗ): 2,07, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,21 против 2,93; $p < 0,00001$), правый гиппокамп (СЗ: 5,72, 95 % ДИ 0,25 против 11,16; $p < 0,04$), промежуточный мозг (СЗ: 5,08, 95 % ДИ 3,36 против 6,80; $p < 0,00001$), хиазму (СЗ: 4,34, 95 % ДИ 2,37 против 6,28; $p < 0,00001$).

Такие же результаты были получены при оценке оказываемого воздействия на улитку и гипофиз. Кроме этого, были продемонстрированы преимущества протонов над фотонами и на экстракраниальные ОР при КСО (сердце, легкие, желудок, кишечник и др.) [8–11], что подтверждает снижение дозы облучения при использовании ПЛТ как на интракраниальные, так и на экстракраниальные ОР.

Следует отметить сложности интерпретации данных проводимых исследований в отношении оценки ПТО из-за малой численности пациентов в изучаемых когортах, а также, как правило, возможности проведения только ретроспективной оценки, что нередко не позволяет должным образом оценить основную причину развития данных осложнений (основное заболевание, хирургическое лечение, химиотерапия (ХТ), ЛТ и др.). Развитие ПТО привело к ограничению назначения ЛТ детям в возрасте до 3–5 лет, однако в случаях агрессивного течения заболевания и невозможности достижения контроля над ростом опухоли при использовании только ХТ и операции актуальными становятся вопросы о применении более современных и менее токсичных видов ЛТ, а также нередко к редукции СОД [12, 13].

В настоящее время для достижения лучших результатов лечения и уменьшения ПТО следует выбирать не только вид ионизирующего излучения, но и технику проведения ЛТ. Самым прогрессивным методом ЛТ является “Pencil beam scanning” – сканирование карандашным пучком (СКП), который позволяет подводить высокие дозы конформной ЛТ и уменьшать нейтронную контаминацию ОР [14]. При СКП протоны проникают в самые труднодоступные места сложных или неправильной формы новообразований за счет сканирования опухоли по всему объему. В работе S. Tran et al. [15] проведена оценка ПТО ПЛТ при использовании техники СКП. В исследование был включен 221 пациент младше 18 лет с первичными опухолями ЦНС, получавших ПЛТ с 1999 по 2017 г. Средний возраст пациентов составил 3,1 (0,3–17,3) года, среднее время начала ПЛТ 4,1 (0,8–18,2) года. Средняя локальная доза ЛТ была 54 (18,0–64,8) Гр, доза КСО варьировала от 18 до 30 Гр. При этом КСО получил лишь 21 (10 %) пациент. Основные характеристики по нозологическим вариантам опухолей и возрасту пациентов на момент проведения ЛТ представлены в табл. 1 [15].

Ретроспективная оценка качества жизни была проведена у 206 пациентов старше 5 лет с использованием опросников PEDQOL через 2 и 5 лет после завершения ЛТ [15]. Авторы продемонстрировали, что когнитивные способности и социальное взаимодействие оказались ниже нормы в более поздние сроки завершения ПЛТ, отражая типичные отсроченные интеллектуальные нарушения и дефицит социальной адаптации в этой когорте больных. Это свидетельствует о том, что ПЛТ, хотя потенциально и имеет меньшее воздействие на ОР, чем ФЛТ, но, к сожалению, не исключает риск развития поздних когнитивных

Таблица 1. Основные характеристики исследуемой когорты пациентов [15]

Table 1. Main characteristics of the study patient's cohort [15]

Гистологический вариант опухоли <i>Histological tumor type</i>	Число пациентов (%) <i>Number of patients (%)</i>	Возраст пациентов, годы <i>Patient's age, years</i>
Эпендимомы <i>Ependimoma</i>	88 (39,8 %)	8 (0,8–15,2)
Глиомы <i>Glioma</i>	37 (16,7 %)	11,1 (2,2–17,9)
Краниофарингиомы <i>Cranio-pharyngioma</i>	22 (10 %)	9,9 (2,5–18,2)
Атипичная тератоидно-раб- доидная опухоль (АТРО) <i>ATRT</i>	21 (9,5 %)	2,1 (1,1–4,9)
Медуллобластома <i>Medulloblastoma</i>	15 (6,8 %)	4,9 (2,5–10,2)

нарушений, имеющих многофакторную этиологию, не всегда связанную с проведением ЛТ.

ПЛТ хорошо переносилась и практически не имела острых токсических осложнений, которые потребовали бы прервать проведение ЛТ. Только у 1 пациента имел место острый отек зрительного нерва IV степени, который был купирован терапией глюкокортикостероидами. В работе проанализированы поздние токсические осложнения II степени (табл. 2), обусловленные не только ЛТ, а самой опухолью, послеоперационными осложнениями и ХТ [15].

Таблица 2. Основные варианты токсичности, зарегистрированные у исследуемой когорты пациентов [15]

Table 2. The main variants of toxicity registered in the study cohort of the patients [15]

Вариант токсичности <i>Type of toxicity</i>	Число всех осложнений терапии (%) <i>Number all complications of therapy (%)</i>	Число осложнений ЛТ (%) <i>Number complications of radiotherapy (%)</i>
Эндокринопатия <i>Endocrinopathy</i>	60 (27,1 %)	37 (16,7 %)
Когнитивные нарушения <i>Cognitive disorders</i>	31 (14 %)	26 (11,8 %)
Нарушение слуха <i>Hearing impairment</i>	24 (10,5 %)	19 (8,6 %)
Оптическая нейропатия <i>Optic neuropathy</i>	37 (16,7 %)	3 (1,4 %)
Судорожный синдром <i>Convulsions</i>	12 (5,4 %)	5 (2,3 %)
Неврологические нарушения <i>Neurologic disorders</i>	72 (32,6 %)	14 (6,3 %)

Согласно данным, представленным в табл. 2, эндокринологические, когнитивные и слуховые нарушения были радиоиндуцированными, а зрительные нарушения, судороги, неврологические осложнения были чаще всего обусловлены другими причинами. Радиоиндуцированные ПТО > III степени тяжести были выявлены у 19 (8,6 %) пациентов, а IV–V степени тяжести только у пациентов с локализацией опухоли в стволе головного мозга. Синдром Мойя-Мойя как осложнение ПЛТ выявлен в 1,8 % случаев, т. е. в 2 раза реже, чем при ФЛТ [9]. Лучевой некроз диагностиро-

ван у 3 (1,4 %) пациентов и только в стволе головного мозга в сравнении с 2,5–3,7 % при использовании ФЛТ [16, 17]. Также при данной лучевой методике дефицит гормона роста был выявлен у 27,1 % в сравнении с 51,4–55,5 % при ФЛТ [10, 11], т. е. в 2 раза реже.

Метаанализ данного исследования [15] показал, что главными прогностическими факторами ПТО > III степени тяжести являлись возраст младше 3 лет на момент проведения ПЛТ, степень злокачественности опухоли (III–IV) и интенсивность ХТ, в то время как КСО – нет.

В многочисленных исследованиях подтверждены безопасность и эффективность ПЛТ, отмечена более низкая частота ПТО и вторых опухолей [18–24]. Все исследовательские группы в Европе и США дают примерно одинаковые результаты 6-летней ОВ для пациентов с опухолями ЦНС, которая зависит от пола, расы и возраста и составляет от 82 до 86 % [25, 26]. В настоящее время оценить различия в эффективности ЛТ протонами и фотонами не представляется возможным, несмотря на большое количество работ. Большинство исследований в настоящее время не выявило статистически значимых различий в ОВ и беспрогрессивной выживаемости (БПВ) между пациентами, получавшими ПЛТ и ФЛТ [26, 27].

К острым токсическим осложнениям ЛТ относятся местные и системные реакции. Со стороны кожных покровов могут быть транзиторная кожная эритема, дерматиты, алопеция, со стороны желудочно-кишечного тракта – дисфагия, тошнота, рвота, диарея. Среди системных реакций следует отметить утомляемость, головные боли, бессонницу, гематологическую токсичность, нередко приводящую к инфекционным осложнениям.

В исследовании Suneja et al. проведена ретроспективная оценка развития острых токсических эффектов ПЛТ у 48 детей с опухолями ЦНС. Наиболее часто встречались кожные проявления, такие как дерматиты I–II степени (48 % и 13 %), алопеция I–II степени (31 % и 42 %), утомляемость I–II степени (67 % и 10 %), головная боль и бессонница I–II степени. Перечисленные нежелательные явления (НЯ) развивались, как правило, в середине цикла ПЛТ, достигая своего максимума к окончанию лучевого лечения [26]. У пациентов, получавших КСО, отмечалось развитие тошноты I–II степени (46 % и 4 %), при этом частота эпизодов рвоты была значительно меньшей (23 %), чем при ФЛТ. Только 7 из 12 пациентам потребовалось назначение антиэметической терапии при проведении КСО [28].

Большой интерес при КСО всегда представляла гематологическая токсичность. Следует учитывать, что в используемых протоколах лечения опухолей ЦНС у детей проведению КСО предшествуют интенсивные схемы ХТ, которые приводят к тяжелому истощению костномозгового кроветворения. Острое радиоиндуцированное повреждение костного мозга клинически проявлялось в виде цитопенического

синдрома и зависело от следующих факторов: объем облучения, разовая и СОД и сочетание с ХТ [28–32]. Так как при проведении КСО гемопоэтически активный костный мозг неизбежно становится мишенью воздействия ЛТ, что определяет высокий риск развития нейтропении, нередко приводящей к инфекционным осложнениям и соответственно к прерыванию лечения и удлинению тайминга ЛТ [29, 30, 33].

При ПЛТ в сравнении с ФЛТ при КСО имеет место значительное снижение объема дозы облучения на гемопоэтические стволовые клетки у детей любого возраста [34]. Эти преимущества ПЛТ, особенно при СКП способствуют лучшей переносимости КСО и меньшему истощению гемопоэтических резервов во время лечения, что снижает риск развития нейтропении и инфекционных осложнений [31, 35, 36].

В проспективном исследовании Song et al. оценили частоту острых токсических осложнений при проведении КСО при ПЛТ и ФЛТ. Было показано, что в группе пациентов, получавших ПЛТ, зарегистрировано меньше случаев тяжелой гематологической токсичности, в частности тромбоцитопении ($p = 0,012$), что, соответственно, требовало меньшей частоты трансфузий гемокомпонентов ($p = 0,042$) [37].

В ретроспективном исследовании Venarini et al. были оценены 20 пациентов с эмбриональными опухолями ЦНС высокого риска, получивших КСО методом ПЛТ после завершения ХТ. При гематологическом мониторинге установлено, что лейкоциты и нейтрофилы снижались непосредственно после начала лечения, достигая минимальных значений примерно к 8–11-му сеансу лечения, к концу же терапии отмечалось восстановление гемопоэза. Согласно классификации НЯ по степени тяжести (СТСАЕ 5.0v), максимальная степень токсичности, зарегистрированная для лейкоцитов и нейтрофилов, соответствовала IV степени в середине периода ПЛТ у 5 % и 15 % пациентов соответственно. Показатели гемоглобина практически не менялись на протяжении курса ПЛТ, максимальная степень анемии соответствовала II степени (40 %). Уровень тромбоцитопении соответствовал I степени тяжести, достигая плато примерно к 12–15-му сеансам лечения, с последующим медленным восстановлением [37].

Прерывание курса ФЛТ, по данным Chang et al., имело место примерно у 36 % пациентов. Случаи лейкопении III–IV степени были описаны у 76 % больных, получавших ХТ перед ЛТ, нейтропении – у 50 %, тромбоцитопении – у 90 %, анемии – у 24 % [29]. Максимальная степень (III–IV) лейко- и нейтропении была диагностирована у 35 % и 70 % пациентов в середине курса лечения с полным восстановлением по завершении терапии. Тромбоцитопения III–IV степени и анемия в период лечения не регистрировались [37].

До настоящего времени нет единых рекомендаций по использованию ПЛТ в онкопедиатрии. В 2016 г. в Японии было создано первое руководство по использованию данного метода в детской практике [38].

С 2018 г. в Великобритании по рекомендации правительства произведены большие инвестиции в этот вид ЛТ в целях улучшения результатов лечения детей с опухолями ЦНС. Первый в России клинический центр ПЛТ ООО «ЛДЦ МИБС» был открыт в сентябре 2017 г., где используется методика “Pencil beam scanning”.

На сегодняшний день данные по использованию ПЛТ при различных нозологических формах опухолей ЦНС ограничены, но исследования, посвященные сравнительной оценке с ФЛТ как в отношении токсичности, так и ее эффективности, продолжаются. Thomas et al. провели дозиметрическую сравнительную оценку ФЛТ и ПЛТ и подтвердили факт снижения дозовой нагрузки на ОР при использовании ПЛТ [7], что также было продемонстрировано и в других работах [39, 40].

Возможности дозиметрического ограничения объема здоровых тканей, попадающих в зону облучения, при использовании ПЛТ позволяют снизить возрастные ограничения [41–44]. В работе Bernstein et al. в результате оценки раннего клинического исхода у 10 пациентов с АТРО, получавших ПЛТ, были продемонстрированы высокий уровень ОВ и отсутствие токсических осложнений [45]. Также авторами отмечена необходимость снижения дозы КСО для отдельных групп пациентов, что подтверждено другими исследованиями [45–53].

Цель нашей работы – оценка опыта проведения ПЛТ в 2 детских онкологических центрах г. Санкт-Петербурга, проведение анализа профиля токсичности с акцентом на НЯ и влияние различных факторов на проявления токсичности.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализирована когорта из 58 пациентов с верифицированными злокачественными новообразованиями (ЗНО) ЦНС, которым в составе комплексного лечения была проведена ПЛТ в период с апреля 2018 г. по апрель 2022 г. в Центре протонной терапии ООО «ЛДЦ МИБС» (г. Санкт-Петербург). Предшествующая, последующая ХТ и динамическое наблюдение проводились в специализированных отделениях ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ГБУЗ СПб КНПЦ СВМП(о).

Показания к проведению и объем ПЛТ определялись в соответствии с международными рекомендациями (NIT MED 2017, 2020, NIT REZ 2005, SIOP CNS GCT II, SIOP CPT 2009, MUV-ATRT) согласно гистологическому варианту, локализации ЗНО, возрасту пациента, степени распространения (М-статус), радикальности оперативного лечения, ответу на предшествующую терапию.

ПЛТ проводилась на установке Varian ProBeam с применением технологии СКП. Длительность ПЛТ зависела от СОД и в среднем составила 6 нед. Лечение проводилось с использованием индивидуальных фиксирующих устройств (термопластические маски, подголовники, подколенники) в целях обеспечения иммобилизации. Пациентам младшего возраста тера-

пия проводилась в условиях медикаментозной седации ($n = 27$). При планировании облучения направления полей выбирались таким образом, чтобы по возможности избежать прохождения лучевого пучка через критические структуры с низкой толерантностью к лучевой нагрузке (хиазма, зрительные нервы, гиппокамп, гипоталамус, гипофиз, хрусталики, ствол головного мозга и др.) (рис. 2).

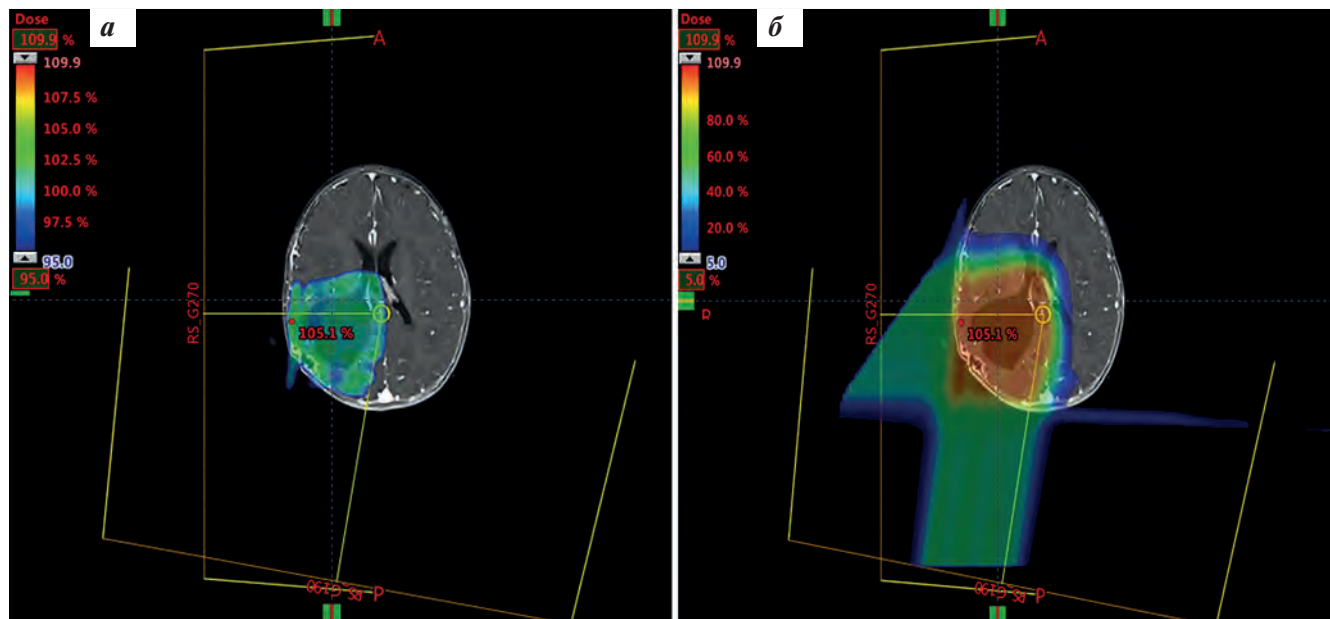


Рис. 2. Пример планирования ЛТ у ребенка 14 месяцев с диагнозом АТРО. Облучение ложа опухоли до СОД 54 Гр. Планирование облучения выполнено с применением 2 полей и созданием максимально быстрого снижения дозы: а – 95 % от предписанной дозы, б – 5 % от предписанной дозы

Fig. 2. Radiotherapy (RT) planning in a 14-months-old child with ATRT. Irradiation of the tumor bed up to cumulative dose is 54 Gy. Irradiation planning was performed using two fields and creating the fastest possible dose reduction: а – 95 % of the prescribed dose, б – 5 % of the prescribed dose

При КСО методика ПЛТ обеспечивает покрытие мишени лечебной дозой с использованием только заднего направления полей, что позволяет избежать облучения здоровых тканей, расположенных по периферии от спинного мозга, а наличие пика Брэгга позволяет создать максимум лечебной дозы в мишени, при этом снизив дозу до нуля при достижении переднего края тел позвонков. Благодаря этому не подвергаются лучевому воздействию структуры, лежащие

которых зарегистрировано в период проведения ЛТ (от первого сеанса до следующего дня после завершения последнего сеанса ЛТ). К поздней токсичности отнесены НЯ, зарегистрированные в период после 3 мес от завершения ЛТ. Сравнение параметров токсичности проводилось с использованием Chi-squared test, статистически достоверными считались значения $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемую когорту включены 58 пациентов, которым суммарно проведено 63 курса ПЛТ. У 56 пациентов ПЛТ выполнена в терапии 1-й линии, из них у 4 использовалась повторная ПЛТ при прогрессировании болезни (ПБ), у 2 – в качестве терапии 2-й линии после предшествующей комплексной терапии с включением ФЛТ. Медиана возраста составила 5 лет 2 месяца (14 месяцев – 17,5 года), 30 % пациентов были младше 3 лет. Преобладали мальчики – 58,6 %. Медиана наблюдения после завершения ПЛТ – 15 (0–46) мес.

Распределение по нозологическим формам было следующим: эмбриональные опухоли ЦНС – 72,3 % (медуллобластомы – 43 %, АТРО – 19 %, эмбриональные опухоли с многослойными розетками (ЕТМР) – 10,3 %), эпендимомы – 10,3 %, интракраниальные герминогенно-клеточные опухоли (ГКО) – 12 %,

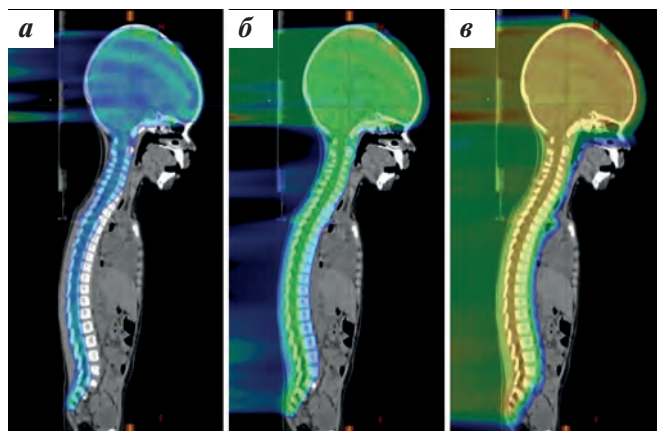


Рис. 3. Распределение дозы при КСО: а – 95 %, б – 50 %, в – 5 % от предписанной дозы

Fig. 3. Dose distribution in CSI: а – 95 %, б – 50 %, в – 5 % of the prescribed dose

ЗНО сосудистого сплетения (II–III степени) – 3,4 %, пинеобластомы – 2 %. Инфратенториальная локализация первичной опухоли была выявлена в 64 %

случаев, супратенториальная – в 36 %. Суммарная информация, характеризующая когорту пациентов, представлена в табл. 3.

Таблица 3. Характеристика когорты пациентов

Table 3. Characteristics of the patient's cohort

Название Title	Число пациентов (%) Number of patients (%)
Всего пациентов <i>Total patients</i>	58 (100)
1-я линия/ <i>1st line</i>	56
2-я и > линия/ <i>2nd and > line</i>	2 (после ФЛТ/ <i>after photon therapy</i>) 4 (после ПЛТ/ <i>after proton beam therapy</i>)
Возраст, годы <i>Age, years</i>	
< 3 лет/ <i>under 3 y.o.</i>	17 (29,3)
> 3 лет/ <i>over 3 y.o.</i>	41 (70,7)
Пол <i>Gender</i>	
женский/ <i>female</i>	24 (41,4)
мужской/ <i>male</i>	34 (58,6)
Диагноз <i>Diagnosis</i>	
медуллобластома/ <i>medulloblastoma</i>	25 (43)
АТРО/ <i>ATRT</i>	11 (19)
ЕТМР	6 (10,3)
эпендимомы/ <i>ependymoma</i>	6 (10,3)
ГКО/ <i>germ cell tumors (GST)</i>	7 (12)
ЗНО сосудистого сплетения/ <i>tumors of choroid plexus</i>	2 (3,4)
пинеобластома/ <i>pineoblastoma</i>	1 (2)
Локализация <i>Location</i>	
супратенториальная/ <i>supratentorial</i>	21 (36)
инфратенториальная/ <i>infratentorial</i>	37 (64)
Стадия <i>Stage</i>	
R0M0	16 (28)
R+M0	17 (29)
R0M+	3 (5)
R+M+	22 (38)
Статус до начала ЛТ <i>Status before starting of RT</i>	
полный ответ (ПО)/ <i>CR</i>	21 (36)
частичный ответ (ЧО)/ <i>PR</i>	22 (38)
стабилизация болезни (СБ)/ <i>SD</i>	8 (14)
ПБ/ <i>PD</i>	7 (12)
Предшествующая терапия <i>Previous therapy</i>	
операция/ <i>surgery</i>	57 (98)
ПХТ/ <i>chemotherapy</i>	51 (88)
высокодозная ХТ (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК)/ <i>HDCT with autoH SCT</i>	13 (22)
предшествующая ФЛТ/ <i>previous photon therapy</i>	2 (3)
предшествующая ПЛТ/ <i>previous proton beam therapy</i>	5 (8)
Объем ЛТ <i>RT volume</i>	
КСО + буст локально/ <i>CSI + tumor bed boost</i>	35 (60)
редуцированные дозы КСО/ <i>reduced doses of CSI</i>	9 (15)
стандартные дозы КСО/ <i>standard doses of CSI</i>	26 (45)
локальная ЛТ/ <i>local RT</i>	19 (33)
локальная ЛТ + буст на метастазы/ <i>local RT + boost to metastases</i>	3 (5)
WVI + буст локально/ <i>WVI + tumor bed boost</i>	1 (2)
Потенцирующая ХТ <i>Concomitant chemotherapy</i>	
проводилась/ <i>applied</i>	23 (40)
не проводилась/ <i>not applied</i>	35 (60)
Ответ после завершения терапии <i>Response after therapy's completion</i>	
ПО/ <i>CR</i>	29 (50)
ЧО/ <i>PR</i>	4 (7)
СБ/ <i>SD</i>	8 (14)
ПБ/ <i>PD</i>	13 (22)
не оценивался/ <i>unknown</i>	4 (7)
Текущий статус <i>Current status</i>	
живы без признаков заболевания/ <i>alive, no evidence of disease</i>	28 (48,5)
живы вне ремиссии/ <i>alive, no remission</i>	17 (29,5)
умерли/ <i>dead</i>	10 (17)
потеряны из-под наблюдения/ <i>lost of follow-up</i>	3 (5)

Преобладали пациенты с локальными стадиями заболевания — 57 %. Среди больных с M+-стадиями распределение было следующим: 3 % — M1, 5 % — M2, 35 % — M3. Первым этапом лечения у 98 % пациентов было хирургическое вмешательство, при этом радикальное удаление опухоли имело место в 33 % случаев, в 67 % наблюдений сохранялась остаточная опухоль. Оперативный этап лечения не проводился 1 пациенту с секретирующей ГКО (диагноз подтвержден лабораторно-инструментальными методами исследования). В 88 % случаев ПЛТ предшествовало проведение стандартных режимов ХТ с включением (по показаниям) регионарной ХТ в соответствии с международными рекомендациями. У 22 % пациентов была проведена ВДХТ с ауто-ТГСК.

На момент начала ПЛТ у 36 % пациентов был достигнут ПО, у 38 % — ЧО, у 14 % — СБ, у 12 % констатировано ПБ.

Объем ЛТ определялся гистологическим вариантом опухоли, возрастом пациента, стадией, ответом на предшествующую терапию. Медиана СОД на ложе опухоли составила 55 (24–68) Гр. КСО проведено 60 % пациентам. Редукция дозы КСО (23–25 Гр) была произведена в 26 % случаев (что определялось в соответствии с протоколом лечения). У всех пациентов ЛТ выполнена в полном объеме. Потенцирующая ХТ винкристином проводилась у 40 % пациентов с диагнозом медуллобластома. Подробная информация о проведении первичной ПЛТ представлена в табл. 4.

Повторный курс ПЛТ проведен в 10 % случаев ($n=6$) у пациентов с ПБ (табл. 5). У 1 ребенка выполнено 3 курса ПЛТ. Медиана до начала повторного облучения составила 19 (5–29) мес.

Проявлениями острой токсичности на фоне проводимой ПЛТ были дерматиты, алоpecia, тошнота, рвота, головная боль, миелотоксичность (рис. 4), нейротоксичность, вероятно, ассоциированная с сопутствующей ХТ винкристином. Среди наиболее распространенных НЯ отмечались местные реакции в виде дерматитов I–III степени тяжести (I — 73 %, II — 9 %, III — 2 %), фокальная алоpecia (96 %). Выраженность местных проявлений была прямо пропорциональна дозе ЛТ (> 24 Гр).

Частота развития тошноты составила 27 % (I степени — 20 %, II — 7 %), рвоты — 14 % (I степень), головной боли — 18 % (I степень). Максимальные клинические проявления были зарегистрированы на 1–2-й неделе терапии с последующим регрессом симптомов на фоне проводимой сопроводительной терапии, включающей антиэметические (прокинетики, блокаторы 5-НТ-3-серотониновых рецепторов), противоотечные (ингибиторы карбоангидразы) препараты. В 7 % случаев было необходимо использование глюкокортикоидов.

Гематологическая токсичность наблюдалась у 84 % пациентов, пик токсичности отмечен на 2–3-й неделе облучения с дальнейшим постепенным регрессом. Наиболее часто отмечалась лейко-/нейтропения (79 %), при этом I–II степени в 41 % случаев, III–IV степени — в 39 %. Тромбоцитопения имела место в 29 % случаев, из них I степени — 16 %, II — 5 %, III — 6 %, IV — 2 %. Анемия наблюдалась у 84 % пациентов (преимущественно ассоциирована с предшествующей ХТ) со следующим распределением по степеням тяжести: I — 28 %, II — 38 %, III — 18 %. В 6 % случаев больным потребовалось проведение заместительных гемотрансфузий, в 5 % — использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. В 9 % наблюдений в связи с развитием инфекционных осложнений, обусловленных миелотоксичностью III–IV степени, требовалось прерывание ПЛТ (от 1 до 10 дней, медиана — 3 дня). При перерыве в лечении более 5 дней проводился пересчет СОД с добавлением дополнительных фракций.

У 10 % пациентов отмечалось развитие периферической полинейропатии (у 8 % — I–II степени, у 2 % — III), ассоциированной с сопутствующей ХТ винкристином.

При отдельной оценке острой токсичности в группе пациентов, которым была проведена повторная ПЛТ, серьезных НЯ отмечено не было. Преобладали побочные эффекты I–II степени. У 1 больного была зарегистрирована лейко-/нейтропения III степени, не требовавшая коррекции сопроводительной терапии и перерывов в лечении. У 1 пациента были зафиксированы НЯ в виде головной боли, тошноты, рвоты,

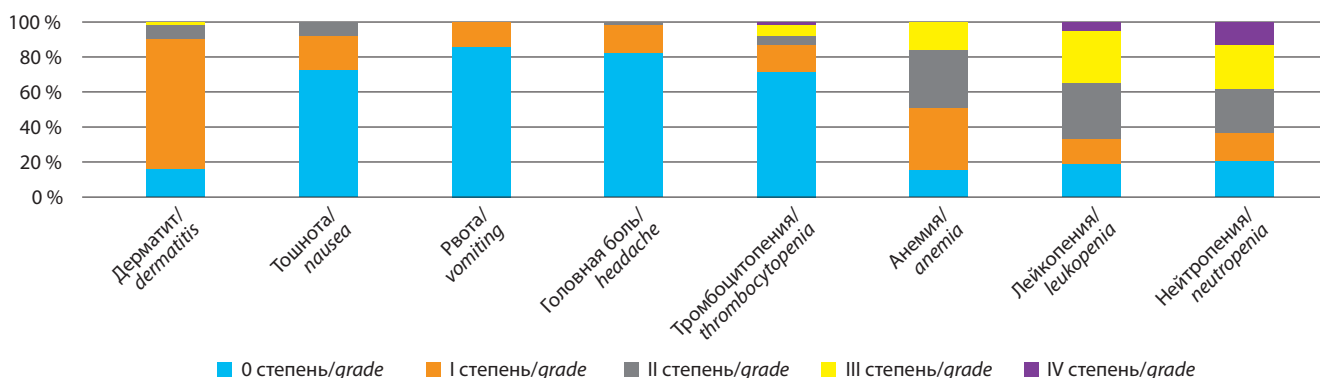


Рис. 4. Острая токсичность

Fig. 4. Acute toxicity

Таблица 4. Сводная информация по ПЛТ в 1-й линии, n = 56 (100 %)

Table 4. Cumulative information of proton beam therapy in 1st line therapy, n = 56 (100 %)

Диагноз Diagnosis	Число пациентов Number of patients	Возраст, ме- дiana (мес) Age, median (months)	Стадия Stage	Протокол лечения Treatment protocol	Предше- ствующая ПХТ Previous chemotherapy	ВЛХТ HDCT	Статус до ЛТ Status before RT	Объем ЛТ RT volume	Пост-ЛТ ПХТ Subsequent chemotherapy	Ответ Response	БВП PFS	ОВ OS
Медуллобластома/ medulloblastoma	24 (43 %)	96,5	R0M0 – 6 (25 %) R0M+ – 2 (8 %) R+M0 – 5 (21 %) R+M+ – 11 (46 %)	HIT MED 2017, 2020	20 (83 %)	1 (4 %)	ПО/CR – 9 (37 %) ЧО/PR – 12 (50 %) СБ/SD – 2 (8 %) ПБ/PD – 1 (4 %)	КСО + буст на заднюю череп- ную ямку* / CSI + boost to posterior cranial fossa – 24 (100 %) КСО, редуцированная доза/ reduced-dose CSI – 2 (8 %) КСО, стандартная доза / standard- dose CSI – 22 (92 %) Буст на метастазы* / metastases boost – 12 (50 %) Стандартное фракционирование/ standard fractionation – 22 (92 %) Гиперфракционирование hyperfractionation – 2 (8 %) Сопутствующая ХТ (винкри- стин) / concomitant chemotherapy (vincristine) – 22 (92 %)	20 (83 %)	NED – 13 (54 %) DOD – 2 (8 %) ЧО/PR – 4 (17 %) СБ/SD – 2 (8 %) Не оцени- вался / not evaluated – 3 (13 %)	18 мес/ months, 88,148 % Медиана/ median – 21,5 мес/ months	18 мес/ months, 100 % Медиана/ median – 22,5 мес/ months
АТРО/ATRT	10 (18 %)	20	R0M0 – 3 (30 %) R+M0 – 2 (20 %) R+M+ – 5 (50 %)	MUV ATRT	10 (100 %)	5 (50 %)	ПО/CR – 3 (30 %) ЧО/PR – 4 (40 %) СБ/SD – 1 (10 %) ПБ/PD – 2 (20 %)	Буст локально / local boost – 10 (100 %) КСО, редуцированная доза/ reduced-dose CSI – 2 (20 %) Буст на метастазы/ metastases boost – 3 (30 %)	3 (30 %)	NED – 4 (40 %) DOD – 4 (40 %) ПБ/PD – 6 (60 %)	18 мес/ months, 60 % Медиана/ median – 21,5 мес/ months	2-летняя / years – old, 90 % Медиана/ median – 44 мес / months
ETMR	6 (11 %)	37	R0M0 – 3 (50 %) R0M+ – 1 (17 %) R+M+ – 2 (33 %)	HIT MED 2017	5 (83 %)	5 (83 %)	ПО/CR – 4 (66,7 %) ЧО/PR – 2 (33,3 %)	КСО + буст локально / CSI + local boost – 5 (83 %) КСО, редуцированная доза/ reduced-dose CSI – 3 (50 %) КСО, стандартная доза / standard- dose CSI – 2 (33 %) Локальная ЛТ / local RT – 1 (17 %)	2 (33 %)	NED – 4 (66,7 %) DOD – 1 (16,65 %) СБ/SD – 1 (16,65 %)	2-летняя / years – old, 83,3 % Медиана/ median – 27,5 мес / months	2-летняя / years – old, 83,3 % Медиана/ median – 27,5 мес / months
ГКО/GCT несекретиру- ющая / non-secreting секретирующая/ secreting	7 (12 %) 3 (5 %) 4 (7 %)	124	R0M0 – 2 (29 %) R+M0 – 4 (57 %) R+M+ – 1 (14 %)	SIOP CNS GCT II	7 (100 %)	–	ПО/CR – 3 (43 %) ЧО/PR – 2 (29 %) СБ/SD – 1 (14 %) ПБ/PD – 1 (14 %)	КСО + буст локально / CSI + local boost – 1 (14 %) WVI + буст локально / WVI + local boost – 1 (14 %) Локальная ЛТ / local RT – 5 (72 %)	–	NED – 5 (72 %) СБ/SD – 1 (14 %) LFU – 1 (14 %)	2-летняя / years – old, 100 % Медиана/ median – 26 мес / months	2-летняя / years – old, 100 % Медиана/ median – 26 мес / months
Эпендимома/ ependymoma	6 (11 %)	32	R0M0 – 1 (17 %) R+M0 – 5 (83 %)	HIT MED 2017	4 (67 %)	–	ПО/CR – 1 (17 %) ЧО/PR – 2 (33 %) СБ/SD – 2 (33 %) ПБ/PD – 1 (17 %)	Локальная ЛТ / local RT – 6 (100 %)	–	NED – 1 (17 %) СБ/SD – 2 (33 %) ПБ/PD – 2 (33 %) LFU – 1 (17 %)	18 мес/ months, 44,4 % Медиана/ median – 22 мес/ months	2-летняя / years – old, 100 % Медиана/ median – 38,5 мес / months
ЗНО сосудистого сплетения / choroid plexus tumors	2 (3,5 %)	83,5	R+M0 – 1 (50 %) R+M+ – 1 (50 %)	SIOP CPT 2009	2 (100 %)	–	СБ/SD – 2 (100 %)	КСО, стандартная доза + буст locaally / standard-dose CSI + local boost – 1 (50 %) Локальная ЛТ / local RT – 1 (50 %)	–	СБ/SD – 1 (50 %) Не оцени- вался / not evaluated – 1 (50 %)	Однолет- няя / years, 100 % Медиана/ median – 11 мес / months	Однолетняя / years, 100 % Медиана/ median – 11 мес / months
Пинеобластома/ pineoblastoma	1 (1,5 %)	44	R0M0	HIT MED 2017	+	+	ПО/CR	КСО, редуцированная доза + буст локально / reduced-dose CSI + local boost	–	DOT	28 мес/ months	28 мес / months

Примечание. КСО, редуцированные дозы – 23,4–25,2 Гр; КСО, стандартные дозы – 35,2 Гр при стандартном фракционировании, 40 Гр при гиперфракционировании; NED – без признаков заболевания; DOD – смерть от ПБ; DOT – смерть от осложнений лечения; WVI – облучение желудочков; LFU – потеря из-под наблюдения; * – доза ЛТ согласно протоколу лечения; † – оценка ответа по срокам после завершения ПЛТ не проводилась.

Note. Reduced-dose CSI – 23,4–25,2 Gy; standard-dose CSI – standard fractionation 35,4Gy; hyperfractionation 40Gy; NED – no evidence of disease; DOD – death of disease (progression disease); DOT – death of treatment toxicity; WVI – whole ventricle irradiation; LFU – lost of follow-up; * – radiation dose according to treatment protocol; † – response by timing after completion of proton beam therapy was not assessed.

Таблица 5. Сводная информация: повторная ПЛТ
Table 5. Sumlative information: repeated proton beam therapy

Диагноз Diagnosis	Воз- раст, месяцы Age, months	Пол Gender	Стадия Stage	Протокол лечения Treatment protocol	№ кур- са ЛТ № RT course	Временной интервал между курсами ЛТ, мес Interval between RT courses, months	По- вторная операция Second operation	ПХТ (до) Previous chem- otherapy	ВЛХТ HDCT	Статус до ЛТ Status before RT	Объем ЛТ RT volume	Пост- ЛТ ПХТ Subse- quent chemo- therapy	Ответ Response	БПВ, меди- ана, мес PFS, mediane, months	ОВ, меди- ана, мес OS, mediane, months
Медуллобластома/ medulloblastoma	101	Жен- ский/ female	R+M2	HIT REZ 2005	2	28	ЧР/ partial resection	–	–	ЧО/PR	Буст на метастазы, 55 Гр/ metastases boost, 55 Gy	+	DOD	22	35
АТРО/ATRT	50	Муж- ской/ male	R+M3	Метрoном- ная ХТ/ metronomic chemotherapy	2	17	ЧР/ partial resection	+	–	ПБ/PD	КСО, 25,2 Гр + буст на метастазы и ложе опухоли до 54 Гр/CSI, 25,2 Gy + boost to metastases and tumor bed up to 54 Gy	+	DOD	19	40
АТРО/ATRT	45	Жен- ский/ female	R+M3	Метрoном- ная ХТ/ metronomic chemotherapy	2	26	ЧР/ partial resection	+	–	ПБ/PD	КСО, 35,2 Гр + буст на метастазы головного мозга до 55 Гр + на метастазы спинного мозга до 49,2 Гр/ CSI, 35,3 Gy + boost to brain metastases up to 55 Gy + boost to spinal cord metastases up to 49,2 Gy	–	DOD	18	43
АТРО/ATRT	34	Жен- ский/ female	R+M3	MUV ATRT, метрoном- ная ХТ/ MUV ATRT, metronomic chemotherapy	2	19	–	+	+	СБ/SD	КСО, 36 Гр + буст на метастазы спинного мозга до 50 Гр/CSI, 36 Gy + boost to spinal cord metastases up to 50 Gy	–	ЧО/PR	8	30
Эпендимома/ ependymoma	51	Жен- ский/ female	R+M0	HIT REZ 2005	2	15	ЧР/ partial resection	–	–	ЧО/PR	Локальная ЛТ, 54 Гр/ local RT, 54 Gy		NED	22	43
Эпендимома/ ependymoma	74	Жен- ский/ female	ROM0	HIT REZ 2005	2	29	ТР/TR	–	–	ПО/CR	Локальная ЛТ, 54 Гр/ local RT, 54 Gy		ПБ/PD	32	77
Эпендимома/ ependymoma	80	Жен- ский/ female	R+M2	Индивиду- альная схе- ма/individual scheme	3	5	ЧР/ partial resection	–	–	ЧО/PR	КСО, 36 Гр + буст на зад- нюю черепную ямку, 59,4 Гр/ boost to posterior cranial fossa, 59,4 Gy	–	NED	32	77

Примечание. ЧР – частичная резекция, ТР – тотальная резекция.
Note. TR – total resection.

ассоциированные с нарастанием внутричерепной гипертензии, симптомы которой купированы консервативной противоотечной терапией с включением кортикостероидов.

Степень выраженности острой токсичности была проанализирована в зависимости от проведения КСО, потенцирующей ХТ, возраста пациентов (табл. 6).

Проведение КСО ассоциировано с более выраженной гастроинтестинальной и гематологической токсичностью ($p < 0,05$). При сравнении когорт, получавших редуцированные и стандартные дозы КСО, статистически достоверной разницы частоты проявлений миелотоксичности не получено ($p = 0,79$).

Таблица 6. Влияние различных факторов на острую токсичность

Table 6. Factor's influence on acute toxicity

Токсичность Toxicity	КСО CSI		Потенцирующая ХТ Concomitant chemotherapy		Возраст Age	
	Да Yes	Нет No	Да Yes	Нет No	< 3 лет < 3 y.o.	> 3 лет > 3 y.o.
Дерматит/dermatitis						
0	5	5	5	5	2	8
I	27	20	13	34	16	31
II	5	0	4	1	0	5
III	1	0	1	0	0	1
Chi-square test	$p = 0,2$		$p = 0,042$		$p = 0,327$	
Тошнота/nausea						
0	23	23	16	30	15	31
I	10	2	6	6	3	9
II	5	0	1	4	0	5
Chi-square test	$p = 0,0184$		$p = 0,45$		$p = 0,29$	
Рвота/vomiting						
0	29	25	19	35	18	36
I	9	0	4	5	0	9
Chi-square test	$p = 0,0086$		$p = 0,59$		$p = 0,04$	
Головная боль/headache						
0	29	23	20	32	16	36
I	8	2	3	7	2	8
II	1	0	0	1	0	1
Chi-square test	$p = 0,25$		$p = 0,656$		$p = 0,64$	
Тромбоцитопения/thrombocytopenia						
0	20	25	17	28	13	32
I	10	0	4	6	3	7
II	3	0	1	2	2	1
III	4	0	1	3	0	4
IV	1	0	0	1	0	1
Chi-square test	$p = 0,023$		$p = 0,92$		$p = 0,3867$	
Анемия/anemia						
0	1	9	1	9	2	8
I	10	12	6	16	8	14
II	17	4	10	11	6	15
III	10	0	6	4	2	8
Chi-square test	$p < 0,0001$		$p = 0,06$		$p = 0,71$	
Лейкопения/leucopenia						
0	3	9	3	9	6	6
I	1	8	1	8	4	5
II	14	6	9	11	2	18
III	17	2	8	11	6	13
IV	3	0	2	1	0	3
Chi-square test	$p < 0,0001$		$p = 0,263$		$p = 0,0756$	
Нейтропения/neutropenia						
0	3	10	3	10	7	6
I	3	7	3	7	1	8
II	12	4	7	9	2	14
III	12	4	7	9	3	11
IV	8	0	3	5	2	6
Chi-square test	$p = 0,0006$		$p = 0,75$		$p = 0,087$	

Примечание. В таблице представлены абсолютные значения (число пациентов, у которых встречались НЯ различной степени тяжести).

Note. The table shows the absolute values (the number of patients who experienced different grades of AE).

В группе пациентов, получавших химиолучевую терапию, токсичность сравнима с группой без потенцирующей ХТ. Достоверные различия получены только в частоте и выраженности постлучевых дерматитов ($p = 0,042$). Гематологическая токсичность среди пациентов, получавших предшествующую ПХТ и ВДХТ, и без предшествующей терапии была без значимых различий ($p > 0,05$).

Проведение оценки отсроченной и поздней токсичности ПЛТ в нашей группе затруднительно в связи с недостаточно длительным периодом катамнеза, кумулятивным влиянием других методов лечения (операция, ПХТ), локализацией ЗНО на развитие отдаленных осложнений. Среди зафиксированной токсичности достоверно связана с ПЛТ персистирующая фокальная алопеция (14 % случаев). Клинически значимая токсичность зарегистрирована у 13 % пациентов. В 7 % наблюдались эндокринопатии, требующие заместительной гормонотерапии (вторичный гипотиреозидизм – 5 %, гипопитуитаризм – 2 % – у ребенка с герминомой хиазмально-селлярной области, что может быть также обусловлено локализацией ЗНО). Неврологические последствия зарегистрированы в 6 % случаев, при этом у 1 (2 %) ребенка отмечался тяжелый неврологический дефицит (регресс психомоторного развития, вторичная эпилепсия), что, более вероятно, обусловлено предшествующей терапией, в том числе ВДХТ. У 1 (2 %) пациента через 3 мес после завершения 3-го курса ПЛТ зарегистрировано постлучевое осложнение в виде псевдопрогрессии опухоли по данным визуализации в области задней черепной ямки с частичным регрессом проявлений после терапии бевацизумабом.

Двухлетняя ОВ в исследуемой когорте пациентов составила 90,2 % (медиана наблюдения – 29 мес), 2-летняя БПВ – 68,29 % (медиана наблюдения – 20 мес). При сравнении показателей выживаемости в зависимости от возраста 2-летняя ОВ у пациентов младше и старше 3 лет составила 92,86 % и 89 % соответственно ($p = 0,85$) и БПВ – 48,63 % и 78,12 % соответственно ($p = 0,038$).

Обсуждение

Лечение ЗНО ЦНС основано на мультимодальном подходе, в составе которого одно из ведущих мест продолжает занимать ЛТ. Успехи указанного подхода к лечению позволили значимо улучшить результаты терапии, но отдаленные последствия каждого из ее видов являются серьезной проблемой, в частности такие, как нарушение роста, снижение когнитивных функций, нейроэндокринные расстройства, акустические, офтальмологические, репродуктивные нарушения, сердечно-сосудистые проблемы, развитие вторичных опухолей, ограничивают использование метода ЛТ и требуют разработки новых современных подходов. Биологические особенности ПЛТ в виде минимизации облучения окружающих здоровых тканей и ОР позволяют снизить вероятность как ПТО, так и острой токсичности, что является решающим

фактором в выборе вида ЛТ, а именно ПЛТ для детей раннего возраста [26].

Нами проведен ретроспективный анализ 58 пациентов с различными гистологическими вариантами ЗНО ЦНС, которым была проведена ПЛТ, в том числе повторно в 7 случаях. Большинство острых токсических осложнений были I–II степени (см. табл. 6) и чаще всего были связаны с применением КСО ($p < 0,05$). Среди проявлений острой токсичности преобладали местные реакции в виде дерматитов (I–II степени), фокальных алопеций. Гастроинтестинальная токсичность была более выражена у пациентов с КСО и проявлялась тошнотой I–II степени (27 % случаев), рвотой I степени (14 % случаев), купируемых использованием антиэметических препаратов, что подтверждается данными литературы [27, 37, 54]. При анализе влияния потенцирующей ХТ на токсичность достоверных различий не получено для большинства оцениваемых параметров, кроме частоты встречаемости дерматитов ($p = 0,042$). В 10 % случаев зарегистрированы явления полинейропатии, ассоциированные с применением винкристина на фоне ПЛТ ($p < 0,0001$). При анализе токсичности в зависимости от возраста получены следующие данные: у пациентов младшей возрастной группы менее выражена частота встречаемости рвоты ($p = 0,04$), по остальным параметрам проявления острой токсичности без достоверных различий.

Наиболее значимую роль среди проявлений острой токсичности играет гематологическая токсичность, выраженная преимущественно у пациентов, получивших КСО. В нашей группе такие больные преобладали, составляя 60 %. Механизмом развития миелотоксичности является прямое повреждение гемопоэтических стволовых клеток и патологические изменения во вспомогательных клетках, расположенных в строме и микроокружении костного мозга и регулирующих процесс кроветворения за счет секреции цитокинов и факторов роста. При этом радиоиндуцированная цитопения определяется такими факторами, как объем и доза облучения, а также предшествующей ХТ [37].

Сопроводительная терапия направлена на минимизацию риска и тяжести острой токсичности, что позволяет избегать длительных перерывов в лечении. Нейтропения является одним из наиболее частых побочных эффектов, приводящим к развитию инфекционных осложнений, что нередко ведет к перерыву в лечении, что оказывает негативное влияние на эффективность терапии [30, 33]. Доказана эффективность колониестимулирующих факторов в предотвращении развития фебрильной нейтропении и перерывов при проведении ЛТ. Тем не менее следует избегать их профилактического использования в период ЛТ ввиду увеличения токсичности на пролиферирующие гемопоэтические стволовые клетки, приводящее к истощению костного мозга [30, 55]. В нашей когорте пациентов гематологическая токсичность в большинстве случаев (70 %) была I–II степени и не тре-

бывала использования противомикробной терапии, колониестимулирующих факторов, заместительных гемотрансфузий, а также не приводила к длительным перерывам в ЛТ.

Показания к кратковременным перерывам (медиа-на — 3 дня) в лечении имелись у 9 % пациентов и были обусловлены развитием миелотоксичности III–IV степени и инфекционных осложнений. Согласно данным литературы, частота перерывов в период проведения ПЛТ значимо ниже, чем при использовании ФЛТ (до 25 %) [28, 56]. В нашей когорте ЛТ в полном объеме была проведена всем пациентам, повторных перерывов вследствие токсичности зарегистрировано не было.

Повторная ПЛТ имела приемлемый профиль острой токсичности, не превышающий выраженность радиоиндуцированных НЯ в 1-й линии, что позволяет применять данную опцию при прогрессировании/ рецидивах ЗНО ЦНС, что особенно значимо для пациентов с эпендимомой с учетом ограничения альтернативных лечебных опций [26, 57].

Оценка поздних токсических осложнений в данном исследовании была ограничена относительно коротким периодом катамнеза (15 мес), наличием потенцирующего влияния других терапевтических опций и непосредственно локализации ЗНО. У большинства пациентов клинически значимой токсичности на момент проведения анализа зафиксировано не было. Зарегистрированные эндокринные (7 %) и неврологические (6 %) нарушения в большинстве случаев были обусловлены локализацией опухоли, а также предшествующей противоопухолевой терапией, в том числе ХТ и ВДХТ.

ОВ и БПВ в нашей когорте сопоставимы с показателями выживаемости по данным литературы. Более высокие показатели ОВ и БПВ получены у пациентов старшего возраста [25, 58].

Выводы

Анализ наших данных и обзор литературы показывают, что ПЛТ имеет относительно низкий профиль токсичности, что является определяющим критерием для ее проведения у пациентов детского возраста. Фактором риска развития НЯ является КСО, при этом влияния потенцирующей ХТ, возраста пациентов, предшествующей ПХТ на частоту и тяжесть НЯ не выявлено. Среди проявлений ранней токсичности преобладали местные реакции I–II степени тяжести в виде дерматитов (84 %), фокальных алопеций (96 %), из системных НЯ отмечены гематологические осложнения (84 %). На момент оценки результатов ПЛТ исследуемой когорты частота клинически значимой отдаленной токсичности зарегистрирована у 13 %, что может быть связано с кумулятивным эффектом предшествующих ПХТ, ВДХТ. Сравнительного анализа ПЛТ и ФЛТ в рамках представленной работы не проводилось, но данные литературы подтверждают меньшую выраженность осложнений ПЛТ, что является определяющим фактором для выбора метода ЛТ в онкопедиатрии. Для более достоверного анализа ПТО требуется более длительный период наблюдения. Следует отметить приемлемую острую токсичность повторной ПЛТ, что позволяет использовать данный метод лечения у пациентов с ПБ/рецидивом заболевания при отсутствии альтернативных терапевтических опций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smoll N.R., Drummond K.J. The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children. *J Clin Neuroscience*. 2012;19(11):1541–4. doi: 10.1016/j.jocn.2012.04.009.
- Blaney S.M., Adamson P.C., Helman L.J. Pizzo & Poplack's Pediatric Oncology. 8th edition. Wolters Kluwer Health, 2020. Pp. 394–5.
- Andreassen C.N., Alsner J., Overgaard J. Does variability in normal tissue reactions after radiotherapy have a genetic basis – where and how to look for it? *Radiother Oncol*. 2002;64(2):131–40. doi: 10.1016/S0167-8140(02)00154-8.
- Steinmeier T., Schleithoff S.S., Timmermann B. Evolving radiotherapy techniques in paediatric oncology. *Clin Oncol*. 2019;31(3):142–50. doi: 10.1016/j.clon.2018.12.005.
- Main C., Dandapani M., Pritchard M., Dodds R., Stevens S.P., Thorp N., Taylor R.E., Wheatley K., Pizer B., Morrall M., Phillips R., English M., Kearns P.R., Wilne S., Jayne S. The effectiveness and safety of proton beam radiation therapy in children with malignant central nervous system (CNS) tumours: protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2016;5(1):1–7. doi: 10.1186/s13643-016-0285-6.
- Mohan R., Grosshans D. Proton therapy – present and future. *Advanced drug delivery reviews*. 2017;109:26–44. doi: 10.1016/j.addr.2016.11.006.
- Thomas H., Timmermann B. Paediatric proton therapy. *Br J Radiol*. 2020;93(1107):20190601. doi: 10.1259/bjr.20190601.
- Carbonara R., Di Rito A., Monti A., Rubini G., Sardaro A. Proton versus photon radiotherapy for pediatric central nervous system malignancies: a systematic review and meta-analysis of dosimetric comparison studies. *J Oncol*. 2019;2019:5879723. doi: 10.1155/2019/5879723.
- Shalitin S., Gal M., Goshen Y., Cohen I., Yaniv I., Phillip M. Endocrine outcome in long-term survivors of childhood brain tumors. *Horm Res Paediatr*. 2011;76(2):113–22. doi: 10.1159/000327584.
- Stoker J., Vora S., Patel A., Grosshans D., Brown P.D., Vern-Gross T., Bues M., Daniels T., Allred B., Uejo A., Kosiorek H., Brusio M., Keole S. Advantages of intensity modulated proton therapy during hippocampal avoidance whole brain radiation therapy. *Phys Imaging Radiat Oncol*. 2018;8:28–32. doi: 10.1016/j.phro.2018.11.001.
- Vatner R.E., Niemierko A., Misra M., Weyman E.A., Goebel C.P., Ebb D.H., Jones R.M., Huang M.S., Mahajan A., Grosshans D.R., Paulino A.C., Stanley T., MacDonald S.M., Tarbell N.J., Yock T.I. Endocrine deficiency as a function of radiation dose to the hypothalamus and pituitary in pediatric and young adult patients with brain tumors. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2854–62. doi: 10.1200/JCO.2018.78.1492.
- van Eys J., Cangir A., Coody D., Smith B. MOPP regimen as primary chemotherapy for brain tumors in infants. *J Neurooncol*. 1985;3(3):237–43. doi: 10.1007/BF00165184.
- Duffner P.K., Horowitz M.E., Krischer J.P., Burger P.C., Cohen M.E., Sanford R.A., Friedman H.S., Kun L.E. The treatment of malignant

- brain tumors in infants and very young children: an update of the Pediatric Oncology Group experience. *Neuro Oncol.* 1999;1(2):152–61. doi: 10.1093/neuonc/1.2.152.
14. Pedroni E., Scheib S., Böhringer T., Coray A., Grossmann M., Lin S., Lomax A. Experimental characterization and physical modelling of the dose distribution of scanned proton pencil beams. *Phys Med Biol.* 2005;50(3):541–61. doi: 10.1088/0031-9155/50/3/011.
15. Tran S., Lim P.S., Bojaxhiu B., Teske C., Baust K., Zepter S., Kliebsch U., Timmermann B., Calaminus G., Weber D.C. Clinical outcomes and quality of life in children and adolescents with primary brain tumors treated with pencil beam scanning proton therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(12):e28465. doi: 10.1002/pbc.28465.
16. Merchant T.E., Li C., Xiong X., Kun L.E., Boop F.A., Sanford R.A. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study. *Lancet oncol.* 2009;10(3):258–66. doi: 10.1016/s1470-2045(08)70342-5.
17. Murphy E.S., Merchant T.E., Wu S., Xiong X., Lukose R., Wright K.D., Qaddoumi I., Armstrong G.T., Broniscer A., Gajjar A. Necrosis after craniospinal irradiation: results from a prospective series of children with central nervous system embryonal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(5):e655–60. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.061.
18. Indelicato D.J., Bradley J.A., Rotondo R.L., Nanda R.H., Logie N., Sandler E.S., Aldana P.R., Ranalli N.J., Beier A.D., Morris C.G., Mendenhall N.P. Outcomes following proton therapy for pediatric ependymoma. *Acta Oncol.* 2018;57(5):644–8. doi: 10.1080/0284186X.2017.1413248.
19. Sato M., Gunther J.R., Mahajan A., Jo E., Paulino A.C., Adesina A.M., Jones J.Y., Ketonen L.M., Su J.M., Okcu M.F., Khatua S., Dauser R.C., Whitehead W.E., Weinberg J., Chintagumpala M.M. Progression free survival of children with localized ependymoma treated with intensity modulated radiation therapy or proton beam radiation therapy. *Cancer.* 2017;123(13):2570–8. doi: 10.1002/cncr.30623.
20. Ares C., Albertini F., Frei-Welte M., Bolsi A., Grotzer M.A., Goitein G., Weber D.C. Pencil beam scanning proton therapy for pediatric intracranial ependymoma. *J Neurooncol.* 2016;128(1):137–45. doi: 10.1007/s11060-016-2090-4.
21. Mizumoto M., Oshiro Y., Takizawa D., Fukushima T., Fukushima H., Yamamoto T., Muroi A., Okumura T., Tsuboi K., Sakurai H. Proton beam therapy for pediatric ependymoma. *Pediatr Int.* 2015;57(4):567–71. doi: 10.1111/ped.12624.
22. MacDonald S.M., Sethi R., Lavally B., Yeap B.Y., Marcus K.J., Caruso P., Pulsifer M., Huang M., Ebb D., Tarbell N.J., Yock T.I. Proton radiotherapy for pediatric central nervous system ependymoma: clinical outcomes for 70 patients. *Neuro Oncol.* 2013;15(11):1552–9. doi: 10.1093/neuonc/not121.
23. Amsbaugh M.J., Grosshans D.R., McAleer M.F., Zhu R., Wages C., Crawford C.N., Mahajan A. Proton therapy for spinal ependymomas: planning, acute toxicities, and preliminary outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(5):1419–24. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.034.
24. MacDonald S.M., Yock T.I. Proton beam therapy following resection for childhood ependymoma. *Child's Nervous System.* 2010;26(3):285–91. doi: 10.1007/s00381-009-1059-4.
25. Ostrom Q.T., Price M., Ryan K., Edelson J., Neff C., Cioffi G., Waite K.A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS statistical report: pediatric brain tumor foundation childhood and adolescent primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol.* 2022;24(Suppl.3):iii1–iii38. doi: 10.1093/neuonc/noac161.
26. Mizumoto M., Oshiro Y., Yamamoto T., Kohzaki H., Sakurai H. Proton beam therapy for pediatric brain tumor. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2017;57(7):343–55. doi: 10.2176/nmc.ra.2017-0003.
27. Suneja G., Poorvu P.D., Hill-Kayser C., Lustig R.A. Acute toxicity of proton beam radiation for pediatric central nervous system malignancies. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(9):1431–6. doi: 10.1002/pbc.24554.
28. Jefferies S., Rajan B., Ashley S., Traish D., Brada M. Haematological toxicity of cranio-spinal irradiation. *Radiother Oncol.* 1998;48(1):23–7. doi: 10.1016/s0167-8140(98)00024-3.
29. Chang E.L., Allen P., Wu C., Ater J., Kuttlesch J., Maor M.H. Acute toxicity and treatment interruption related to electron and photon craniospinal irradiation in pediatric patients treated at the University of Texas MD Anderson Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(4):1008–16. doi: 10.1016/s0360-3016(01)02717-1.
30. Kumar N., Miriyala R., Thakur P., Madan R., Salunke P., Yadav B., Gupta A. Impact of acute hematological toxicity on treatment interruptions during cranio-spinal irradiation in medulloblastoma: a tertiary care institute experience. *J Neurooncol.* 2017;134(2):309–15. doi: 10.1007/s11060-017-2524-7.
31. Song S., Park H.J., Yoon J.H., Kim D.W., Park J., Shin D., Shin S.H., Kang H.J., Kim S.-K., Phi J.H., Kim J.Y. Proton beam therapy reduces the incidence of acute haematological and gastrointestinal toxicities associated with craniospinal irradiation in pediatric brain tumors. *Acta Oncol.* 2014;53(9):1158–64. doi: 10.3109/0284186X.2014.887225.
32. Prabhu R.S., Cassidy R.J., Landry J.C. Radiation therapy and neutropenia. *Curr Problems Cancer.* 2015;5(39):292–6. doi: 10.1016/j.crrp.2015.07.010.
33. Baliga S., Yock T.I. Proton beam therapy in pediatric oncology. *Curr Opinion Pediatr.* 2019;31(1):28–34. doi: 10.1097/MOP.0000000000000724.
34. Massimino M., Gandola L., Biassoni V., Spreafico F., Schiavello E., Poggi G., Pecori E., Vajna De Pava M., Modena P., Antonelli M., Giangaspero F. Evolving of therapeutic strategies for CNS PNET. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(12):2031–5. doi: 10.1002/pbc.24540.
35. Liu K.X., Ioakeim-Ioannidou M., Susko M.S., Rao A.D., Yeap B.Y., Snijders A.M., Ladra M.M., Vogel J., Zaslowe-Dude C., Marcus K.J., Yock T.I., Grassberger C., Braunstein S., Haas-Kogan D., Terezakis S.A., MacDonald S.M. A multi-institutional comparative analysis of proton and photon therapy-induced hematologic toxicity in patients with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;109(3):726–35. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.09.049.
36. Breen W.G., Paulino A.C., Hartsell W.F., Mangona V.S., Perkins S.M., Indelicato D.J., Harmsen W.S., Tranby B.N., Baja B.V.M., Gallotto S., Yock T.I., Laack N.N. Factors Associated with Acute Toxicity in Pediatric Patients Treated With Proton Radiation Therapy: A Report From the Pediatric Proton Consortium Registry. *Pract Radiat Oncol.* 2022;12(2):155–62. doi: 10.1016/j.ppro.2021.10.011.
37. Vennarini S., Del Baldo G., Lorentini S., Pertile R., Fabozzi F., Merli P., Megaro G., Scartoni D., Carai A., Tornesello A., Colafati G.S., Cachione A., Mastronuzzi A. Acute Hematological Toxicity during Cranio-Spinal Proton Therapy in Pediatric Brain Embryonal Tumors. *Cancers (Basel).* 2022;14(7):1653. doi: 10.3390/cancers14071653.
38. Mizumoto M., Fuji H., Miyachi M., Soejima T., Yamamoto T., Aibe N., Demizu Y., Iwata H., Hashimoto T., Motegi A., Kawamura A., Terashima K., Fukushima T., Nakao T., Takado A., Sumi M., Oshima J., Moriawaki K., Nozaki M., Ishida Y., Kosaka Y., Ae K., Hosono A., Harada H., Ogo E., Akimoto T., Saito T., Fukushima H., Suzuki R., Takahashi M., Matsuo T., Matsumura A., Masaki H., Hosoi H., Shigematsu N., Sakurai H. Proton beam therapy for children and adolescents and young adults (AYAs): JASTRO and JSPHO Guidelines. *Cancer Treat Rev.* 2021;98:102209. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102209.
39. Zhang R., Howell R.M., Taddei P.J., Giebler A., Mahajan A., Newhauser W.D. A comparative study on the risks of radiogenic second cancers and cardiac mortality in a set of pediatric medulloblastoma patients treated with photon or proton craniospinal irradiation. *Radiother Oncol.* 2014;113(1):84–8. doi: 10.1016/j.radonc.2014.07.003.
40. Howell R.M., Giebler A., Koontz-Raisig W., Mahajan A., Etzel C.J., D'Amelio A.M., Homann K., Newhauser W.D. Comparison of therapeutic dosimetric data from passively scattered proton and photon craniospinal irradiations for medulloblastoma. *Radiat Oncol.* 2012;7(1):1–12. doi: https://doi.org/10.1186/1748-717X-7-116.
41. Cotter S.E., Herrup D.A., Friedmann A., Macdonald S.M., Pieretti R.V., Robinson G., Adams J., Tarbell N.J., Yock T.I. Proton radiotherapy for pediatric bladder/prostate rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and dosimetry compared to intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(5):1367–73. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.1989.
42. Kozak K.R., Adams J., Krejcarek S.J., Tarbell N.J., Yock T.I. A dosimetric comparison of proton and intensity-modulated photon radiotherapy for pediatric parameningeal rhabdomyosarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(1):179–86. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1942.

43. Leiser D., Calaminus G., Malyapa R., Bojaxhiu B., Albertini F., Kliebsch U., Microutsikos L., Morach P., Bolsi A., Walser M., Timmermann B., Lomax T., Schneider R., Weber D.C. Tumour control and quality of life in children with rhabdomyosarcoma treated with pencil beam scanning proton therapy. *Radiother Oncol.* 2016;120(1):163–8. doi: 10.1016/j.radonc.2016.05.013.
44. Fukushima H., Fukushima T., Sakai A., Suzuki R., Kobayashi C., Oshiro Y., Mizumoto M., Hoshino N., Goto C., Urita Y., Kaneko M., Sekido N., Masumoto K., Sakurai H., Sumazaki R. Tailor-made treatment combined with proton beam therapy for children with genitourinary/pelvic rhabdomyosarcoma. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2015;20(3):217–22. doi: 10.1186/s13052-016-0288-x.
45. Bernstein K.D.A., Sethi R., Trofimov A., Zeng C., Fullerton B., Yeap B.Y., Ebb D., Tarbell N., Yock T.I., MacDonald S.M. Early clinical outcomes using proton radiation for children with central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(1):114–20. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.12.004.
46. Tekautz T.M., Fuller C.E., Blaney S., Fouladi M., Broniscer A., Merchant T.E., Krasin M., Dalton J., Hale G., Kun L.E., Wallace D., Glibertson R.J., Gajjar A. Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRT): improved survival in children 3 years of age and older with radiation therapy and high-dose alkylator-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(7):1491–9. doi: 10.1200/JCO.2005.05.187.
47. Fischer-Valuck B.W., Chen I., Srivastava A.J., Floberg J.M., Rao Y.J., King A.A., Shinohara E.T., Perkins S.M. Assessment of the treatment approach and survival outcomes in a modern cohort of patients with atypical teratoid rhabdoid tumors using the National Cancer Database. *Cancer.* 2017;123(4):682–7. doi: 10.1002/cncr.30405.
48. Schrey D., Carceller Lechón F., Malietzis G., Moreno L., Dufour C., Chi S., Lafay-Cousin L., von Hoff K., Athanasiou T., Marshall L.V., Zacharoulis S. Multimodal therapy in children and adolescents with newly diagnosed atypical teratoid rhabdoid tumor: individual pooled data analysis and review of the literature. *J Neurooncol.* 2016;126(1):81–90. doi: 10.1007/s11060-015-1904-0.
49. Buscariollo D.L., Park H.S., Roberts K.B., Yu J.B. Survival outcomes in atypical teratoid rhabdoid tumor for patients undergoing radiotherapy in a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Cancer.* 2012;118(17):4212–9. doi: 10.1002/cncr.27373.
50. Chen Y.W., Wong T.T., Ho D.M.T., Huang P.I., Chang K.P., Shiau C.Y., Yen S.H. Impact of radiotherapy for pediatric CNS atypical teratoid/rhabdoid tumor (single institute experience). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(4):1038–43. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.10.001.
51. Fossey M., Li H., Afzal S., Carret A.S., Eisenstat D.D., Fleming A., Hukin J., Hawkins C., Jabado N., Johnston D., Brown T., Larouche V., Scheinemann K., Strother D., Wilson B., Zelcer S., Huang A., Lafay-Cousin L. Atypical teratoid rhabdoid tumor in the first year of life: the Canadian ATRT registry experience and review of the literature. *J Neurooncol.* 2017;132(1):155–62. doi: 10.17116/neiro2018502117.
52. Lafay-Cousin L., Hawkins C., Carret A.S., Johnston D., Zelcer S., Wilson B., Jabado N., Scheinemann K., Einsenstat D., Fryer C., Fleming F., Mpofu C., Larouche V., Strother D., Bouffet E., Huang A. Central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumours: the Canadian Paediatric Brain Tumour Consortium experience. *Eur J Cancer.* 2012;48(3):353–9. doi: 10.1016/j.ejca.2011.09.005.
53. Lee J., Kim D.S., Han J.W., Suh C.O. Atypical teratoid/rhabdoid tumors in children treated with multimodal therapies: the necessity of upfront radiotherapy after surgery. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(12):e26663. doi: 10.1002/pbc.26663.
54. Uemura S., Demizu Y., Hasegawa D., Fujikawa T., Inoue S., Nishimura A., Tojyo R., Nakamura S., Kozaki A., Saito A., Kishimoto K., Ishida T., Mori T., Koyama J., Kawamura A., Akasaka Y., Yoshida M., Fukumitsu N., Soejima T., Kosaka Y. The comparison of acute toxicities associated with craniospinal irradiation between photon beam therapy and proton beam therapy in children with brain tumors. *Cancer Med.* 2022;11(6):1502–10. doi: 10.1002/cam4.4553.
55. Kalaghchi B., Kazemian A., Hassanloo J., Zendehelel K. Granulocyte colony stimulating factor for prevention of craniospinal radiation treatment interruption among central nervous system patients. *APJCP.* 2010;11(6):1499–1502. PMID: 21338187.
56. Mac Manus M.P., McCormick D., Trimble A., Abram W.P. Value of granulocyte colony stimulating factor in radiotherapy induced neutropenia: clinical and laboratory studies. *Eur J Cancer.* 1995;31(3):302–7. doi: 10.1016/0959-8049(94)00488-q.
57. Eaton B.R., Chowdhry V., Weaver K., Liu L., Ebb D., MacDonald S.M., Tarpell N.J., Yock T.I. Use of proton therapy for re-irradiation in pediatric intracranial ependymoma. *Radiother Oncol.* 2015;116:301–8. doi: 10.1016/j.radonc.2015.07.023.
58. Lannering B., Sandström P.E., Holm S., Lundgren J., Pfeifer S., Samuelsson U., Stromberg B., Gustafsson G. Classification, incidence and survival analyses of children with CNS tumours diagnosed in Sweden 1984–2005. *Acta paediatrica.* 2009;98(10):1620–7. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01417.x.

Статья поступила в редакцию: 08.08.2022. Принята в печать: 29.11.2022.

Article was received by the editorial staff: 08.08.2022. Accepted for publication: 29.11.2022.

Риск лептоменингеального метастазирования у детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением

А.Д. Родина¹, В.Г. Поляков¹⁻³, Т.В. Горбунова¹⁻³, А.С. Крылов¹,
А.Л. Кашанина¹, О.А. Меркулов¹, С.Р. Варфоломеева^{1,2}

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

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

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

Контактные данные: Анастасия Дмитриевна Родина dr.rodinaAD@yandex.ru

Введение. Опухоли мягких тканей составляют до 8 % всех злокачественных новообразований у детей. Согласно международной гистологической классификации зарегистрировано около 150 различных морфологических вариантов опухолей мягких тканей, из них 45 % приходится на рабдомиосаркому (РМС). Чаще всего она возникает в раннем детском возрасте — средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет 5 лет. Показатель заболеваемости РМС — 0,9 на 100 тыс. детского населения. В 25 % случаев при инициальной диагностике выявляется отдаленное метастазирование в легкие, кости, костный мозг, в 8 % — лептоменингеальное метастазирование. По данным межгрупповой исследовательской группы по изучению РМС, более чем у 7 % пациентов с РМС параменингеальной локализации развивается лептоменингеальное метастазирование.

Цель исследования — сообщить о частоте встречаемости, прогнозе лептоменингеального метастазирования и результатах лечения детей с интракраниальным распространением РМС.

Материалы и методы. В исследование включены 45 пациентов в возрасте от 1 года до 17 лет с диагнозом РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением, которым проводилось специальное лечение в период с 2003 по 2020 г. В исследование вошли 6 (20 %) больных, у которых опухоль развивалась в раннем детском возрасте (до 3 лет). Среди включенных в исследование преобладали мальчики — 25 (55,5 %). Первичная опухоль распространялась в орбиту в 7 (15 %) случаях, основание черепа — в 7 (15 %), среднее ухо — в 4 (8 %), носоглотку — в 3 (6 %) наблюдениях, поражение вещества головного мозга отмечалось у 16 (35 %) больных. Метастазы в регионарных лимфатических узлах (ЛУ) определялись у 7 (15 %) пациентов, множественные метастатические поражения костей и костного мозга — у 4 (9 %), лептоменингеальные метастазы — у 2 (4 %). Лекарственное лечение согласно протоколам, утвержденным на ученом совете НИИ ДООиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, получили 45 (100 %) пациентов. Лучевая терапия проводилась 33 (74 %) больным, при этом на первичную опухоль подвели суммарную очаговую дозу (СОД) 50 Гр. Пораженные ЛУ шеи облучались у 10 (23 %) пациентов в СОД 45,0 Гр. Хирургическое лечение получили 15 (34 %) пациентов. Многокомпонентное лечение проведено 15 (34 %) больным.

Результаты. За период наблюдения от 12 мес до 14 лет жив 21 (49 %) пациент. Умер от прогрессии опухоли 21 (51 %) больной, от осложнений специального лечения — 1 (2 %).

Выводы. Лечение данной группы пациентов, в основу которого входит полихимиотерапия, дополняемая интратекальным введением противоопухолевых препаратов и проведением краниоспинального облучения, — одна из актуальных проблем детской онкологии. Разработка новых методов лечения требует мультидисциплинарного подхода, чтобы добиться значительного улучшения выживаемости детей с лептоменингеальными метастазами РМС параменингеальной локализации.

Ключевые слова: рабдомиосаркома, дети, химиотерапия, интратекальная химиотерапия, краниоспинальное облучение, лептоменингеальные метастазы

Для цитирования: Родина А.Д., Поляков В.Г., Горбунова Т.В., Крылов А.С., Кашанина А.Л., Меркулов О.А., Варфоломеева С.Р. Риск лептоменингеального метастазирования у детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(4):27–36.

Информация об авторах

А.Д. Родина: врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dr.rodinaAD@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8356-0625>, SPIN-код: 5915-0784

В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора и заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

Т.В. Горбунова: к.м.н., главный врач и старший научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ассистент кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: wasicol@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-код: 9740-3687

А.С. Крылов: к.м.н., заведующий лабораторией радиоизотопной диагностики отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: krilovas@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>, SPIN-код: 4254-3930

А.Л. Кашанина: врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: a.kashanina@yandex.ru
О.А. Меркулов: д.м.н., старший научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: 9166718244@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8533-0724>
С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

А.Д. Родина: участие в лечении, подготовка обзора тематической литературы, формирование статьи и ее написание
В.Г. Поляков: участие в концепции лечения, научное руководство и литературное редактирование статьи
Т.В. Горбунова: участие в концепции лечения, научное и литературное редактирование
А.С. Крылов: проведение, интерпретация описания сцинтиграфии
А.Л. Кашанина: интерпретация описания МРТ, коллекция иллюстративного материала с комментариями
О.А. Меркулов: хирургическое сопровождение пациента
С.Р. Варфоломеева: участие в концепции лечения, научное руководство и литературное редактирование

Risk of leptomeningeal metastasis in children with parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial spread

A.D. Rodina¹, V.G. Polyakov¹⁻³, T.V. Gorbunova¹⁻³, A.S. Krylov¹, A.L. Kashanina¹, O.A. Merkulov¹, S.R. Varfolomeeva^{1,2}

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

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Introduction. Soft tissue tumors account for up to 8 % of all malignant neoplasms in children. According to the international histological classification, about 150 different morphological variants of soft tissue tumors have been registered, of which 45 % are rhabdomyosarcoma (RMS). Most often, RMS occurs in early childhood – the average age of patients at the time of diagnosis is 5 years. The incidence rate of RMS is 0.9 per 100,000 children. In 25 % cases, the initial diagnosis reveals distant metastasis to the lungs, bones, bone marrow, and 8 % – leptomeningeal metastasis. More than 7 % of patients with localized parameningeal RMS develop leptomeningeal metastasis, according to the Rhabdomyosarcoma Study Group.

Purpose of the study – report the incidence, prognosis of leptomeningeal metastasis and treatment outcomes in children with intracranial spread of RMS.

Materials and methods. The study included 45 patients aged 1 to 17 years with a diagnosis of RMS of parameningeal localization with intracranial spread, who received special treatment from 2003 to 2020. The study included 6 (20 %) patients in whom the tumor developed in early childhood (up to 3 years). The boys predominated – 25 (55.5 %) in the study. The primary tumor spread to the orbit in 7 (15 %) cases, the skull base in 7 (15 %) cases, the middle ear in 4 (8 %) cases, the nasopharynx in 3 (6 %) cases, and the brain substance was affected in 16 (35 %). Metastases in regional lymph nodes were determined in 7 (15 %) patients. Multiple metastatic lesions of bones and bone marrow – 4 (9 %) cases, leptomeningeal metastases – in 2 (4 %). 45 (100 %) patients received drug treatment according to the protocols approved by the Academic Council of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Radiation therapy was performed in 33 (74 %) patients, while total focal dose of 50 Gy was administered to the primary tumor. Affected lymph nodes of the neck were irradiated in 10 (23 %) patients, total focal dose is 45.0 Gy. Surgical treatment was performed in 15 (34 %) patients. Multicomponent treatment was performed in 15 (34 %) patients.

Results. During the observation period from 12 months to 14 years, 21 (49 %) patients are alive. 21 (51 %) patients died from tumor progression, 1 (2 %) died from complications of special treatment.

Conclusions. The treatment of this group of patients is one of the urgent problems of pediatric oncology, which is based on polychemotherapy, supplemented by intrathecal administration of anticancer drugs and craniospinal irradiation. The development of new therapies requires a multidisciplinary approach to achieve a significant improvement in the survival of children with leptomeningeal metastases RMS of parameningeal localization.

Key words: rhabdomyosarcoma, children, chemotherapy, intrathecal chemotherapy, craniospinal irradiation, leptomeningeal metastases

For citation: Rodina A.D., Polyakov V.G., Gorbunova T.V., Krylov A.S., Kashanina A.L., Merkulov O.A., Varfolomeeva S.R. Risk of leptomeningeal metastasis in children with parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial spread. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(4):27–36.

Information about the authors

A.D. Rodina: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.rodinaAD@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8356-0625>, SPIN-code: 5915-0784

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

T.V. Gorbunova: Cand. of Sci. (Med.), Chief Physician and Senior Researcher 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, Assistant of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of Pediatrics at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: wasicso@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-code: 9740-3687

A.S. Krylov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Radioisotope Diagnostics Department of Radioisotope Diagnostics and Therapy of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: krilovas@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>, SPIN-code: 4254-3930

A.L. Kashanina: Radiologist Radiodiagnostic Department 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: a.kashanina@yandex.ru

O.A. Merkulov: Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 9166718244@mail.ru; <https://orcid.org/000-0002-8533-0724>

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, 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: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Authors' contributions

A.D. Rodina: participation in treatment, preparation of a review of thematic literature, the formation of an article and its writing

V.G. Polyakov: participation in the concept of treatment, scientific guidance and literary editing

T.V. Gorbunova: participation in the concept of treatment, scientific and literary editing

A.S. Krylov: conducting, interpretation of the description of scintigraphy

A.L. Kashanina: interpretation of the MRI description, a collection of illustrative material with comments

O.A. Merkulov: surgical support of the patient

S.R. Varfolomeeva: participation in the concept of treatment, scientific guidance and literary editing

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

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

Введение

Злокачественные опухоли параменингеальной локализации представлены различными по морфологии новообразованиями, чаще всего саркомами мягких тканей (СМТ). Рабдомиосаркома (РМС) – самый распространенный вариант СМТ. Частота встречаемости в детской популяции – 4,3 новых случая на миллион детей [1].

У 20–25 % пациентов при инициальной диагностике выявляется отдаленное метастазирование в легкие, кости, костный мозг [2]. Межгрупповая исследовательская группа по РМС сообщает, что у < 7 % пациентов с локализованной параменингеальной РМС развивается лептоменингеальное метастазирование [3].

Лептоменингеальное метастазирование – распространение опухолевых клеток через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) на мягкую и паутинную оболочки головного и спинного мозга, а также на субарахноидальное пространство [4].

Впервые лептоменингеальное метастазирование было описано в зарубежной медицинской литературе Ebert в 1870 г. В 1900 г. В. Sanger et al. при проведении аутопсии, изучив микроскопические препараты головного мозга, трактовали карциноматоз мозговых оболочек как проявление метастатического процесса рака молочной железы [5].

В начале XX века в медицинском сообществе полагали, что наиболее частым источником лептоменингеального метастазирования является рак желудка [6]. Однако в настоящее время лидирующие места среди солидных опухолей у взрослых занимают меланома (более 23 %), мелкоклеточный рак легкого (11–25 %) и рак молочной железы (6–8 %) [7, 8]. У детей лептоменингеальное метастазирование чаще отмечается при РМС, саркоме Юинга, нейробластоме, ретинобластоме [9, 10].

В исследовании, опубликованном Wiens et al., среди 1135 пациентов с солидными новообразованиями у 26 (2,3 %) было выявлено лептоменингеальное метастазирование [11]. Исследователи из отделения онкологии медицинского колледжа Альберта Эйнштейна

(Нью-Йорк, США) представили данные о лептоменингеальном метастазировании у 31 (49 %) больного с солидными опухолями, у 17 (27 %) с лейкозом и у 15 (24 %) с лимфомой [12].

Лептоменингеальные метастазы наиболее часто имеют эндоневральный путь метастазирования – распространение по периферическим или черепным нервам и интракраниальное распространение из соседних анатомических зон в вещество головного мозга [13, 14]. Однако в медицинских источниках имеются также данные о гематогенном пути метастазирования в паренхиму головного мозга через артериальное кровообращение и через венозное сплетение Бейтсона (рис. 1) [15].

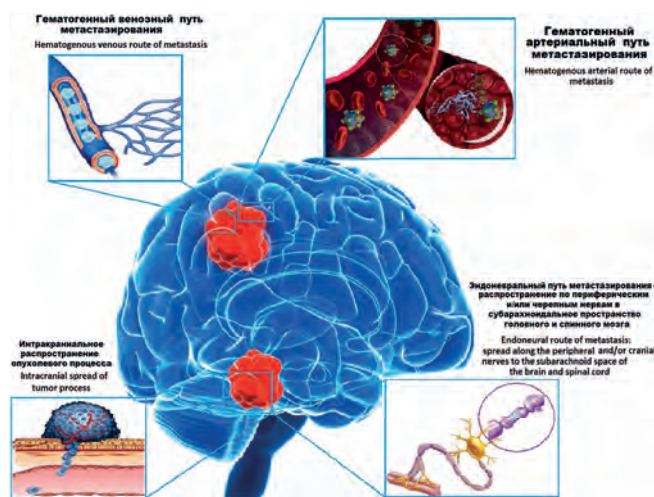


Рис. 1. Механизмы лептоменингеальной диссеминации метастатических опухолей

Fig. 1. Mechanisms of leptomeningeal dissemination of metastatic tumors

Лептоменингеальные метастазы проявляются разнообразной неврологической симптоматикой. Однако пациенты могут жить без каких-либо признаков заболевания. По данным мировой литературы, у 20 % онкологических больных отмечается течение бессимптомного лептоменингеального метастазирования [16]. Согласно данным отечественных авторов, лептоменингеальные метастазы наблюдаются в 0,24 % всех

проведенных аутопсий и составляют 7,3 % общего числа метастатических опухолей головного и спинного мозга [17].

Клиническое проявление лептоменингеального метастазирования — это внезапное появление интенсивных головных болей, частая рвота, обусловленная внутричерепной гипертензией [18]. При дальнейшем прогрессировании заболевания нарастают психические нарушения (дезориентированность, угнетение сознания вплоть до комы), поражение черепных нервов, спинальных корешков (арефлексия, парезы конечностей, расстройство функций тазовых органов). Первично-генерализованные и тонико-клонические судороги встречаются при лептоменингеальном метастазировании в 11–18 % случаев [19].

Клиническая картина лептоменингеального метастазирования не является патогномоничной и нередко при постановке диагноза необходимо проводить дифференциальную диагностику с поражением нервной системы другой этиологии и с различными заболеваниями нервной системы (энцефалиты любой этиологии, особенно грибковой природы; ишемические и геморрагические инсульты; неспецифические воспалительные процессы (нейросаркоидоз, туберкулез и проч.) [20, 21].

Первичная диагностика лептоменингеального метастазирования включает проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга с контрастным усилением (специфичность метода — 77 % и чувствительность — 75 %) [22]. На рис. 2 показана типичная МР-картина лептоменингеального метастазирования у детей с РМС.

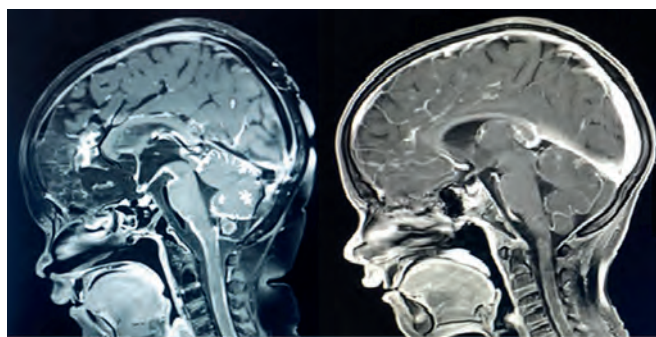


Рис. 2. Собственные результаты исследований 2 пациентов с диагнозом РМС параменингеальной локализации с лептоменингеальными метастазами. На МРТ отмечаются множественные участки патологического накопления контрастного препарата утолщенными мозговыми оболочками и формирование отдельных небольших опухолевых узлов в режиме T1 с подавлением сигнала от жировой ткани после введения контрастного препарата

Fig. 2. The own results of the studies of two patients diagnosed with RMS of parameningeal localization with leptomeningeal metastases. MRI there are multiple areas of pathological accumulation of the contrast agent by thickened meninges and the formation of separate small tumor nodes in T1 mode with suppression of the signal from adipose tissue after administration of the contrast agent

В целях оценки наличия опухолевых клеток в спинномозговой жидкости проводят его цитологическое исследование (чувствительность метода — от 45 до 100 % и специфичность — 95 %) [23]. По данным литературы, частота обнаружения опухолевых клеток

в первой пункции не превышает 50 %, однако она повышается до 85 % при трехкратном цитологическом исследовании (рис. 3) [24].

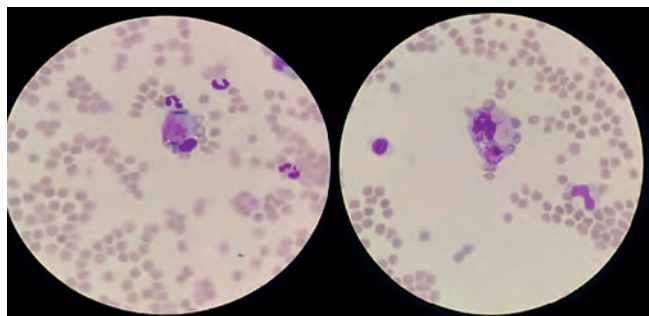


Рис. 3. Собственные результаты исследований пациента с диагнозом РМС параменингеальной локализации с лептоменингеальными метастазами. Цитологическое исследование спинномозговой жидкости: опухолевые клетки негемопоэтической природы, расположенные как разрозненно, так и в виде скоплений

Fig. 3. The own results of the studies of a patient diagnosed with RMS of parameningeal localization with leptomeningeal metastases. Cytological examination of cerebrospinal fluid shows: clusters of tumor cells of non-hematopoietic nature, located both separately and in the form of clusters

Внедрение в практику метода скинтиграфии головного мозга может помочь расширить диагностические горизонты существующих методов исследований — рентгеновской компьютерной томографии и МРТ. Метод существует уже несколько десятилетий и хорошо себя зарекомендовал в диагностике сосудистых нарушений и поражений вещества головного мозга при онкопатологии. Благодаря своей доступности широкое применение получил радиофармацевтический препарат (РФП) ^{99m}Tc -пертехнетат, который в норме не проникает через ГЭБ. При опухолевом поражении головного мозга или его оболочек происходит повреждение ГЭБ, что в свою очередь приводит к повышению уровня аккумуляции РФП в области поражения [25]. Показания к назначению скинтиграфии обычно основываются при подозрении на поражение оболочек головного мозга на основании клинических симптомов при отрицательных или неоднозначных результатах МРТ. Специальной подготовки к исследованию не требуется. После внутривенного введения РФП через 30–40 мин проводится однофотонная эмиссионная томография головного мозга, на основании которой врач-радиолог формирует диагностическое заключение.

Большинство пациентов нуждаются в сочетании хирургического вмешательства для размещения резервуара Оммая, лучевой терапии, системной химиотерапии (ХТ), соответствующей морфологическому варианту первичного очага, и интратекальной ХТ [26].

Проведение системной ХТ — неотъемлемая часть противоопухолевого лечения пациентов с лептоменингеальными метастазами [27]. Выбор системной ХТ основывается на морфологической верификации первичной опухоли. В 2010 г. проведенный на базе Онкологического центра Университетской клиники Hamburg-Eppendorf (Гамбург, Германия) ретроспективный анализ 135 пациентов (из них 73 с солидными

опухолями) показал, что адекватное и своевременное проведение системной ХТ приводит к более длительному периоду выживаемости [28].

Краниоспинальное облучение (КСО) — единственный метод терапии, который охватывает всю центральную нервную систему и считается единственным методом локального контроля лептоменингеального метастазирования, воздействуя на те опухолевые клетки, которые не подверглись воздействию ХТ [29]. С 1981 по 1985 г. Юго-Западная онкологическая группа (SWOG) проводила исследование, в которое были включены 26 пациентов с подтвержденными солидными лептоменингеальными метастазами. Медиана выживаемости составила 5,7 мес при сочетании применении системной и интратекальной ХТ с КСО [30].

При проведении ХТ у больных с лептоменингеальными метастазами имеет значение способ введения химиопрепарата [31]. Прежде всего, это обусловлено существованием ГЭБ, поэтому интратекальная ХТ является основным методом лечения пациентов с лептоменингеальным метастазированием. Данный способ введения используется для подведения химиопрепаратов непосредственно к опухолевым клеткам. Наиболее часто применяется интратекальное введение метотрексата, являющегося наиболее эффективным и сравнительно безопасным химиопрепаратом при лептоменингеальных метастазах большинства солидных опухолей [32]. По данным медицинской литературы, помимо метотрексата для интратекального введения используют цитарабин и тиюТЭФ [33]. G. Pentheroudakis et al. считают, что наибольшей эффективностью обладает липосомальный цитарабин, поскольку он обеспечивает более высокую концентрацию в цереброспинальной жидкости при лечении лейкемических и лимфоматозных менингитов, особенно у детей [34]. В последние годы активно изучается эффективность интратекального введения таких препаратов, как топотекан, гемцитабин [35].

В большинстве исследований средняя выживаемость взрослых пациентов с лептоменингеальным метастазированием не превышает 4–6 мес [34]. У детей же прогноз значительно лучше — безрецидивный период составляет 4 года [36].

Материалы и методы

В исследование были включены 45 пациентов в возрасте до 18 лет по поводу морфологически подтвержденной РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением, которые наблюдались и лечились в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2003 по 2020 г. Преобладали пациенты в возрасте от 1 до 7 лет (75,5 %). Средний возраст пациентов на момент установления диагноза составлял 5,3 года. Заболевание чаще встречалось у мальчиков — 25 (55,5 %) случаев. Законные представители пациентов дали согласие на все виды противоопухолевого лечения. Результаты исследования фиксировались лечащими

врачами в медицинских картах больных и анализировались авторами данной статьи. Был использован метод статистического наблюдения. Результаты обрабатывались с помощью программы SPSS 15 (Statistical Package for the Social Sciences — статистический пакет для общественных наук).

Распространенность опухолевого процесса оценивалась на основании проведения комплексного обследования, включающего МРТ основания черепа и головного мозга с внутривенным контрастированием, ультразвуковое исследование мягких тканей шеи и органов брюшной полости, компьютерную томографию органов грудной полости, сцинтиграфию головного мозга с ^{99m}Tc -пертехнетатом.

Всем пациентам проведена биопсия опухоли и/или регионарного метастатического лимфатического узла (ЛУ). Диагноз РМС подтвержден гистологически и иммуногистохимически у всех пациентов. Наибольшую долю среди обследованных пациентов составляли больные с эмбриональной РМС — 26 (58 %).

Основные принципы терапии пациентов с саркомами параменингеальной локализации с интракраниальным распространением представлены в таблице.

Виды терапии пациентов с саркомами параменингеальной локализации с интракраниальным распространением

Types of therapy for patients with parameningeal sarcomas with intracranial spread

Вид терапии Type of therapy		N	%
Базовый протокол Basic protocol	CM-2015 STS-2015	13	29
	ДОПМС-06 MRRS-06	12	27
	CarboVCD	9	20
	CWS-2009	6	13
	RMS-2005	2	5
	Индивидуальная схема Individual scheme	2	5
	CWS-2002	1	2
Терапия первого рецидива Therapy of the 1 st relapse	CWS-2009	3	43
	Индивидуальная схема Individual scheme	2	29
	CM-2015 STS-2015	2	29
Терапия второго рецидива Therapy of the 2 nd relapse	Индивидуальная схема Individual scheme	2	100
Терапия третьего рецидива Therapy of the 3 rd relapse	Индивидуальная схема Individual scheme	1	100

Примечание. CM-2015 — протокол лечения больных с СМТ, утвержденный в 2015 г.; ДОПМС-06 — протокол лечения больных РМС среднего риска; CarboVCD — протокол для лечения детей и подростков с РМС орбиты; CWS-2009 — протокол риск-адаптированного лечения СМТ Европейской кооперативной исследовательской группы Общества детских онкологов и гематологов (GPOH); CWS-2002 — протокол многоцентрового терапевтического исследования для лечения детей и подростков с СМТ.

Note. STS-2015 — protocol for the treatment of patients with soft tissue sarcomas, approved in 2015; MRRS-06 — protocol for the treatment of patients with moderate risk RMS; CarboVCD — protocol for the treatment of children and adolescents with RMS orbit; CWS-2009 — protocol for risk-adapted treatment of the European Cooperative Research Group of the Society of Pediatric Oncologists and Hematologists (GPOH) for soft tissue sarcomas; CWS-2002 — multicentre therapeutic study protocol for the treatment of children and adolescents with soft tissue sarcomas.

При ретроспективном анализе историй болезни 13 (29 %) пациентам проведено специфическое противоопухолевое лечение согласно протоколу СМ-2015. Основной его схемой является VAC/VDC/IE/VIR, включающей 18 курсов ХТ в альтернирующем режиме препаратами винкристин в дозе 1 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни курса; циклофосфан в дозе 1200 мг/м² в 1-й день курса; дактиномицин в дозе 0,045 мг/кг в 1-й день курса; доксорубин в дозе 37,5 мг/м² в 1-й и 2-й дни курса; ифосфамид в дозе 1800 мг/м² в 1–5-й дни курса; этопозид в дозе 100 мг/м² в 1–5-й дни курса; иринотекан в дозе 50 мг/м² в 1–5-й дни курса. В данной когорте пациентов прогрессирование заболевания на разных этапах лечения возникло у 8 (62 %) больных, рецидив — у 2 (15 %). Безрецидивный период составил 16 и 19 мес.

Двенадцати (27 %) пациентам терапия проводилась по протоколу ДОРМС-06. На этапе индукции все пациенты получили 4 альтернирующих курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме VAC (винкристин в дозе 1,5 мг/м² — 1, 8, 15-й дни курса; дактиномицин в дозе 1,5 мг/м² — 1-й день курса; циклофосфан в дозе 250 мг/м² — 1–5-й дни курса) и VTC (топотекан в дозе 0,75 мг/м² — 1–5-й дни курса; винкристин в дозе 1,5 мг/м² — 1, 8, 15-й дни цикла; циклофосфан в дозе 250 мг/м² — 1–5-й дни курса). Прогрессирование заболевания зафиксировано у 2 (17 %) пациентов, рецидив — у 3 (25 %). Безрецидивный период составил от 1 до 25 мес.

Девяти (20 %) пациентам проводили 8 курсов ПХТ препаратами карбоплатин 360 мг/м² в день 1; винкристин 1 мг/м² в 1-й и 8-й дни; циклофосфан 500 мг/м² в 1-й и 8-й дни; доксометом 20 мг/м² в дни 2 и 4 согласно протоколу CarboVCD. Данный протокол применялся в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для лечения РМС орбиты с 1993 по 2017 г. Данная схема применялась при быстрорастущем объеме опухоли, больших размерах опухоли, наличии у пациента болевого синдрома. Прогрессирование заболевания зафиксировано у 3 (34 %) пациентов. Безрецидивный период составил 7 мес.

Шести (13 %) пациентам лечение проводилось по протоколу CWS-2009. В группу очень высокого риска включены 4 (67 %) ребенка. Терапия пациентов данной группы включала проведение 9 курсов неoadъювантной и адъювантной терапии в альтернирующем режиме по схеме I³VA (ифосфамид 3000 мг/м²/сут в дни 1–3 каждого курса лечения; винкристин 1,5 мг/м² в 1-й день каждого курса; дактиномицин 1,5 мг/м² в 1-й день каждого курса) и I³VAd (ифосфамид 3000 мг/м²/сут в дни 1 и 2 каждого курса лечения; винкристин 1,5 мг/м² в 1-й день каждого курса; адриамицин 2 × 20 мг/м²/сут в дни 1 и 2 каждого курса). Двум (34 %) из 6 пациентов, стратифицированных в группу с инициальным метастазированием, проведено 9 курсов неoadъювантной и адъювантной терапии в альтернирующем режиме по схемам I³VA — 1, 4 и 7-й курсы, I³VE (ифосфамид 3000 мг/м²/сут в дни 1–3 курса; винкристин 1,5 мг/м² в 1-й день курса;

этопозид 150 мг/м²/сут в 1–3-й дни курса) — 3, 6 и 9-й курсы и CEV (карбоплатин 500 мг/м² в 1-й день курса; эпирубицин 150 мг/м² в 1-й день курса; винкристин 1,5 мг/м² в 1-й день курса) — 2, 5 и 8-й курсы протокола. Прогрессирование заболевания зафиксировано у 1 (16 %) пациента, рецидив — у 3 (50 %). Безрецидивный период составил 5 мес.

Одному (2 %) пациенту проведено противоопухолевое лечение по протоколу CWS-2002. Кооперативное исследование СМТ по протоколу CWS-2002 завершено в 2009 г., к сожалению, через 6 мес у больного развился рецидив заболевания.

Двум (5 %) пациентам проводилось 9 курсов ХТ препаратами винкристин в дозе 1,5 мг/м² в 1, 8, 15-й дни цикла; дактиномицин в дозе 1,5 мг/м² в 1-й день цикла по протоколу лечения RMS-2005. Рецидив развился у 1 (50 %) больного. Безрецидивный период составил 6 мес.

Лучевая терапия (3D-конформное облучение в режиме 1,8 Гр/сут 5 дней/нед) проведена 33 (74 %) пациентам — облучение первичной опухоли выполнено в суммарной очаговой дозе (СОД) 50,4 Гр, дополнительно облучались ЛУ шеи у 10 (23 %) больных в СОД 45,0 Гр.

Хирургическое лечение выполнено 15 (34 %) больным в связи с наличием остаточной опухолевой ткани после проведения химиолучевой терапии. Многокомпонентное лечение, включающее химиолучевую терапию и удаление опухоли, было проведено 15 (34 %) пациентам.

У 4 (9 %) больных, у которых зафиксировано лептоменингеальное метастазирование, была проведена попытка противорецидивного лечения. Одному пациенту проведен 1 курс ПХТ препаратами цисплатин в дозе 100 мг/м² в 1-й день цикла, доксорубин в дозе 20 мг/м² во 2-й и 3-й дни цикла. По результатам контрольной МРТ головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием после 1 курса отмечалась отрицательная динамика в виде усиления пиаархноидального контрастирования оболочек полушарий головного мозга.

Одному пациенту проведено 2 альтернирующих курса ПХТ по схеме VAC (винкристин в дозе 1,5 мг/м² в 1, 8, 15-й дни цикла; дактиномицин в дозе 1,5 мг/м² в 1-й день цикла; циклофосфан в дозе 250 мг/м² в 1–5-й дни цикла) и VIRTem (винкристин в дозе 1 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни курса; иринотекан в дозе 50 мг/м² в 1–5-й дни курса; темозоломид в дозе 150 мг/м² в 1–5-й дни курса). Дополнительно подведена лучевая терапия на краниоспинальную область в СОД 36,0 Гр. Дальнейшее прогрессирование заболевания зафиксировано через 4 мес.

Одному пациенту проведено 2 курса ПХТ по схеме I³VA (ифосфамид 3000 мг/м²/сут в дни 1 и 2 каждого курса лечения; винкристин 1,5 мг/м² в 1-й день каждого курса; дактиномицин 1,5 мг/м² в 1-й день каждого курса). По результатам контрольной МРТ головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием после 2 курсов отмечалось дальнейшее прогрессирование заболевания.

Терапия 1 пациента включала проведение 3 курсов ХТ препаратами 2-й линии по схеме Carbo/Eto/IFO (карбоплатин в дозе 150 мг/м² в 1–4-й дни цикла; этопозид в дозе 150 мг/м² в 1–4-й дни цикла /ифосфамид в дозе 2000 мг/м² в 1–4-й дни цикла; этопозид в дозе 150 мг/м² в 1–4-й дни цикла/карбоплатин в дозе 150 мг/м² в 1–4-й дни цикла; ифосфамид в дозе 2000 мг/м² в 1–4-й дни цикла) и 3 курсов интратекальной ХТ (тиотепа в дозе 5 мг/м² в 1-й день курса). По результатам контрольной МРТ головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием после 3 курсов системной и интратекальной ХТ отмечена стабилизация заболевания. Ребенку проведено еще 2 курса системной и интратекальной ХТ согласно намеченному плану, также подведена лучевая терапия на краниоспинальную область в СОД 36,0 Гр. Безрецидивный период составил 9 мес.

Результаты

Из общего числа включенных в наше исследование детей ($n = 45$) живы 21 (49 %), период наблюдения составил от 12 мес до 14 лет. Выбывших из исследования нет. Умерли от прогрессии опухоли 23 (51 %) пациента, из них на фоне проведения лечения — 2 (6 %), в ранние сроки после окончания лечения (до 3 мес) — 6 (20 %), в период 5-летнего наблюдения — 6 (20 %). В 1 (2 %) случае больной погиб от развития окклюзионной гидроцефалии. По данным медицинской литературы, гидроцефалия является наиболее частым осложнением при развитии лептоменингеального метастазирования за счет обструкции ликворопроводящих путей [19].

У 20 (45 %) пациентов опухоль располагалась параменингеально (рис. 4), однако среди анатомических зон распространения первичной опухоли следует отметить орбиту — 7 (15 %) случаев, основание черепа — 7 (15 %), среднее ухо — 4 (8 %), носоглотку — 3 (6 %). Распространение в полость черепа отмечено в 100 % случаев, поражение вещества головного мозга — в 16 (35 %).

Метастазы в регионарных ЛУ определялись у 7 (15 %) пациентов. Отдаленные метастазы — множественные метастатические поражения костей и костного мозга — при первичной диагностике выявлены у 4 (9 %) больных, лептоменингеальные метастазы (подтвержденные также при цитологическом исследовании ликвора) — у 2 (4 %).

Первично-рефрактерное течение основного заболевания зарегистрировано у 15 (33 %) пациентов, из них у 13 (29 %) — развитие лептоменингеального метастазирования. При цитологическом исследовании ликвора опухолевые клетки обнаружены у 7 (54 %) больных. Общая 5-летняя выживаемость составила 42 % (рис. 5).

У 11 (85 %) пациентов с лептоменингеальными метастазами отмечалось появление частой рвоты, головной боли, обусловленной развитием внутричерепной гипертензии. Тонико-клонические судороги

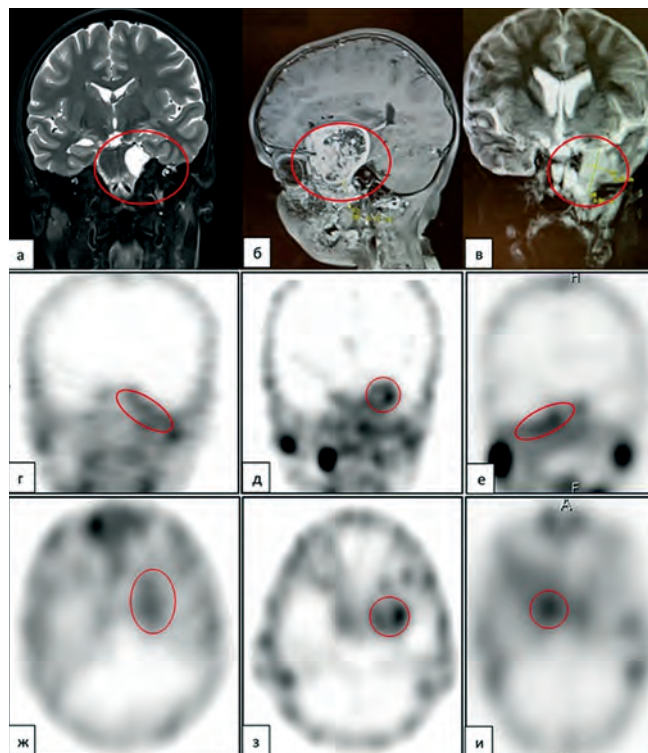


Рис. 4. Собственные результаты исследований 3 пациентов с диагнозом РМС параменингеальной локализации с интракраниальным ростом. МРТ: а — в режиме Т2 во фронтальной проекции с подавлением сигнала от жировой ткани; б — в режиме Т1 в сагиттальной проекции с подавлением сигнала от жировой ткани после введения контрастного препарата; в — в режиме Т2 во фронтальной проекции с подавлением сигнала от жировой ткани. Отмечается формирование интракраниального компонента опухоли с поражением вещества головного мозга. Томосцинтиграммы с ^{99m}Tc-пертехнетатом во фронтальных (г, д, е) и аксиальных (ж, з, и) проекциях. В первичной опухоли и в пораженном веществе головного мозга, включая оболочки, отмечается интенсивная аккумуляция РФП

Fig. 4. The own results of the studies of three patients diagnosed with RMS of parameningeal localization with intracranial growth. MRI: a — in the T2 mode in the frontal projection with suppression of the signal from adipose tissue; б — in the T1 mode in the sagittal projection with suppression of the signal from adipose tissue after administration of the contrast agent; в — in the T2 mode in the frontal projection with suppression of the signal from adipose tissue. The formation of an intracranial component of a tumor with a lesion of the brain substance is noted. Tomoscintigrams with ^{99m}Tc-pertechnetat in frontal (г, д, е) and axial (ж, з, и) projections. In the primary tumor and in the affected substance of the brain, including the membranes, there is an intensive accumulation of radiopharmaceutical

развились у 4 (30 %) больных, у 2 (15 %) — угнетение сознания до уровня оглушения.

На рис. 6 показана МР-картина лептоменингеального метастазирования в спинном мозге у ребенка с РМС.

Негативные события у большинства пациентов происходили в течение 2,5 года после завершения лечения. При увеличении сроков наблюдения показатель общей выживаемости не изменялся. Безрецидивная выживаемость в этой группе составила 78 %.

Рецидивы возникли у 11 (24 %) пациентов, из них у 3 (4 %) развитие раннего лептоменингеального метастазирования произошло через 3 мес после окончания лечения. Рецидивирующее течение заболевания имело место у 11 (25 %) больных, из них первый рецидив —

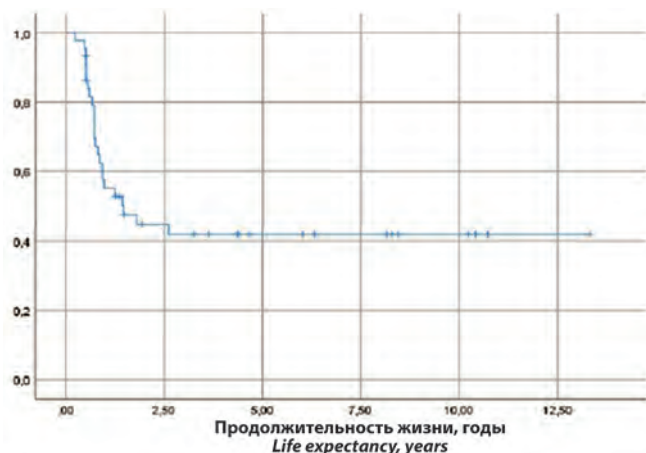


Рис. 5. Пятилетняя общая выживаемость у детей с РМС параметингеальной локализации с интракраниальным распространением

Fig. 5. Five-year overall survival in children with RMS of parameningeal localization with intracranial spread



Рис. 6. Собственные результаты исследования пациента с диагнозом РМС параметингеальной локализации с лептоменингеальными метастазами. МРТ в режиме T1: при внутривенном контрастировании отмечается усиленное накопление РФП неравномерно утолщенными оболочками спинного мозга на всем протяжении (указано стрелками)

Fig. 6. The own results of the study of a patient diagnosed with RMS of parameningeal localization with leptomeningeal metastases. MRI in T1 mode: with intravenous contrast, there is an increased accumulation of contrast agent by unevenly thickened membranes of the spinal cord throughout (indicated by arrows)

у 7 (64 %) пациентов, второй рецидив — у 2 (18 %), третий рецидив — у 1 (9 %). Рефрактерное течение рецидива диагностировано у 6 больных.

Общая 5-летняя выживаемость в группе пациентов с развитием локального рецидива составила 37 %, а в группе с развитием лептоменингеального метастазирования — 5 %. Средняя выживаемость при развитии лептоменингеального метастазирования — 2,5 мес (рис. 7).

После проведения противорецидивного лечения у пациентов с локальными рецидивами 2 (28 %) живы, у 1 (14 %) развился повторный рецидив через 2 года

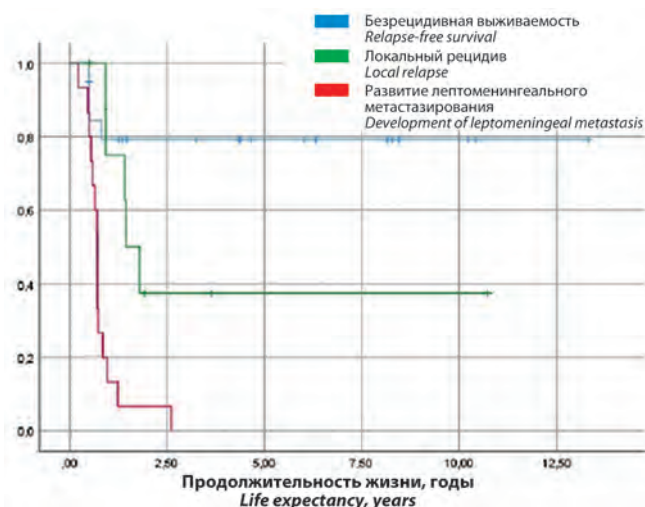


Рис. 7. Показатели 5-летней безрецидивной и пострецидивной выживаемости

Fig. 7. Five-year relapse-free and post relapse survival

и больной умер от прогрессирования заболевания. Все пациенты с развитием лептоменингеального метастазирования умерли от прогрессии опухолевого процесса.

Обсуждение

Центральная нервная система защищена от воздействия системной ХТ, в связи с этим до сих пор не определена эффективная терапия при лептоменингеальных метастазах, что привело к поиску новых препаратов, направленных на их проникновение через ГЭБ. Однако эффективные варианты лечения детей с лептоменингеальными метастазами солидных опухолей очень ограничены из-за небольшого количества химиотерапевтических агентов, доступных для проведения интратекальной терапии.

В медицинской зарубежной литературе имеется ограниченная информация о лечении детей с лептоменингеальными метастазами солидных опухолей. Результаты нашего ретроспективного клинического исследования показывают, что проведение многокомпонентной ХТ в сочетании с облучением только опухолевого очага не позволяет достичь полного контроля над заболеванием.

Разработка новых химио- и радиотерапевтических стратегий позволяет улучшить системный контроль над заболеванием, однако не может осуществить достаточный контроль над лептоменингеальными метастазами, так как опухолевые клетки находятся за ГЭБ.

В отношении профилактики лептоменингеального метастазирования у детей с солидными опухолями большую роль играет превентивная терапия. Прогноз при развитии лептоменингеального метастазирования у детей с РМС параметингеальной локализации с интракраниальным распространением крайне неблагоприятный.

S. Postovsky et al. сообщают, что частота развития лептоменингеального метастазирования среди детей с сар-

комами достигает 17 % [14]. По нашим наблюдениям, у 29 % пациентов были лептоменингеальные метастазы.

Выводы

Накопленный нами опыт лечения данной когорты пациентов показал необходимость проведения даль-

нейших исследований, направленных на изучение лечебных подходов к пациентам с РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или с лептоменингеальными метастазами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sultan I., Qaddoumi I., Yaser S., Rodriguez-Galindo C., Ferrari A. Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2,600 patients. *J Clin Oncol*. 2009;27:3391–7. doi: 10.1200/JCO.2008.19.7483.
- Bisogno G., Ferrari A., Bien E., Brecht I.B., Brennan B., Cecchetto G., Godzinski J., Orbach D., Reguerre Y., Stachowicz-Stencel T., Schneider D.T. Rare cancers in children – The EXPeRT Initiative: a report from the European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors. *Klin Padiatr*. 2012;224(6):416–20. doi: 10.1055/s-0032-1327608.
- Raney R.B., Meza J., Anderson J.R., Fryer C.J., Donaldson S.S., Breneman J.C., Fitzgerald T.J., Gehan E.A., Michalski J.M., Ortega J.A., Qualman S.J., Sandler E., Wharam M.D., Wiener E.S., Maurer H.M., Crist W.M. Treatment of children and adolescents with localized parameningeal sarcoma: experience of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group protocols IRS-II through -IV, 1978–1997. *Med Pediatr Oncol*. 2002;38(1):22–32. doi: 10.1002/mpo.1259.
- Boyle R., Thomas M., Adams J.H. Diffuse involvement of the leptomeninges by tumour – a clinical and pathological study of 63 cases. *Postgrad Med J*. 1980;56(653):149–58. doi: 10.1136/pgmj.56.653.149.
- Sanger B. Über Hirnsymptome bei Karzinomatose. *Neurol Zbl*. 1900. Pp. 280–281.
- Pette H.H. Über diffuse Karzinose der weichen Hirn- und Rückenmarkshäute. *Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilkunde*. 1922;74:226–34. doi: 10.1007/BF02306977.
- Chamberlain M.C., Nolan C., Abrey L.E. Leukemic and lymphomatous meningitis: incidence, prognosis and treatment. *J Neurooncol*. 2005;75(1):71–83. doi: 10.1007/s11060-004-8100-y.
- Chowdhary S., Chamberlain M. Leptomeningeal metastases: current concepts and management guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2005;3(5):693–703. doi: 10.6004/jncn.2005.0039.
- Littman P., Raney B., Zimmerman R., Handler S., Nelson L., Diamond G., Bilaniuk L. Soft-tissue sarcomas of the head and neck in children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1983;9(9):1367–71. doi: 10.1016/0360-3016(83)90269-9.
- Kramer K., Kushner B., Heller G., Cheung N.K. Neuroblastoma metastatic to the central nervous system. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience and A Literature Review. *Cancer*. 2001;91(8):1510–9.
- Wiens A.L., Hattab E.M. The pathological spectrum of solid CNS metastases in the pediatric population. *J Neurosurg Pediatr*. 2014;14(2):129–35. doi: 10.3171/2014.5.PEDS13526.
- Kaplan J.G., DeSouza T.G., Farkash A., Shafran B., Pack D., Rehman F., Fuks J., Portenoy R. Leptomeningeal metastases: comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphomas and leukemias. *J Neurooncol*. 1990;9(3):225–9. doi: 10.1007/BF02341153.
- Kokkoris C.P. Leptomeningeal carcinomatosis. How does cancer reach the piaarachnoid? *Cancer*. 1983;51(1):154–60. doi: 10.1002/1097-0142(19830101)51:1<154::aid-cnrcr2820510130>3.0.co;2-k.
- Postovsky S., Ash S., Ramu I.N., Yaniv Y., Zaizov R., Futerman B., Elhasid R., Ben Barak A., Halil A., Ben Arush M.W. Central nervous system involvement in children with sarcoma. *Oncology*. 2003;65(2):118–24. doi: 10.1159/000072336.
- Capitini C.M., Derdak J., Hughes M.S., Love C.P., Baird K., Mackall C.L., Fry T.J. Unusual sites of extraskelatal metastases of Ewing sarcoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(2):142–4. doi: 10.1097/MPH.0b013e31819146e5.
- Mack F., Baumert B.G., Schäfer N., Hattingen E., Scheffler B., Herrlinger U., Glas M. Therapy of leptomeningeal metastasis in solid tumors. *Cancer Treat Rev*. 2016;43:83–91. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.12.004.
- Егоров А.И. Диффузный карциноматоз мягких мозговых оболочек. Журнал невропатологии и психиатрии. 1970;5:654–9. [Egorov A.I. Diffuse carcinomatosis of the soft meninges. *Zhurnal nevropatologii i psikhiiatrii* = Journal of Neuropathology and Psychiatry. 1970;5:654–9. (In Russ.)].
- Wasserstrom W.R., Glass J.P., Posner J.B. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer*. 1982;49(4):759–72. doi: 10.1002/1097-0142(19820215)49:4<759::aid-cnrcr2820490427>3.0.co;2-7.
- Grossman S.A., Krabak M.J. Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treat Rev*. 1999;25(2):103–19. doi: 10.1053/ctrv.1999.0119.
- Бабчина И.П. Диффузный карциноматоз мозговых оболочек. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ленинград, 1963. 22 с. [Babchina I.P. Diffuse uginomatose carcinomatose braingabh obolochek: Autoreferat dissertions of the claimant scientist's degrees of candidate of medical sciences. Leningrad, 1963. 22 p. (In Russ.)].
- Кугоев А.И., Новиков А.В., Куприянова Л.В., Багров Ф.И., Деконепко Е.П., Муравьев О.Б., Федосенко Г.И. Карциноматоз оболочек головного мозга: сложности дифференциальной диагностики. Неврологический журнал. 1999;6:35–9. [Kugoev A.I., Novikov A.V., Kupriyanova L.V., Bagrov F.I., Dekonepko E.P., Muravyov O.B., Fedoseenko G.I. Carcinomatosis of the membranes of the brain: the difficulties of differential diagnosis. *Nevrologicheskii zhurnal* = Neurological Journal. 1999;6:35–9. (In Russ.)].
- Boogerd W., Dorresteijn L.D., van Der Sande J.J., de Gast G.C., Bruning P.F. Response of leptomeningeal metastases from breast cancer to hormonal therapy. *Neurology*. 2000;55(1):117–9. doi: 10.1212/wnl.55.1.117.
- Enting R.H. Leptomeningeal neoplasia: epidemiology, clinical presentation, CSF analysis and diagnostic imaging. *Cancer Treat Res*. 2005;125:17–30. doi: 10.1007/0-387-24199-x_2.
- Цветанова Е.М., Цеков Х.Ц. Клетки опухоли в ликворе и в кистозном содержимом у пациентов с первичными и вторичными мозговыми опухолями. Журнал неврологии и психиатрии. 1990;12:38–42. [Tsvetanova E.M., Tsekov H.Ts. Tumor cells in the cerebrospinal fluid and in the cystic contents in patients with primary and secondary brain tumors. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii* = Journal of Neurology and Psychiatry. 1990;12:38–42. (In Russ.)].
- Quinn J.L. 3rd. TC-99m pertechnetate for brain scanning. *Radiology*. 1965;84:354–5. doi: 10.1148/84.2.354.
- Glissner B., Chamberlain M.C. Neoplastic meningitis. *Lancet Neurol*. 2006;5(5):443–52. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70443-4.
- Herrlinger U., Förschler H., Küker W., Meyermann R., Bamberg M., Dichgans J., Weller M. Leptomeningeal metastasis: survival and prognostic factors in 155 patients. *J Neurol Sci*. 2004;223(2):167–78. doi: 10.1016/j.jns.2004.05.008.
- Oechsle K., Lange-Brock V., Kruell A., Bokemeyer C., de Wit M. Prognostic factors and treatment options in patients with leptomeningeal metastases of different primary tumors: a retrospective

- analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136(11):1729–35. doi: 10.1007/s00432-010-0831-x.
29. Blasberg R.G., Patlak C., Fenstermacher J.D. Intrathecal chemotherapy: brain tissue profiles after ventriculocisternal perfusion. *J Pharmacol Exp Ther*. 1975;195(1):73–83. PMID: 810575.
 30. Sause W.T., Crowley J., Eyre H.J., Rivkin S.E., Pugh R.P., Quagliana J.M., Taylor S.A., Molnar B. Whole brain irradiation and intrathecal methotrexate in the treatment of solid tumor leptomeningeal metastases – a Southwest Oncology Group study. *J Neurooncol*. 1988;6(2):107–12. doi: 10.1007/BF02327385.
 31. Сидоренко Ю., Айрапетов К., Шелякина Т., Ващенко Л., Григоров С. Новая интегральная нейроонкологическая служба на Юге России. Материалы IV Съезда нейрохирургов России (Москва, 18–22 июня 2006 г.). М., 2006. С. 216. [Sidorenko Yu., Airapetov K., Shelyakina T., Vashchenko L., Grigorov S. New integral neuro-oncological service in the South of Russia. Proceedings of the IV Congress of Neurosurgeons of Russia (Moscow, June 18–22, 2006). М., 2006. P. 216. (In Russ.)].
 32. Ruggiero A., Conter V., Milani M., Biagi E., Lazzareschi I., Sparano P., Riccardi R. Intrathecal chemotherapy with antineoplastic agents in children. *Paediatr Drugs*. 2001;3(4):237–46. doi: 10.2165/00128072-200103040-00001.
 33. Nakagawa H., Murasawa A., Kubo S., Nakajima S., Nakajima Y., Izumoto S., Hayakawa T. Diagnosis and treatment of patients with meningeal carcinomatosis. *J Neurooncol*. 1992;13(1):81–9. doi: 10.1007/BF00172949.
 34. Pentheroudakis G., Pavlidis N. Management of leptomeningeal malignancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6(7):1115–25. doi: 10.1517/14656566.6.7.1115.
 35. Blaney S.M., Balis F.M., Berg S., Arndt C.A., Heideman R., Geyer J.R., Packer R., Adamson P.C., Jaeckle K., Klenke R., Aikin A., Murphy R., McCully C., Poplack D.G. Intrathecal mafosfamide: a preclinical pharmacology and phase I trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(7):1555–63. doi: 10.1200/JCO.2005.06.053.
 36. Ritchey A.K., Pollock B.H., Lauer S.J., Andejeski Y., Barredo J., Buchanan G.R. Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol*. 1999;17(12):3745–52. doi: 10.1200/JCO.1999.17.12.3745.

Статья поступила в редакцию: 10.07.2022. Принята в печать: 31.08.2022.

Article was received by the editorial staff: 10.07.2022. Accepted for publication: 31.08.2022.

Регионарные блокады под ультразвуковой навигацией при энуклеации глазного яблока у детей с ретинобластомой

Е.И. Белоусова¹, Н.В. Матинян^{1,2}, А.А. Цинцадзе¹, Д.А. Кузнецов¹, Е.А. Ковалева¹, Т.Л. Ушакова^{1,3}, Т.Р. Панферова¹, В.Г. Поляков¹⁻³

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

²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

³ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контактные данные: Екатерина Игоревна Белоусова e.belousova36@gmail.com

Введение. Регионарные блокады у детей при офтальмологических операциях применяются не только для анальгезии в интра- и послеоперационном периоде, но и в целях профилактики окулокардиального рефлекса (ОКР), послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР). До сих пор в литературе нет убедительных данных о преимуществах между методами ретробульбарной (РББ) и парабульбарной (ПББ) блокад, выполненных под ультразвуковым контролем (УЗИ).

Цель исследования. В настоящем исследовании мы оценивали эффективность и безопасность РББ + УЗИ ропивакаином 0,5 % для профилактики ОКР и послеоперационной боли, а также ПОТР в сравнении с ПББ + УЗИ ропивакаином 0,5 % при операции энуклеации глазного яблока.

Материалы и методы. Было выполнено проспективное рандомизированное контролируемое исследование за период 2016–2022 гг. В исследование вошли 110 пациентов, которые соответствовали критериям включения. Пациенты были разделены на 2 группы: 55 человек, которым проводили РББ + УЗИ, и 55 больных, которым была выполнена ПББ + УЗИ. Оценивались необходимость дополнительного введения опиоидных анальгетиков, качество анестезии, длительность блока и возможные осложнения.

Результаты. Выявлено снижение интраоперационных потребностей в опиоидах в группе РББ + УЗИ, где средняя доза фентанила составила $4,1 \pm 1,4$ мкг/кг, а в группе ПББ + УЗИ – $9,7 \pm 1,8$ мкг/кг ($p < 0,05$). Время до введения первой дозы анальгетика в послеоперационном периоде составило в группе ПББ + УЗИ $6,7 \pm 1,8$ ч, в группе РББ + УЗИ – $11,7 \pm 3,3$ ч ($p < 0,05$).

Выводы. ПББ + УЗИ и РББ + УЗИ снижают частоту ОКР, ПОТР и не сопровождаются развитием осложнений. Выявлена статистически значимая разница в анальгетической эффективности между РББ + УЗИ и ПББ + УЗИ. Выявлено что РББ + УЗИ обеспечивает снижение интраоперационных потребностей в опиоидах, дает стабильную интраоперационную гемодинамику и более длительную послеоперационную анальгезию. Поэтому применение РББ + УЗИ при энуклеации глазного яблока у детей с ретинобластомой является предпочтительной методикой.

Ключевые слова: дети, ретинобластома, энуклеация, ультразвуковая навигация, ропивакаин, ретробульбарная блокада, парабульбарная блокада, окулокардиальный рефлекс

Для цитирования: Белоусова Е.И., Матинян Н.В., Цинцадзе А.А., Кузнецов Д.А., Ковалева Е.А., Ушакова Т.Л., Панферова Т.Р., Поляков В.Г. Регионарные блокады под ультразвуковой навигацией при энуклеации глазного яблока у детей с ретинобластомой. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(4):37–43.

Информация об авторах

Е.И. Белоусова: к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: moyra_526@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9602-3052>

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

А.А. Цинцадзе: к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: anestesia228@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1897-0331>

Д.А. Кузнецов: врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: cbic89@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3569-5255>, SPIN-код: 3140-2275

Е.А. Ковалева: врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: Mel_amory@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9492-034X>

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

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

В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора и заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

Вклад авторов

Е.И. Белоусова: планирование исследования, статистическая обработка результатов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, составление резюме
Н.В. Матинян: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи
А.А. Цинцадзе: обзор публикаций по теме статьи
Д.А. Кузнецов: статистическая обработка результатов
Е.А. Ковалева: обзор публикаций по теме статьи
Т.Л. Ушакова: научное редактирование статьи
Т.Р. Панферова: научное редактирование статьи
В.Г. Поляков: научное редактирование статьи
Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Ultrasound navigation during blockade in children with retinoblastoma with enucleation of the eyeball

E.I. Belousova¹, N.V. Matinyan^{1,2}, A.A. Tsintsadze¹, D.A. Kuznetsov¹, E.A. Kovaleva¹, T.L. Ushakova^{1,3}, T.R. Panferova¹, V.G. Polyakov¹⁻³

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

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Introduction. Regional blockades in children in ophthalmology operations are used not only for analgesia in the intra- and postoperative period, but also for the prevention of oculocardial reflex (OCR), postoperative nausea and vomiting (PONV). But there is still no convincing data on the advantages of the methods of retrobulbar blockade (RBB) performed under ultrasound guidance and paravulbar blockade (PBB) performed under ultrasound guidance.

Aim. In the present study, we investigated the efficacy and safety of RBB under ultrasound guidance with ropivacaine 0.5 % for the prevention of OCR and postoperative pain, as well as PONV when detected with PBB of ropivacaine 0.5 % under ultrasound guidance upon detection of enucleation of the eyeball.

Materials and methods. A prospective randomized arterial study was performed for the period 2016–2022. The study included 110 patients with established inclusion criteria. The patients were divided into two groups: 55 patients who performed a RBB + ultrasound and 55 patients who performed a PBB + ultrasound. Evaluated: the likelihood of the introduction of opioid analgesics, the quality of anesthesia, the duration of the block and the likelihood of complications.

Results. There was a decrease in intraoperative diseases in the RBB + ultrasound group, where the average dose of fentanyl was increased by $4.1 \pm 1.4 \mu\text{g/kg}$, and in the PBB + ultrasound group it was $9.7 \pm 1.8 \mu\text{g/kg}$ ($p < 0.05$). The time to the first frequency of the analgesic in the postoperative period was 6.7 ± 1.8 hours in the PBB + ultrasound group, and 11.7 ± 3.3 hours in the RBB + ultrasound group ($p < 0.05$).

Conclusions. There was a significant difference in analgesic efficacy between RBB + ultrasound and PBB + ultrasound. It was revealed that RBB + ultrasound reduces intraoperative opioid requirements, stable intraoperative hemodynamics and longer postoperative analgesia. Therefore, the use of RBB + ultrasound for enucleation of the eyeball in children with retinoblastoma is the preferred technique.

Key words: children, retinoblastoma, enucleation, ultrasound navigation, ropivacaine, retrobulbar block, paravulbar block, oculocardial reflex

For citation: Belousova E.I., Matinyan N.V., Tsintsadze A.A., Kuznetsov D.A., Kovaleva E.A., Ushakova T.L., Panferova T.R., Polyakov V.G. Ultrasound navigation during blockade in children with retinoblastoma with enucleation of the eyeball. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(4):37–43.

Information about the authors

E.I. Belousova: Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist-resuscitator Department of Anesthesiology and Resuscitation Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: moyra_526@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9602-3052>

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

A.A. Tsintsadze: Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist-resuscitator Department of Anesthesiology and Resuscitation Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: anestesia228@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1897-0331>

D.A. Kuznetsov: Anesthesiologist-resuscitator Department of Anesthesiology and Resuscitation Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: cbric89@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3569-5255>, SPIN-code: 3140-2275

E.A. Kovaleva: Anesthesiologist-resuscitator Department of Anesthesiology and Resuscitation Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Mel_amory@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9492-034X>

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

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

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

Authors' contributions

E.I. Belousova: research planning, statistical processing of results, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, composing a resume

N.V. Matinyan: review of publications on the topic of the article, scientific editing

A.A. Tsintsadze: review of publications on the topic of the article

D.A. Kuznetsov: statistical processing of results

E.A. Kovaleva: review of publications on the topic of the article

T.L. Ushakova: scientific editing

T.R. Panferova: scientific editing

V.G. Polyakov: scientific editing

All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

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

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

Введение

Ретинобластома (РБ) — злокачественная внутриглазная опухоль нейроэктодермального происхождения [1]. Является наиболее распространенным злокачественным новообразованием глаза в детском возрасте, выживаемость пациентов с РБ составляет менее 30 % [2]. При поздних стадиях РБ и при безуспешности органосохраняющего лечения энуклеация по-прежнему остается стандартом лечения [3]. Энуклеация у детей выполняется под общей анестезией (ОА) в комбинации с регионарной блокадой, которая не только обеспечивает эффективную анальгезию, но и способствует профилактике окулокардиального рефлекса (ОКР), послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) [4, 5]. В детской офтальмохирургии применяются как парабульбарная (ПББ), так и ретробульбарная (РББ) блокады [6]. В опубликованных исследованиях между ними не выявлено расхождения в профилях эффективности и безопасности [7]. Однако, несмотря на редкость возникновения осложнений при выполнении регионарных блокад, они могут носить жизнеугрожающий характер [8]. M.B. Alhassan et al. провели среди взрослых пациентов сравнительное исследование между РББ и ПББ, выполненными вслепую и не выявили никаких различий между ними по уровню восприятия боли. Не было обнаружено никаких доказательств в необходимости повторных инъекций местного анестетика. Конъюнктивальный хемоз чаще встречался после ПББ — относительный риск (ОР) 2,11; 95 % доверительный интервал (ДИ) от 1,46 до 3,05, а гематомы век после РББ — ОР 0,36, 95 % ДИ от 0,15 до 0,88 [9]. Для предупреждения развития возможных осложнений, в том числе и для обнаружения ятрогенных повреждений, применяют ультразвуковой контроль (УЗИ) [10]. N. Naguib et al. сообщили, что начало блока, время и его качество были сопоставимы, не отмечено никаких существенных различий в ПББ + УЗИ и традиционном методе [11]. Похожие результаты получили и A. Zaghoul et al. при исследовании РББ + УЗИ [12], хотя прямая визуализация

с помощью УЗИ может помочь избежать уязвимых структур. Однако до настоящего времени не проводилось исследований по эффективности и безопасности РББ + УЗИ по сравнению с ПББ + УЗИ при энуклеации глазного яблока у детей с РБ.

Цель работы. В настоящем исследовании мы оценивали эффективность и безопасность РББ + УЗИ ропивакаином 0,5 % для профилактики окулокардиального рефлекса (ОКР) и послеоперационной боли, а также ПОТР в сравнении с ПББ + УЗИ ропивакаином 0,5 % при операции энуклеации глазного яблока.

Материалы и методы

Проведено проспективное рандомизированное клиническое одноцентровое исследование. Критериям включения удовлетворяли дети с РБ, которым планировалось проведение энуклеации глазного яблока с функциональным состоянием ASA I—II. Критериями исключения являлись отягощенный аллергический анамнез, сопутствующие неврологические заболевания, ранее существующие сосудистые и геморрагические заболевания, проведение антикоагулянтной терапии в предшествовавшие 24 ч, объем опухолевого образования, выходящий за пределы глазного яблока или деформирующий его. Оценивались интраоперационный и ранний послеоперационный (24 ч после оперативного вмешательства) периоды среди 110 пациентов, прооперированных в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период 2016—2022 гг. Решение об энуклеации глазного яблока принималось после одобрения на клинической конференции Института и получения официального согласия родителей либо опекунов. Пациенты были случайным образом распределены на 2 группы: 55 пациентов, которым проводили РББ + УЗИ, и 55 больных, которым была выполнена ПББ + УЗИ.

Во всех группах индукция ОА проводилась ингаляционным анестетиком севофлураном (быстрая индук-

ция), далее внутривенно вводился 0,005 % раствор фентанила в дозе 0,002–0,005 мг/кг. После введения рокурония бромид 0,6 мг/кг выполняли интубацию трахеи с последующим проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с дыхательным объемом 6 мл/кг при 45–55 % FiO₂, парциальное давление CO₂ поддерживалось между 35 и 40 мм рт. ст. Поддержание анестезии во всех случаях обеспечивалось севофлураном 1 МАК (минимальная альвеолярная концентрация) с внутривенным введением 0,005 % раствора фентанила в дозе 0,002 мг/кг до оперативного вмешательства. В процессе операции проводился мониторинг в объеме «гарвардского стандарта». В конце операции, как только восстанавливалось спонтанное дыхание, эндотрахеальная трубка удалялась, и пациент переводился в отделение реанимации.

В группе РББ + УЗИ в условиях ОА и ИВЛ после обработки кожи местным антисептиком на закрытое нижнее веко помещался линейный интраоперационный датчик с длиной волны 4–12 МГц (ультразвуковой сканер General Electric Logiq E), изолированный стерильным материалом с предустановленной глубиной сканирования до 3,0 см. Сканирование проводилось по продольной оси, под боковым углом 10–15°, смещая глазное яблоко вверх. После визуализации интраорбитальных структур вводилась игла 23G × 25 мм в нижнем внешнем квадранте орбиты (позиция на 7 ч) на одной линии с датчиком и продвигалась перпендикулярно, пока конец иглы не достигал экватора глазного яблока (рис. 1), затем иглу направляли к зрительному нерву (гипоэхогенная трубчатая структура в заднем отделе глазного яблока). На расстоянии 4–6 мм от него после отрицательной аспирационной пробы вводили 0,5 % раствор ропивакаина 0,1 мл/кг. При правильном положении канюли пробный болюс визуализировался как смещение структур вокруг зрительного нерва за счет гидродиссекции тканей.

В группе ПББ + УЗИ в условиях ОА и ИВЛ после обработки кожи местным антисептиком на закрытое нижнее веко помещался линейный интраоперационный датчик с длиной волны 4–12 МГц (ультразвуковой

сканер General Electric Logiq E), изолированный стерильным материалом с предустановленной глубиной сканирования до 2,5 см. Игла вводилась в перибуглярное пространство в нижневисочную область (рис. 2), ее положение определялось ультразвуковым датчиком. При правильном положении игла визуализируется сзади и косо от глазного яблока вне мышечного конуса на минимальном расстоянии 2 мм от задней склеральной части, после отрицательной аспирационной пробы вводили 0,5 % раствор ропивакаина 0,1 мл/кг. При введении раствора можно наблюдать гипоэхогенный нарастающий сигнал, длина которого пропорциональна скорости инфузии, оттесняющий глазное яблоко кпереди, тем самым увеличивая орбитальный структурный объем [11].

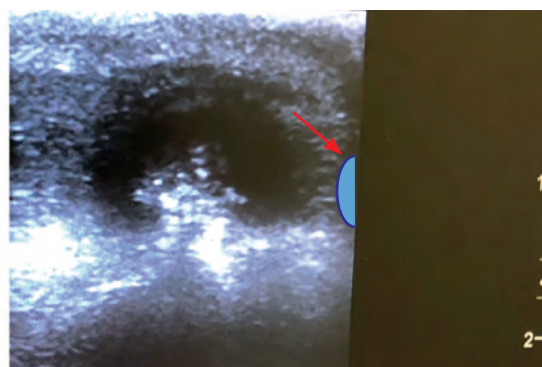


Рис. 2. Сонограмма глазного яблока и орбиты при проведении ПББ. Стрелкой отмечена гипоэхогенная тень при введении раствора

Fig. 2. Sonogram of the eyeball and orbit during the PBB. The arrow indicates a hypoechoic shadow when the solution is injected

В табл. 1 представлены демографические, биометрические данные пациентов, а также продолжительность анестезии. Средний возраст среди групп был сопоставим. Не было значительных различий в весе и половой принадлежности между двумя группами.

Критерии оценки: интра- и послеоперационная потребности в анальгетиках. Интраоперационное введение фентанила проводили при возникновении гемодинамической реакции в виде увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) или/и среднего артериального давления (АД_{ср.}) на 20 % от исходных значений. Фиксировались частота и степень тяжести интраоперационного ОКР, который определялся как быстрое снижение ЧСС на 20 % от базовых значений либо наличие аритмии во время манипуляций с глазным яблоком. ОКР лечили прекращением хирургической стимуляции в случае отсутствия нормализации ритма, а также, если ОКР происходил более 3 раз, внутривенно вводили атропин (0,007 мг/кг). Частота тошноты и рвоты, время введения противорвотных препаратов изучались в течение первых 12 ч после операции. В случае необходимости как противорвотное средство назначался ондансетрон в дозе 0,15 мг/кг. В послеоперационном периоде боль оценивалась от 0 до 10 баллов по ВАШ (визуальная аналоговая шкала) для пациентов в возрасте старше 3 лет и шкале CHIPPS (Children's and Infants' Postoperative Pain Scale) для больных в возрасте

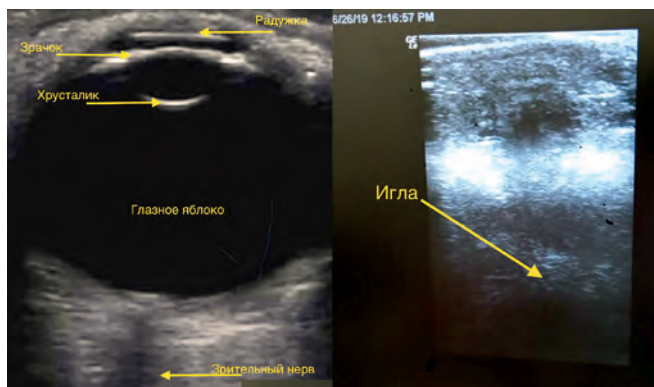


Рис. 1. Сонограмма глазного яблока и орбиты при проведении РББ. Введение иглы в плоскости луча справа (фотография из личного архива авторского коллектива)

Fig. 1. Sonogram of the eyeball and orbit during the RBB. The introduction of the needle in the plane of the beam (in plain) on the right (photo from the personal archive of the group of authors)

Таблица 1. Данные пациентов в группах наблюдения ($M \pm SD$)

Table 1. Patient's data in observation groups ($M \pm SD$)

Показатель Indicator	Группа ПББ + УЗИ PBB group + ultrasound	Группа РББ + УЗИ RBB group + ultrasound	χ^2	p
Возраст, годы Age, years	1,95 $\pm$ 1,7	2 $\pm$ 1,6		0,45
Пол, м/ж Gender, m/f	28/27	29/26	0,1	
Вес, кг Weight, kg	11,3 $\pm$ 3,7	10,8 $\pm$ 3,4		0,2
Длительность анестезии, мин Duration of anesthesia, min	117 $\pm$ 28,6	109 $\pm$ 20,8		0,02
ASA I/ASA II	20 (36 %)/35 (64 %)	15 (27 %)/40 (73 %)	0,3	
OD/OS	22 (40 %)/33 (60 %)	29 (35 %)/36 (65 %)	0,6	

Примечание. OD — правый глаз, OS — левый глаз.

Note. OD is the right eye, OS is the left eye.

до 3 лет. При оценке интенсивности боли до 4 баллов внутривенно вводили метамизол натрия (5 мг/кг) и парацетамол (15 мг/кг). В случае интенсивной боли (4–6 баллов) дополнительно внутримышечно назначали трамадол (1–2 мг/кг 4–6 раз/сут) в возрастной дозировке до достижения клинического эффекта. Оценивали частоту осложнений в течение 24 ч после энуклеации.

Статистические методы

Обработку полученных данных проводили с использованием пакетов прикладных программ для статистического анализа: Excel и SPSS 16.0. Применялась описательная статистика. Для данных, соответствующих закону о нормальном распределении, вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD) и %. Для непараметрических данных вычисляли медиану (Me) и 25-й и 75-й квартили. Сравнение количественных данных между двумя группами проводили с помощью критерия Стьюдента для нормально распределенных данных и критерия Манна–Уитни при непараметрическом распределении данных. Сравнение категориальных данных было выполнено с помощью критерия χ^2 .

Результаты

Во всех случаях при помощи УЗИ-навигации удалось определить необходимые анатомические ориентиры и подтвердить точное введение местного анестетика. Визуализация иглы у всех пациентов была достигнута с первой попытки. В обеих группах не было выявлено никаких местных и системных осложнений, связанных с проведением блокады. Как видно из табл. 2, РББ обеспечивает более стабильную интраоперационную гемодинамику, при этом было выявлено достоверно более низкое АД_{ср.} в группе РББ.

Средняя доза фентанила в группе ПББ + УЗИ составила $9,7 \pm 1,8$ мкг/кг, что значительно выше, чем в группе РББ + УЗИ — $4,1 \pm 1,4$ мкг/кг ($p < 0,05$).

После окончания операции все пациенты были переведены на самостоятельное дыхание через естественные дыхательные пути на операционном столе. При пробуждении измеряли время от окончания операции до восстановления самостоятельного дыхания, которое в среднем составило $2,2 \pm 0,35$ мин в группе РББ + УЗИ и $3,9 \pm 0,4$ мин в группе ПББ + УЗИ ($p < 0,06$).

Таблица 2. Изменение интраоперационных показателей в группах исследования ($M \pm SD$)

Table 2. Change in intraoperative indicators in the study groups ($M \pm SD$)

Показатель Indicator	Группа Group	Значения Values			
		1	2	3	4
АД _{сис.} (мм рт. ст.) AP _{sist.} (mm Hg)	РББ + УЗИ RBB + ultrasound	89,2 $\pm$ 6	82,7 $\pm$ 9,2	84 $\pm$ 5,4	89,7 $\pm$ 11
	ПББ + УЗИ PBB + ultrasound	90,1 $\pm$ 7,3	88,5 $\pm$ 7,4	86,7 $\pm$ 6,6	100 $\pm$ 7,9
АД _{ср.} (мм рт. ст.) AP _{mean} (mm Hg)	РББ + УЗИ RBB + ultrasound	60,7 $\pm$ 9,4	58 $\pm$ 7,3	59,5 $\pm$ 7,3	63,6 $\pm$ 13,7
	ПББ + УЗИ PBB + ultrasound	59,8 $\pm$ 9,3	65 $\pm$ 7,4*	66 $\pm$ 8,2*	59,3 $\pm$ 8,4*
ЧСС (уд/мин) Heart rate (bpm)	РББ + УЗИ RBB + ultrasound	117,8 $\pm$ 13	108 $\pm$ 15	104,4 $\pm$ 11	113 $\pm$ 14,3
	ПББ + УЗИ PBB + ultrasound	129,4 $\pm$ 17,7	120 $\pm$ 13,2*	117,5 $\pm$ 14*	110 $\pm$ 12,4

Примечание. 1 — исходно; 2 — разрез кожи; 3 — энуклеация; 4 — пробуждение; * — $p \leq 0,05$.

Note. 1 — initially; 2 — skin incision; 3 — enucleation; 4 — awakening; * — $p \leq 0.05$.

Таблица 3. Динамика показателей в послеоперационном периоде

Table 3. Dynamics of indicators in the postoperative period

Показатель Indicator	Группа Group	Время после операции Time after surgery		
		1 ч 1 hour	6 ч 6 hours	12 ч 12 hours
АД _{ср.} (мм рт. ст.) AP _{mean} (mm Hg)	РББ + УЗИ RBB + ultrasound	70 (64; 76,5)	68 (62,7; 74)	73 (66; 75,5)
	ПББ + УЗИ PBB + ultrasound	69,8 (66; 73,7)	68,7 (65,3; 72)	72,4 (67; 74,5)
Оценка боли по ВАШ и CHIPPS Pain assessment using the VAS and CHIPPS	РББ + УЗИ RBB + ultrasound	2,1 (1,1; 2,6)	6,7 (5,8; 8,5)	4,8 (3,3; 5,2)
	ПББ + УЗИ PBB + ultrasound	1,9 (1,3; 2,5)	2,8 (1,6; 3,1)*	2,1 (1; 2,5)*

Примечание. * – $p \leq 0,05$.

Note. * – $p \leq 0.05$.

В табл. 3 представлены данные оценки боли в течение первых 12 ч после операции, показатели между группами в послеоперационном периоде существенно не отличались.

В нашем исследовании наиболее значимые отличия наблюдались в длительности анальгезии в послеоперационном периоде по ВАШ и CHIPPS через 6 ч после окончания оперативного вмешательства. Время до введения первой дозы анальгетика в послеоперационном периоде в группе ПББ + УЗИ составило $6,7 \pm 1,8$ ч, в группе РББ + УЗИ – $11,7 \pm 3,3$ ч ($p < 0,05$). ПОТР в течение 24 ч в группах исследования не наблюдалась. Поить детей в группах начинали сразу после полного пробуждения.

Обсуждение

Энуклеация у детей в основном проводится под ОА, но без применения регионарных блокад она может приводить к значительной интра- и послеоперационной боли [13, 14]. Наше клиническое исследование показало эффективное обезболивание в интра- и послеоперационном периодах при проведении ретробульбарной инъекции местным анестетиком под УЗИ-навигацией, что не подтверждает данные, полученные Н. Leigh et al., выполнившими кадаверное исследование, в котором при использовании ПББ + УЗИ успех составил 10 из 10 ($p < 0,001$). А при проведении 8 инъекций РББ при последующем контрастировании выявили внеконусное распространение, 2 – к жевательной мышце ($p = 0,47$) [15]. Ажитация, которая возникает при пробуждении у детей после энуклеации глазного яблока, увеличивает вероятность образования гематомы, усиления боли, задержки заживления и выздоровления, что увеличивает продолжительность пребывания в стационаре и расходы на медицинское обслуживание [16]. В нашем исследовании при проведении сочетанной анестезии в обеих группах период

пробуждения протекал гладко, незначительная ажитация, не потребовавшая медикаментозной коррекции, наблюдалась лишь у 3 (5,4 %) пациентов в группе ПББ + УЗИ. По сравнению с РББ + УЗИ ПББ + УЗИ носит более кратковременный характер.

ОКР – это тригемино-вагусный рефлекс, который возникает при энуклеации глазного яблока в ответ на его тракцию, растяжения экстраокулярных мышц, что приводит к различным побочным эффектам, включая брадикардию, тахикардию, аритмию [17]. Частота ОКР без регионарных блокад варьирует от 16 до 82 % [18], в результате применения РББ + УЗИ ОКР в нашем исследовании вообще не отмечался, а после проведения ПББ + УЗИ наблюдался лишь у 14 (25,4 %) пациентов при тракции глазного яблока или мышц, при этом снижение ритма от базовых значений составило в среднем $22,7 \pm 6,5$ уд/мин ($p < 0,05$). У большинства из них при прекращении хирургической стимуляции ритм самопроизвольно восстанавливался.

Для снижения частоты ПОТР рекомендовано применение локальных анестетических блокад [19]. Наше исследование показало, что с этой целью офтальмоблокады под УЗИ-контролем обладают равной степенью эффективности.

Выводы

ППБ и РББ, выполненные под УЗИ-контролем, снижают частоту ОКР, ПОТР и не сопровождаются развитием осложнений. Обнаружена статистически значимая разница в анальгетической эффективности между РББ + УЗИ и ПББ + УЗИ. Выявлено что РББ + УЗИ обеспечивает снижение интраоперационных потребностей в опиоидах, стабильную интраоперационную гемодинамику и более длительную послеоперационную анальгезию. Поэтому применение РББ + УЗИ при энуклеации глазного яблока у детей с РБ является предпочтительной методикой.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Leahey A., Lanzkowsky P. Retinoblastoma. Manual of pediatric hematology and oncology. 5th ed. Amsterdam: Elsevier, 2016.
2. Dimaras H., Corson T.W., Cobrinik D., White A., Zhao J., Munier F.L., Abramson D.H., Shields C.L., Chantada G.L., Njuguna F., Gallie B.L. Retinoblastoma. Nat Rev Dis Prim. 2015;1:15021. doi: 10.1038/nrdp.2015.21.
3. Scelfo C., Francis J.H., Khetan V., Jenkins T., Marr B., Abramson D.H. An international survey of classification and treatment choices for group D retinoblastoma. Int J Ophthalmol. 2017;10:961–7. doi: 10.18240/ijo.2017.06.20.
4. Козлова В.М., Казубская Т.П., Соколова И.Н., Алексеева Е.А., Бабенко О.В., Блинец Е.А., Ушакова Т.Л., Михайлова С.Н., Любченко Л.Н., Поляков В.Г. Ретинобластома: диагностика и генетическое консультирование. Онкопедиатрия. 2015;2(1):30–8. [Kozlova V.M., Kazubskaya T.P., Sokolova I.N., Alekseeva E.A., Babenko O.V., Bliznetz E.A., Ushakova T.L., Mikhaylova S.N., Lubchenko L.N., Polyakov V.G. Retinoblastoma: Diagnostics and Genetic Counseling. Onkopediatriya = Onkopediatria. 2015;2(1):30–8. (In Russ.)].
5. Zloto O., Minard-Colin V., Boutroux H., Brisse H.J., Levy C., Kolb F., Bolle S., Carton M., Helfre S., Orbach D. Second-line therapy in young patients with relapsed or refractory orbital rhabdomyosarcoma. Acta Ophthalmol. 2021;99(3):334–41. doi: 10.1111/aos.14596.
6. Carneiro H.M., Teixeira K.I., de Ávila M.P., Limongi R.M., Magacho L. Comparison of Needle Path, Anesthetic Dispersion, and Quality of Anesthesia in Retrobulbar and Peribulbar Blocks. Reg Anesth Pain Med. 2016;41(1):37–42. doi: 10.1097/AAP.0000000000000340.
7. Kumar C.M. Orbital regional anesthesia: Complications and their prevention. Indian J Ophthalmol. 2006;54:77–84. doi: 10.4103/0301-4738.25826.
8. Kallio H., Paloheimo M., Maunukela E.-L. Haemorrhage and risk factors associated with retrobulbar/peribulbar block: a prospective study in 1383 patients. Br J Anaesth. 2000;85(5):708–11. doi: 10.1093/bja/85.5.708.
9. Alhassan M.B., Kyari F., Ejere H.O. Peribulbar versus retrobulbar anaesthesia for cataract surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(7):CD004083. doi: 10.1002/14651858.CD004083.pub3.
10. Sadler A., McHardy P.G., McLeod G., Wilkinson T. Response to: Safe and Sound (a letter regarding “Ultrasound detection of iatrogenic injury during peribulbar eye block: a cadaveric study”). Reg Anesth Pain Med. 2021;46(6):556. doi: 10.1136/rapm-2020-102030.
11. Naguib N.N., Mohasseb T.M., Ezzat A.M., Hussien G.Z., Khattab R.S., Aboul Fetouh E.S., Dobal N.M. Ultrasound-guided versus conventional peribulbar anaesthesia in cataract surgery: A randomised controlled study. J Perioper Pract. 2022;17504589221117670. doi: 10.1177/17504589221117670.
12. Zaghloul A., Mohammed F., Mansour A., Badry M., Hany A., Elmekawey I., Elawamy A. Real-time ultrasound-guided retrobulbar block vs blind technique for cataract surgery (pilot study). Local Reg Anesth. 2018;11:123–8. doi: 10.2147/LRA.S178771.
13. De Siqueira H.C.T., De Siqueira C.M.M.S., De Lima M.M.B., Lins L.T.C. Ultrasound-Guided Peribulbar Block with Blunt Canula for Cataract Surgery: A Review of Historical Case-Series. Open J Ophthalmol. 2022;12(3):322–34. doi: 10.4236/ojoph.2022.123029.
14. Ducloyer J.-B., Couret C., Magne C., Lejus-Bourdeau C., Weber M., Le Meur G., Lebranchu P. Prospective evaluation of anesthetic protocols during pediatric ophthalmic surgery. Eur J Ophthalmol. 2019;29(6):606–14. doi: 10.1177/1120672118804798.
15. Leigh H., Gozalo-Marcilla M., Esteve V., Gutiérrez Bautista Á.J., Martín Gimenez T., Viscasillas J. Description of a novel ultrasound guided peribulbar block in horses: a cadaveric study. J Vet Sci. 2021;22(2):e22. doi: 10.4142/jvs.2021.22.e22.
16. Hogeboom C.S.E., Mourits D.L., Ket J.C.F., Tan H.S., Hartong D.T., Moll A.C. Persistent socket pain postenucleation and post evisceration: a systematic review. Acta Ophthalmol. 2018;96(7):661–72. doi: 10.1111/aos.13688.
17. Gilani M.T., Sharifi M., Najafi M.N., Mashhadi M.G.E. Oculocardiac reflex during strabismus surgery. Reviews in Clinical Medicine. 2016;3(1):4–7 doi: 10.17463/RCM.2016.01.002.
18. Blanc V.F., Hardy J.F., Milton J., Jacob J.L. The oculocardiac reflex: a graphic and statistical analysis in infants and children. Can Anaesth Soc J. 1983;30(4):360–9. doi: 10.1007/BF03007858.
19. Howard R., Carter B., Curry J., Morton N., Rivett K., Rose M., Tyrrell J., Walker S., Williams G.; Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Postoperative pain. Paediatr Anaesth. 2008;18 Suppl 1:36–63. doi: 10.1111/j.1460-9592.2008.02431.x.

Статья поступила в редакцию: 11.10.2022. Принята в печать: 13.11.2022.

Article was received by the editorial staff: 11.10.2022. Accepted for publication: 13.11.2022.

Поражение орбиты в дебюте онкогематологических заболеваний у детей

Т.Л. Ушакова^{1,2}, Т.Т. Валиев^{1,2}, В.Г. Поляков¹⁻³, Ю.В. Артеменко¹, Т.Р. Панферова¹,
А.А. Малахова¹, Т.И. Бланкова³, В.Е. Власова⁴

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

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

³ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контактные данные: Татьяна Леонидовна Ушакова ushtat07@mail.ru

Опухолевое поражение орбиты встречается в клинике различных онкогематологических заболеваний у детей. Несвоевременное направление таких пациентов к онкологу отодвигает сроки необходимого лечения, ухудшая тем самым прогноз заболевания.

В обзоре литературы представлены особенности клинических проявлений патологии орбиты у детей в дебюте острого миелоидного лейкоза, миелоидной саркомы, лимфомы, лимфангосаркомы и нелимфангосаркомы гистиоцитоза. В статье приведены собственные наблюдения и выявлены факторы, негативно влияющие на своевременную диагностику онкогематологических заболеваний у данной категории пациентов.

Ключевые слова: дети, офтальмология, детская онкология, клиника и диагностика патологии орбиты, острый миелоидный лейкоз, миелоидная саркома, лимфомы, гистиоцитозы

Для цитирования: Ушакова Т.Л., Валиев Т.Т., Поляков В.Г., Артеменко Ю.В., Панферова Т.Р., Малахова А.А., Бланкова Т.И., Власова В.Е. Поражение орбиты в дебюте онкогематологических заболеваний у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(4):44–52.

Информация об авторах

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

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

В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора и заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

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

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

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

Т.И. Бланкова: ординатор кафедры офтальмологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: blankova1998@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1778-9867>

В.Е. Власова: ординатор кафедры глазных болезней ИКМ им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: vlasova12345678@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0001-6001-4963>

Вклад авторов

Т.Л. Ушакова: научное и клиническое руководство, сбор информации, разработка дизайна статьи, формирование статьи и ее написание, научное и литературное редактирование статьи

Т.Т. Валиев: научное и клиническое руководство, участие в концепции лечения, научное и литературное редактирование статьи

В.Г. Поляков: научное и клиническое руководство, разработка дизайна статьи, научное и литературное редактирование статьи

Ю.В. Артеменко, Т.Р. Панферова: интерпретация описания МРТ, КТ при первичной диагностике, коллекция иллюстративного материала с комментариями

А.А. Малахова: коллекция данных пациентов, участие в формировании и написании статьи

Т.И. Бланкова, В.Е. Власова: сбор информации, подготовка обзора тематической литературы, участие в формировании и написании статьи

Orbital impairment in the debut of oncohematological diseases in children

T.L. Ushakova^{1,2}, T.T. Valiev^{1,2}, V.G. Polyakov¹⁻³, Yu.V. Artemenko¹, T.R. Panferova¹,

A.A. Malakhova¹, T.I. Blankova³, V.E. Vlasova⁴

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

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Tumor lesion of the orbit is found in the clinic of various oncohematological diseases in children. Untimely referral of such patients to an oncologist delays the timing of the necessary treatment, thereby worsening the prognosis of the disease.

The literature review presents the features of clinical manifestations of orbital pathology in children at the onset of acute myeloid leukemia, myeloid sarcoma, lymphoma, Langerhans cell and non-Langerhans cell histiocytosis. The article presents our own observations and identifies factors that negatively affect the timely diagnosis of oncohematological diseases in this category of patients.

Key words: children, ophthalmology, pediatric oncology, clinic and diagnosis of orbital pathology, acute myeloid leukemia, myeloid sarcoma, lymphomas, histiocytoses

For citation: Ushakova T.L., Valiev T.T., Polyakov V.G., Artemenko Yu.V., Panferova T.R., Malakhova A.A., Blankova T.I., Vlasova V.E. Orbital impairment in the debut of oncohematological diseases in children. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2022;9(4):44–52.

Information about the authors

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

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

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

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

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

A.A. Malakhova: Head of the Organizational and Methodological Department with the Cancer Register and the Medical Archive of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: malalina0506@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4807-1516>, SPIN-code: 7388-7384

T.I. Blankova: Resident of the Department of Ophthalmology at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: blankova1998@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1778-9867>

V.E. Vlasova: Resident of the Department of Eye Diseases of the N.V. Sklifosovsky ICM at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: vlasova12345678@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0001-6001-4963>

Authors' contributions

T.L. Ushakova: scientific and clinical leadership, collection of information, development of the design of the article, formation and writing of the article, scientific and literary editing of the article

T.T. Valiev: scientific and clinical leadership, participation in the concept of treatment, scientific and literary editing of the article

V.G. Polyakov: scientific and clinical leadership, development of the design of the article, scientific and literary editing of the article

Yu.V. Artemenko, T.R. Panferova: interpretation of the description of MRI, ultrasound in primary diagnosis, a collection of illustrative material with comments

A.A. Malakhova: collection of patient data, participation in the formation and writing of the article

T.I. Blankova, V.E. Vlasova: collecting information, preparing a review of thematic literature, participating in the formation and writing 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

Одним из наиболее сложных разделов в офтальмологии является патология орбиты. Заболевания орбиты разнообразны, а их клиническая симптоматика зачастую бывает схожа.

Среди всех новообразований органа зрения опухоли орбиты составляют 23–25 %. Чаще встречаются доброкачественные опухоли (80,3 %), злокачествен-

ные опухоли составляют 19,7 %. Выделяют первичные новообразования, которые составляют 94,5 % всех новообразований орбиты, вторичные и метастатические — на них приходится 5,5 % [1].

Необходимо помнить, что у детей поражение орбиты может быть первым проявлением системного злокачественного заболевания.

Обзор литературы

Такие онкогематологические заболевания, как лейкозы, лимфомы, гистиоцитарные опухоли и миелоидные саркомы (МС) могут проявляться опухолевым поражением орбиты. В целом на них приходится около 10 % орбитальных опухолей детского возраста, причем наиболее распространенными являются МС орбиты [2, 3].

Лейкозы представляют собой клональные опухолевые заболевания кроветворной ткани, возникающие в результате активной пролиферации незрелых гемопоэтических клеток-предшественников, которые вытесняют нормальное кроветворение и диссеминируют по органам и тканям организма. У детей наиболее частыми вариантами являются острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — 80 %, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — 15–17 % и хронический миелолейкоз (ХМЛ), который составляет 3–5 % всех лейкозов.

Экстремедулярное поражение тканей орбиты с большей частотой выявляется при ОМЛ — 66,6 %, по сравнению с ОЛЛ — 11,5 % [4]. Орбитальные симптомы могут проявляться в любой период заболевания, в том числе представлять манифестацию лейкоза или быть первым проявлением рецидива после успешно проведенного противоопухолевого лечения [5].

Ретроспективный 30-летний анализ 1264 пациентов с опухолями орбиты позволил выявить только 2 случая поражения орбиты при ОЛЛ. Крупных исследований по экстремедулярному поражению орбиты у детей с ОЛЛ не проводилось, в литературе встречаются лишь описания отдельных клинических случаев [6–9]. Основными симптомами, выявленными у детей, были быстро нарастающие периорбитальный отек, экзофтальм, сужение глазной щели. Системные проявления могут полностью отсутствовать. Описан также случай эрозирования опухолью костей черепа и распространения из орбиты в решетчатую и верхнечелюстную пазухи [10].

При ОМЛ орбитальная инфильтрация представлена экзофтальмом, отеком век, хемозом конъюнктивы и болевым синдромом [11]. Основу опухолевого субстрата при орбитальном поражении составляют атипичные миелобласты. Внекостномозговые проявления ОМЛ (в том числе и в орбите) носят название МС. Локализация МС чаще всего отмечена в лимфатических узлах, коже и орбите. Встречается примерно в 3 % случаев ОМЛ [12]. Преимущественно наблюдается в детском возрасте, самый ранний случай описан у 3-месячного ребенка [2, 13]. МС орбиты по данным лучевых методов исследования относительно гомогенная, прилежит к стенкам глазницы, как правило, деструкции костной ткани, прорастания в слезную железу и мышцы не происходит. Чаще МС в орбите локализуется латерально и/или верхнелатерально, что некоторые авторы объясняют повышенной плотностью костного мозга в большом крыле крыловидной и скуловой костей [14]. Офтальмологические симптомы при МС могут возникать на разных этапах ОМЛ,

однако имеют большую склонность к появлению в дебюте заболевания [15]. В большинстве исследований наиболее часто встречаемым проявлением опухолевого поражения тканей орбиты был экзофтальм [16, 17]. К другим описанным клиническим проявлениям МС орбиты относят диплопию, птоз, увеличение слезной железы, отек век, экхимозы.

Лимфопролиферативные заболевания у детей встречаются редко, на них приходится от 2 до 10 % опухолевых поражений орбиты [18, 19], 5–15 % экстра-нодальных лимфом и примерно 50 % всех первичных злокачественных опухолей орбиты [18].

В-клеточные неходжкинские лимфомы (НХЛ) составляют подавляющее большинство орбитальных лимфом или лимфом придаточного аппарата глаза. Орбитальная лимфома — это заболевание преимущественно пожилых людей. У взрослых пациентов MALT-лимфома орбиты составляет от 35 до 80 % всех лимфом данной локализации, затем следуют фолликулярная лимфома (приблизительно 20 %), диффузная В-крупноклеточная лимфома (приблизительно 8 %) и другие редкие варианты. В виде единичных клинических наблюдений в литературе описаны случаи лимфомы Беркитта (ЛБ), НК/Т-клеточной лимфомы назального типа и лимфомы Ходжкина с поражением орбиты [20–24]. При осмотре обращают на себя внимание экзофтальм, ограничение подвижности глаз, отек век и мягких тканей, птоз, диплопия, смещение глаза, хемоз. Возможен болевой синдром [25]. При пальпации опухолевое образование плотное или эластическое, расположено, как правило, в верхнелатеральном квадранте глазницы с распространением во внутренние орбитальные структуры.

Гистиоцитарные опухоли — еще одна гетерогенная группа патологии системы крови, при которой может выявляться поражение костных структур и мягких тканей с локализацией в орбите. Среди гистиоцитарных опухолей наиболее часто у детей диагностируется гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ). Это заболевание миелоидной природы, в основе которого лежит опухолевый клон с воспалительным потенциалом. Примерно в 60 % случаев в клетках опухоли определяется мутация *BRAF V600E*. Заболеваемость ГКЛ у детей составляет от 2 до 9 случаев на 1 млн детского населения в год с преобладанием лиц мужского пола [26, 27]. Пик заболеваемости приходится на возраст от 1 года до 4 лет [27, 28]. Доля поражений орбиты при ГКЛ по сообщению разных авторов составляет от 1 до 20 %. Вовлечение в патологический процесс орбиты включает изолированное поражение костей и расположенных рядом мягких тканей, однако возможна и мультифокальная распространенность [29]. Характерная локализация опухолевого очага — верхняя или верхнелатеральная стенка глазницы. Экзофтальм выявляется при поражениях задней стенки орбиты. При локализации опухоли в глазодвигательных мышцах развиваются нарушения подвижности глаза и диплопия [30]. В итоге не следует забывать, что ГКЛ может проявляться поражением

век, конъюнктивы, слезного мясца, эпibuльбарным узелком, вовлечением сосудистой оболочки, хиазмы, а также верхушки орбиты и кавернозного синуса [31]. Поражений регионарных лимфатических узлов при ГКЛ с локализацией в орбите, как правило, не происходит.

Еще одним заболеванием из группы гистиоцитарных опухолей, при котором у 10 % пациентов описаны поражения орбиты, является ювенильная ксантогранулема [32]. Поражение орбиты развивается преимущественно у детей первого года жизни и прогрессирует очень медленно. Заболевание может быть одно- и двусторонним, сопровождаться сопутствующими аллергическими заболеваниями дыхательных путей [33]. Клинически опухоль проявляется проптозом или отеком века, наличием желтоватых бляшек на периорбитальной коже, пальпируемым образованием в верхне-переднем отделе орбиты. В редких случаях может наблюдаться небольшая эрозия прилегающей кости [34]. Описаны случаи распространенного поражения глазницы, решетчатых пазух и передней черепной ямки с прогрессирующим экзофтальмом, нарушением подвижности и смещением глазного яблока [35]. В опухолевый процесс может также вовлекаться зрительный нерв с развитием клинической картины неврита [36–38].

Цель исследования — изучить особенности дебюта клинических проявлений и выявить факторы несвоевременной диагностики онкогематологических заболеваний у детей с поражением орбиты.

Материалы и методы

Исследование основано на ретроспективном анализе данных 11 пациентов, находившихся под наблюдением в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Центр) с января 2010 г. по январь 2021 г. с онкогематологическими заболеваниями, которые сопровождалась поражением орбиты.

Проведен анализ первых клинических проявлений заболевания и определены временные интервалы:

- 1) от появления первых симптомов до обращения к врачу первичного звена (родительский интервал);
- 2) от обращения к врачу первичного звена до обращения в специализированный центр (первичный врачебный интервал);
- 3) от обращения в специализированный центр до установления окончательного диагноза (онкологический интервал);
- 4) от появления первых симптомов до установления окончательного диагноза (диагностический интервал).

Всем пациентам при обращении в Центр была проведена диагностика, направленная на изучение патологии с локализацией в орбите (консультация офтальмолога, ультразвуковое исследование (УЗИ) орбит и глаз, магнитно-резонансная (МРТ) и/или компьютерная (КТ) томография орбит с внутривенным контрастированием (ВК), биопсия опухоли с гистологическим,

иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим исследованием, а также костно-мозговая пункция с цитологическим и иммунофенотипическим исследованием (для исключения поражения костного мозга); УЗИ лимфатических узлов шеи, органов брюшной полости; КТ органов грудной клетки; МРТ головного мозга с ВК; радиоизотопная диагностика (РИД) костной системы и мягких тканей; в ряде случаев — МРТ всего тела или позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

Результаты

Средний возраст пациентов в клиническом дебюте заболевания составил 67 месяцев в диапазоне от 5 месяцев до 16 лет. Соотношение девочек и мальчиков 1:4.

Среди глазных симптомов, впервые замеченных родственниками пациентов, в половине случаев (у 6 из 11 обследуемых) отмечалась преходящая отечность лица и век, что не вызывало настороженности у родителей и врачей первичного звена. Вторыми симптомами по частоте были экзофтальм (2 из 11) и болевой синдром (2 из 11). При обращении в специализированный центр (табл. 1) глазная патология была выявлена у всех пациентов, при этом ведущим симптомом в 8 из 11 случаев был экзофтальм, а вторым по встречаемости — отек век у 6 из 11 пациентов, в том числе у 2 с распространением на мягкие ткани лица. Такие симптомы, как гиперемия век, птоз, болевой синдром, новообразование, определяемое визуально и при пальпации, выявлены в единичных случаях.

Наиболее часто поражение орбиты наблюдалось при В-клеточных НХЛ (6 пациентов из табл. 1 — № 3–8), в структуре которых в свою очередь преобладала ЛБ (3 пациента из табл. 1 — № 3–5), а также в единичных случаях Т-лимфобластной лимфомы (пациент № 9 из табл. 1), МС (пациент № 1 из табл. 1), ОМЛ (пациент № 2 из табл. 1), ГКЛ (пациент № 10 из табл. 1) и ювенильной ксантогранулемы (пациент № 11 из табл. 1). Не отмечено преобладания локализации патологического очага в орбите. При сочетанном поражении орбиты и околоносовых пазух, что наблюдалось у 3 пациентов с ЛБ, отмечалось поражение нижних и ниже-медиальных отделов, при этом у 2 из 3 больных выявлено распространение опухоли и на ниже-латеральные отделы орбиты (рис. 1).

Следует отметить, что среди представленных на рис. 1 заболеваний, изолированное поражение орбиты встретилось в 1 из 11 случаев (пациент № 11 из табл. 1). В ходе диагностики у преобладающего большинства больных ($n = 10$) опухолевый процесс не ограничивался орбитой. Комплексная диагностика выявила различные сочетания опухолевого распространения на смежные области: околоносовые пазухи, крылонебную ямку, кости образующие орбиту, другие кости черепа, мягкие ткани лица и/или вовлечение других органов и систем: лимфатических узлов, кожи, костей скелета, костного мозга, центральной нервной системы, носоглотки, небной миндалины, тимуса, легких, поджелудочной железы, почек.

Таблица 1. Клинические проявления при онкогематологических заболеваниях с поражением орбиты при обращении в Центр

Table 1. Clinical manifestations in oncohematological diseases with the defeat of the orbit when contacting the Center

Пациент, № Patient, №	Основные симптомы General symptoms	Окончательный диагноз/протокол терапии Final diagnosis/treatment protocol
1	Экзофтальм, гиперемия и отек век <i>Exophthalm, hyperemia and blepharodema</i>	МС/AML-BFM 2004 <i>Myeloid sarcoma/AML-BFM 2004</i>
2	Экзофтальм, птоз, боли в орбите <i>Exophthalm, ptosis, orbital pain</i>	ОМЛ/AML-BFM 2004 <i>Acute myeloid leukemia/AML-BFM 2004</i>
3	Экзофтальм, отсутствие носового дыхания <i>Exophthalm, absence of nasal breathing</i>	ЛБ/B-NHL-BFM 95 <i>Burkitt's lymphoma/B-NHL-BFM 95</i>
4	Экзофтальм, отечность лица, гнойное отделяемое из левого глаза и слизистое отделяемое из носа <i>Exophthalm, facial swelling, purulent left eye discharge and mucous nasal discharge</i>	ЛБ/B-NHL-BFM 95 <i>Burkitt's lymphoma/B-NHL-BFM 95</i>
5	Отечность лица, припухлость в области верхней челюсти (нижняя стенка орбиты) <i>Facial swelling, inflation of maxilla region (floor of the orbit)</i>	ЛБ/B-NHL-BFM 95 <i>Burkitt's lymphoma/B-NHL-BFM 95</i>
6	Новообразование в области нижнего века до 4 см, плотное, неподвижное <i>Tumor of inferior eyelid up to 4cm, akinetik</i>	Диффузная В-крупноклеточная лимфома/ B-NHL-BFM 95 <i>Diffuse large B-cell lymphoma/B-NHL-BFM 95</i>
7	Экзофтальм, отек век <i>Exophthalm, blepharodema</i>	В-лимфобластная лимфома/ALL IC-BFM 2009 <i>B-lymphoblastic lymphoma/ALL IC-BFM 2009</i>
8	Новообразование во внутреннем углу глаза, плотное, неподвижное <i>Tumor of medial angle of eye, heavy, akinetik</i>	В-лимфобластная лимфома/ALL IC-BFM 2009 <i>B-lymphoblastic lymphoma/ALL IC-BFM 2009</i>
9	Экзофтальм, гиперемия и отек нижнего века слева <i>Exophthalm, hyperemia and left blepharodema</i>	Т-лимфобластная лимфома/ALL IC-BFM 2009 <i>T-lymphoblastic lymphoma/ALL IC-BFM 2009</i>
10	Экзофтальм <i>Exophthalm</i>	ГКЛ/LCH III <i>Langerhans cell histiocytosis/LCH III</i>
11	Отек век, экзофтальм <i>Blepharodema, exophthalm</i>	Ювенильная ксантогранулема/LCH III <i>Juvenile xanthogranuloma/LCH III</i>

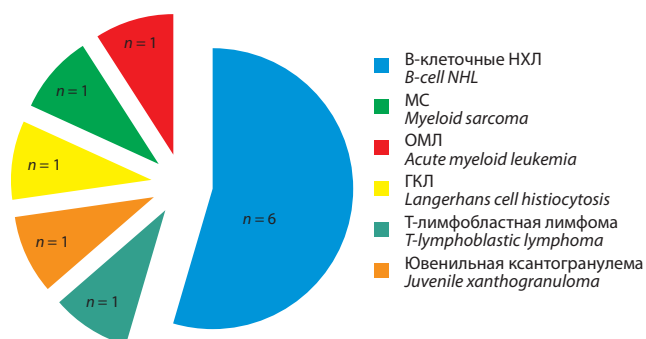


Рис. 1. Спектр онкогематологических заболеваний с поражением орбиты

Fig. 1. Spectrum of oncohematological diseases with orbital lesions

На рис. 2–6 представлены КТ и МРТ, демонстрирующие распространение опухолевого процесса на орбиту при лимфоме, лейкозе, МС и ювенильной ксантогрануле, которые были подтверждены гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями после биопсии опухоли.

Кроме клинических особенностей поражения орбиты и спектра онкогематологических заболеваний с манифестацией офтальмологических симптомов, нам представлялось важным оценить родительский, первичный врачебный, онкологический и диагностический интервалы на основе данных о дебюте заболевания и обращения за медицинской помощью (табл. 2).

Данные, представленные на рис. 7, демонстрируют продолжительность диагностического интервала, на который оказывают влияние различные факторы. Прослеживается несвоевременность обращения

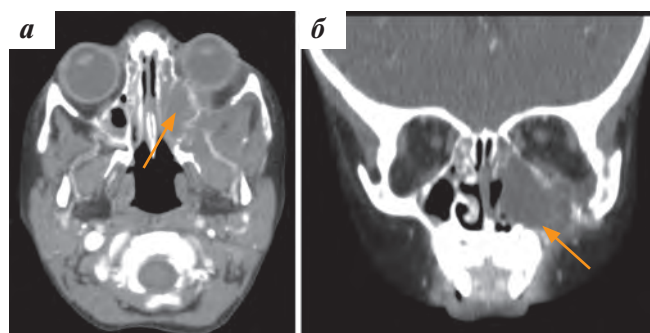


Рис. 2. Пациент № 4, ЛБ. КТ: а — аксиальная плоскость, артериальная фаза. В левой орбите патологические ткани, глаз смещен кпереди, медиальная стенка левой орбиты деструктивно изменена; б — корональная плоскость, мультипланарная реконструкция, артериальная фаза. В левой верхнечелюстной пазухе опухолевые ткани, разрушающие нижнюю стенку глазницы и альвеолярный отросток верхней челюсти

Fig. 2. Patient № 4, Burkitt's lymphoma. CT: а — axial plane, arterial phase. There are pathological tissues in the left orbit, the eye is displaced anteriorly, the medial wall of the left orbit is destructively changed; б — coronal plane, multiplanar reconstruction, arterial phase. In the left maxillary sinus, tumor tissues destroying the lower wall of the orbit and the alveolar process of the upper jaw

родителей к врачу первичного звена или родительский интервал (от появления первых симптомов до обращения к врачу первичного звена), среднее значение которого составило 32 дня в диапазоне от 1 до 123 дней. Первичный врачебный интервал (с момента обращения к врачу первичного звена до обращения в специализированный центр) также оказался с задержкой, среднее значение составило 35 дней в диапазоне от 15 до 93 дней. Онкологический

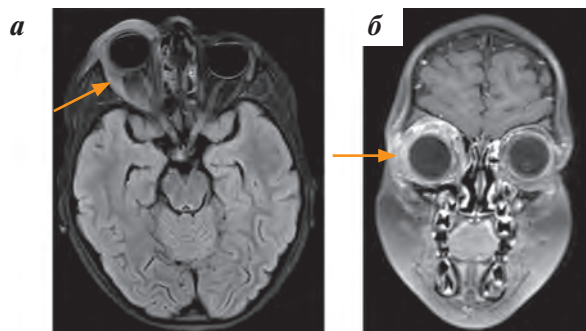


Рис. 3. Пациент № 7, В-лимфобластная лимфома. МРТ: а – аксиальная плоскость, мягкие ткани правой орбиты диффузно утолщены, глаз смещен кпереди; б – корональная плоскость, T1-взвешенное изображение (ВИ) после введения контрастного препарата. Перiorбитальные мягкие ткани правой орбиты диффузно утолщены

Fig. 3. Patient № 7, B-lymphoblastic lymphoma. MRI: а – axial plane, soft tissues of the right orbit are diffusely thickened, the eye is displaced anteriorly; б – coronal plane, T1-weighted image (WI) after injection of a contrast agent. The periorbital soft tissues of the right orbit are diffusely thickened

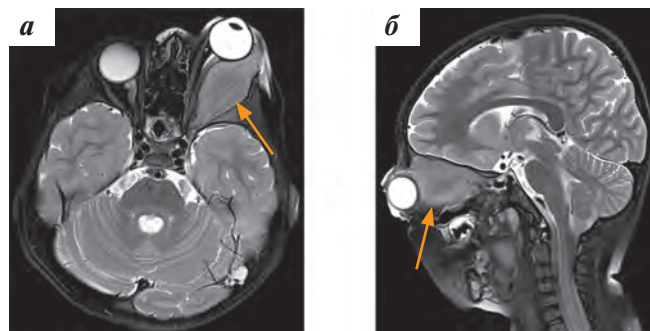


Рис. 4. Пациент № 2, ОМЛ. МРТ, T2-ВИ: а – аксиальная плоскость; б – сагиттальная плоскость. В латеральных и задних отделах левой орбиты видны опухолевые ткани, которые распространяются в канал зрительного нерва

Fig. 4. Patient № 2, Acute myeloid leukemia. MRI, T2-WI: а – axial plane; б – sagittal plane. In the lateral and posterior sections of left orbit are found tumor tissues with spread to optical canal

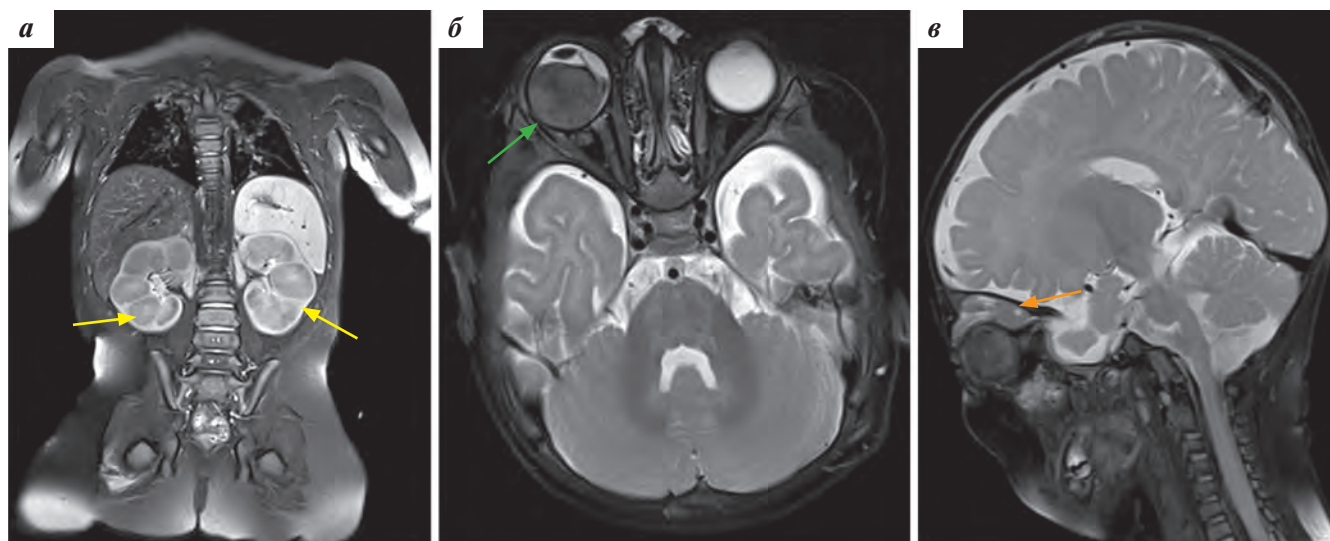


Рис. 5. Пациент № 1, МС с множественным поражением органов и систем. МРТ: а – T2-ВИ, корональная плоскость. МР-картина увеличения почек и изменения МР-сигнала от обеих почек (желтая стрелка); б – T2-ВИ, аксиальная плоскость. Правый глаз увеличен, в стекловидном теле визуализируются опухолевые ткани (зеленая стрелка); в – T2-ВИ, сагиттальная плоскость. В верхнем отделе правой орбиты визуализируются опухолевые ткани (оранжевая стрелка)

Fig. 5. Patient № 1, myeloid sarcoma with multiple lesions of organs and systems. MRI: а – T2-WI, coronal plane. MR picture of enlarged kidneys and changes in the MR signal from both kidneys (yellow arrow); б – T2-WI, axial plane. The right eye is enlarged, tumor tissues are visualized in the vitreous body (green arrow); в – T2-WI, sagittal plane. Tumor tissues are visualized in the upper part of the right orbit (orange arrow)

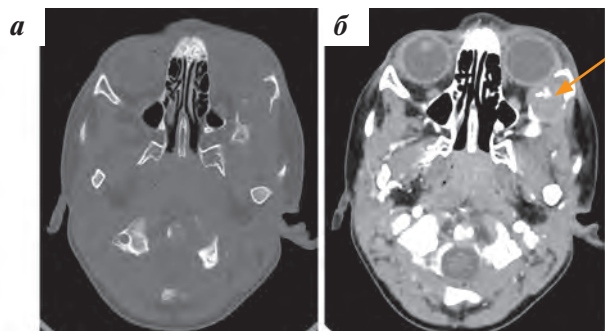


Рис. 6. Пациент № 11, ювенильная ксантогранулема. КТ: аксиальная плоскость, до (а) и после (б) введения контрастного препарата. Скуловая и клиновидная кости слева «вздуты» за счет опухолевых тканей

Fig. 6. Patient № 11, juvenile xanthogranuloma. CT: axial plane, before (а) and after (б) injection of a contrast agent. The zygomatic and sphenoid bones on the left are "swollen" due to tumor tissues

интервал (с момента обращения в специализированный центр до даты постановки окончательного диагноза) в среднем занял 17 дней в диапазоне от 2 до 31 дня, задержка в некоторых случаях была связана со сложностью лабораторной диагностики, необходимостью направления образцов опухоли в другие центры за «вторым» мнением. Диагностический интервал (с момента появления первых симптомов до даты постановки окончательного диагноза) в итоге занял в среднем 90 дней в диапазоне от 26 до 363 дней.

Таким образом, несвоевременное обращение к врачу первичного звена, длительное амбулаторное симптоматическое лечение, позднее направление в специализированный центр, трудности в постановке диагноза привели к увеличению диагностического интервала и тем самым негативно повлияли на рас-

Таблица 2. Диагностические интервалы у больных гемобластозами с поражением орбиты

Table 2. Diagnostic intervals in patients with hemoblastoses with orbital impact

Показатель Indicator	Пациенты Patients										
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8	№ 9	№ 10	№ 11
Первые симптомы First symptoms	09.2014	12.2017	01.2010	11.2016	01.2018	06.2014	08.2015	09.2018	07.2016	12.2014	01.2021
Обращение к врачу первичного звена Contacting a primary care physician	01.2015	01.2018	01.2010	11.2016	01.2018	06.2014	08.2015	10.2018	07.2016	12.2014	08.2021
Обращение в специализированный центр Appeal to a specialized center	02.2015	02.2018	02.2010	12.2016	02.2018	07.2014	10.2015	10.2018	08.2016	02.2015	12.2021
Окончательный диагноз Final diagnosis	02.2015	03.2018	02.2010	12.2016	03.2018	08.2014	11.2015	10.2018	09.2016	03.2015	01.2022

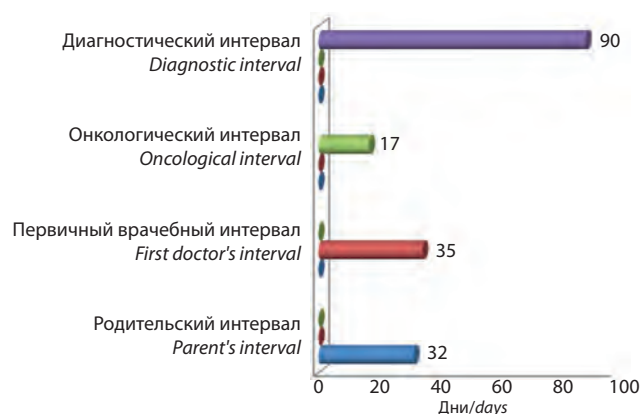


Рис. 7. Диаграмма временных интервалов до установления окончательного диагноза в днях

Fig. 7. Diagram of time intervals to final diagnosis in days

пространенность опухолевого процесса к моменту установления окончательного диагноза.

Тем не менее, несмотря на удлинение диагностического интервала при гемобластозах с поражением орбиты, подобная редкая локализация опухоли не влияла на выбор программы терапии. Морфо-иммунологические особенности, а не анатомическая локализация опухоли определяли выбор программы лечения: при МС/ОМЛ – AML-BFM 2004, при зрелоклеточных В-клеточных лимфомах – В-NHL-BFM 95, при лимфобластных лимфомах из клеток-предшественников – ALL IC-BFM 2009, в случае ГКЛ, ювенильной ксантогранулемы терапия проводилась по протоколу LCN III.

При анализе прогностического влияния поражения орбиты при гемобластозах (несмотря на малочисленную группу больных) на показатели общей выживаемости (ОВ) различий получено не было.

Результаты лечения МС/ОМЛ по протоколу AML-BFM 2004 позволили получить многолетнюю ОВ у $66,9 \pm 7,5$ % больных, терапия ЛБ и других зрелоклеточных В-клеточных лимфом по протоколу В-NHL-BFM 95 $\pm$ ритуксимаб сопровождалась показателями ОВ в $95,8 \pm 2,4$ %, лимфобластных лимфом из клеток-предшественников по протоколу ALL IC-BFM 2002/2009 – $81,6 \pm 5,2$ %, ГКЛ по протоколу LCN III приближается к 100 % [39–41].

Заключение

Таким образом, такие симптомы, как экзофтальм, птоз века, гиперемия и отек век, боли в орбите, видимое или пальпируемое опухолевидное образование в области орбиты, могут свидетельствовать об опухолевой природе заболевания орбиты, в том числе быть дебютом развития лейкоза, НХЛ, гистиоцитозов.

Решением одной из важнейших задач здравоохранения является своевременная диагностика онкологических заболеваний, что повышает качество оказания медицинской помощи больным и улучшает прогноз [42]. Врач-офтальмолог обязан проявить онконастороженность, своевременно отправлять на консультацию таких пациентов к онкологу. Лучевая диагностика (КТ/МРТ) в подобных случаях может помочь выявить опухоль, и больной будет направлен в специализированное учреждение онкологического профиля, где уточнят гистологическую природу патологического процесса и его распространенность, проведя расширенное онкологическое обследование с обязательной биопсией опухоли. Лечение будет назначено вовремя, что позитивно повлияет на исход онкологического заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Бровкина А.Ф., Вальский В.В., Гусев Г.А. Офтальмоонкология: Руководство для врачей. Под ред. А.Ф. Бровкиной. М.: Медицина, 2002. 331 с. [Brovkina A.F., Valsky V.V., Gusev G.A. Ophthalmology: A guide for physicians. Ed. A.F. Brovkina. M: Medicine, 2002. 331 p. (In Russ.).]
- Conneely M.F., Mafee M.F. Orbital rhabdomyosarcoma and simulating lesions. *Neuroimaging Clin N Am.* 2005;15:121–36. doi:10.1016/j.nic.2005.02.006.
- Валиев Т.Т., Ковригина А.М., Панферова Т.Р., Ушакова Т.Л., Серебрякова И.Н., Тупицын Н.Н., Гривцова Л.Ю., Матвеева И.И., Михайлова Е.В., Попа А.В., Менткевич Г.Л. Клиническое наблюдение миелоидной саркомы у ребенка. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2017;10(2):218–26. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-218-226. [Valiev T.T., Kovrigina A.M., Panferova T.R., Ushakova T.L., Serebryakova I.N., Tupitsyn N.N., Grivtsova L.Yu., Matveeva I.I., Mikhailova E.V., Popa A.V., Mentkevich G.L. A case report of myeloid sarcoma in a child. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nyye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice.* 2017;10(2):218–26. (In Russ.).]
- Russo V., Scott I.U., Querques G., Stella A., Barone A., Delle Noci N. Orbital and Ocular Manifestations of Acute Childhood Leukemia: Clinical and Statistical Analysis of 180 Patients. *Eur J Ophthalmol.* 2008;18(4):619–23. doi: 10.1177/112067210801800420.
- Kiratli H., Demiroğlu H., Emeç S. Ocular relapse in acute myeloid leukemia (M4) with normal bone marrow. *Int Ophthalmol.* 2009;29(4):243–5. doi: 10.1007/s10792-008-9207-5.
- Sathitsamitphong L., Natesirinkul R., Choeprasert W., Charoenkwan P. Unusual Presentation with Orbital Mass in a Child with Precursor B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Case Rep Hematol.* 2019;2019:8264689. doi: 10.1155/2019/8264689.
- Ramamoorthy J., Jain R., Trehan A., Saxena A.K., Ahluwalia J. Orbital Mass in a Child With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Report and Review of the Literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(8):646–8. doi:10.1097/MPH.0000000000000544.
- Shields J.A., Shields C.L., Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: The 2002 Montgomery Lecture, part 1. *Ophthalmology.* 2004;111(5):997–1008. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.01.002.
- Hossain I.T., Moosajee M., Abou-Rayyah Y., Pavasovic V. Orbital mass secondary to infantile acute lymphoblastic leukaemia. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016214872. doi: 10.1136/bcr-2016-214872.
- Thakker M.M., Rubin P.A., Chang E. Pre-B-cell acute lymphoblastic leukemia presenting as an orbital mass in an 8-month-old. *Ophthalmology.* 2006;113(2):343–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.10.016.
- Чистякова Н.В. Офтальмологические проявления лейкозов. Офтальмологические ведомости. 2016;9(2):81–99. doi:10.17816/OV9281-99. [Chistyakova N.V. Ophthalmic manifestation of leukemia. *Oftal'mologicheskiye vedomosti = Ophthalmology Journal.* 2016;9(2):81–99. (In Russ.).]
- Stockl F.A., Dolmetsch A.M., Saornil M.A. Orbital granulocytic sarcoma. *Br J Ophthalmol.* 1997;81:1084–8. doi: 10.1136/bjo.81.12.1084.
- Fonseca A., Scheinmann K., Jansen J. Testicular myeloid sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(3):e155–7. doi: 10.1097/MPH.0000000000000097.
- Bidar M., Wilson M.W., Laquis S.J., Wilson T.D., Fleming J.C., Wesley R.E., Ribeiro R.C., Haik B.G. Clinical and Imaging Characteristics of Orbital Leukemic Tumors. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2007;23(2):87–93. doi: 10.1097/IOP.0b013e3180333a85.
- Zimmerman L.E., Font R.L. Ophthalmic manifestations of granulocytic sarcoma (myeloid sarcoma or chloroma). The Third Pan American Association of Ophthalmology and Journal of Ophthalmology Lecture. *Am J Ophthalmol.* 1975;80:975–90. doi: 10.1016/0002-9394(75)90326-8.
- Murthy R., Vemuganti G.K., Honavar S.G., Naik M., Reddy V. Extramedullary leukemia in children presenting with proptosis. *Hematol Oncol.* 2009;2:4. doi: 10.1186/1756-8722-2-4.
- Дравица Л.В., Бирюков Ф.И., Хусейн А., Жадан М.Н. Т-клеточная лимфома орбиты (клинический случай). Офтальмология в Беларуси. 2010;2:64–72. [Dravitsa L.V., Biryukov F.I., Hussein A., Zhadan M.N. T-cell lymphoma of the orbit (clinical case). *Oftal'mologiya v Belarusi = Ophthalmology in Belarus.* 2010;2:64–72. (In Russ.).]
- McCarten K.M., Nadel H.R., Shulkin B.L., Cho S.Y. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Radiol.* 2019;49(11):1545–64. doi: 10.1007/s00247-019-04529-8.
- Rao A.A., Naheedy J.H., Chen J.Y.Y., Robbins S.L., Ramkumar H.L. Review Article A Clinical Update and Radiologic Review of Pediatric Orbital and Ocular Tumors. *J Oncol.* 2013;2013:975908. doi: 10.1155/2013/975908.
- Török-Vistai T., Bojan A., Cucuianu A., Zsoldos A. Primary non-Hodgkin lymphoma of the orbit presenting with massive bilateral periorbital tumors. *Clujul Med.* 2013;86(4):380–2. PMID: 26527983.
- Li E.Y., Yuen H.K., Cheuk W. Lymphoproliferative Disease of the Orbit. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2015;4(2):106–11. doi: 10.1097/APO.0000000000000102.
- Gupta R., Yadav J.S., Yadav S., Wadood A. Orbital Involvement in Nonendemic Burkitts Lymphoma. *Orbit.* 2012;31(6):441–5. doi: 10.3109/01676830.2012.711886.
- Sun L., Friedman A.H., Rodgers R., Schear M., Greaves G., Freidl K.B. T-cell lymphoblastic lymphoma involving the ocular adnexa: report of two cases and review of the current literature. *Orbit.* 2018;38(5):412–8. doi: 10.1080/01676830.2018.1540013.
- Faridpooya K., Mulder M.M.S., Merks J.H.M., de Smet M.D., Pals S.T., Saeed P. Precursor B Lymphoblastic Lymphoma of the Orbit in a Child: An Unusual Presentation of a Non-Hodgkin Lymphoma. *Orbit.* 2016;25(2):153–7. doi: 10.1080/01676830600575501.
- Parikh Vishal S., Jagadeesh D., Fernandez J.M., Hsi E.D., Singh A.D. Orbital diffuse large B-cell lymphoma with combined variable immunodeficiency. *Orbit.* 2017;36(5):340–3. doi: 10.1080/01676830.2017.1337170.
- Olsen T.G., Heegaard S. Orbital Lymphoma. *Surv Ophthalmol.* 2019;64(1):45–66. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.08.002.
- Гурьева О.Д., Валиев Т.Т., Павловская А.И. Гистиоцитарные опухоли: современные аспекты патогенеза, классификации, диагностики и лечения. Онкогематология. 2022;17(1):10–25. doi:10.17650/1818-8346-2022-17-1-10-25. [Gurieva O.D., Valiev T.T., Pavlovskaya A.I. Histiocytic neoplasms: modern aspects of pathogenesis, classification, diagnosis and treatment. *Onkogematologiya = Oncohematology.* 2021;17(1):10–25. (In Russ.).]
- Dhar S., Srinivas S.M., Dhar S., Basu S., Banerjee R., Malakar R., Ghosh A., Bhattacharya A., Ray S.K., Bhattacharya A., Chowdhury J. Langerhans cell histiocytosis in children: A retrospective case series of 126 cases. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(6):1085–9. doi: 10.1111/pde.14389.
- Laman J.D., Leenen P.J., Annels N.E., Hogendoorn P.C., Egeler R.M. Langerhans-cell histiocytosis 'insight into DC biology'. *Trends Immunol.* 2003;24(4):190–6. doi: 10.1016/s1471-4906(03)00063-2.
- Das J.K., Soibam R., Tiwary B.K., Magdalene D., Paul S.B., Bhuyan C. Orbital manifestations of Langerhans Cell Histiocytosis: A report of three cases. *Oman J Ophthalmol.* 2009;2(3):137–40. doi: 10.4103/0974-620X.57315.
- Herwig M.C., Wojno T., Zhang Q., Grossniklaus H.E. Langerhans cell histiocytosis of the orbit: five clinicopathologic cases and review of the literature. *Surv Ophthalmol.* 2013;58(4):330–40. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.09.004.
- Zhou X.D., Song G.X., He Y.J. Clinical analysis of orbital histiocytosis X. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2003;39(11):673–7. PMID: 14766063.
- Пильгуй Э.И., Ровенская Ю.В., Геворкян А.К., Асламзян Л.К., Ермилова Г.В., Меньшикова Г.В. Случай распространенной и гигантской ювенильной ксантогранулемы у детей. Педиатрическая фармакология. 2014;11(6):80–2. [Pilguy E.I., Rovenskaya Y.V., Gevorkyan A.K., Aslamazyan L.K., Ermilova G.V., Mentshikova G.V. Cases of Disseminated and Giant Juvenile Xanthogranuloma in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology.* 2014;11(6):80–2. (In Russ.).]

34. Kontos G., Borooah S., Khan A., Fleck B.W., Coupland S.E. The epidemiology, clinical characteristics, histopathology and management of juvenile- and adult-onset corneal scleral limbus xanthogranuloma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(3):413–20. doi: 10.1007/s00417-015-3261-2.
35. Яровой А.А., Голубева О.В., Клеянкина С.С., Янченко Т.В. Ювенильная ксантогранулема органа зрения. *Вестник офтальмологии* 2018;134(1):89–96. doi: 10.17116/офтальма2018134189-96. [Yarovoy A.A., Golubeva O.V., Kleyankina S.S., Yanchenko T.V. Juvenile xanthogranuloma of the eye. *Vestnik oftal'mologii = Bulletin of Ophthalmology*. 2018;134(1):89–96. (In Russ.)].
36. Mencía-Gutiérrez E., Gutiérrez-Díaz E., Madero-García S. Juvenile Xanthogranuloma of the Orbit in an Adult. *Ophthalmologica*. 2000;214(6):437–40. doi: 10.1159/000027540.
37. Chidambaram B., Santosh V. Giant orbital and intracranial xanthogranuloma – a short report. *Neurol India*. 2001;49(2):208–10. PMID: 11447452.
38. Daien V., Malrieu eliaou C., Rodiere M., Rivier F., Dufier J.L., Villain M. Juvenile xanthogranuloma with bilateral optic neuritis. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(9):1331–2. doi: 10.1136/bjo.2009.171421.
39. Немировченко В.С., Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Кондратчик К.Л. Результаты лечения острого миелоидного лейкоза с включением эпигенетических препаратов. *Онкогематология*. 2020;15(2):19–28. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-19-28. [Nemirovchenko V.S., Shervashidze M.A., Valiev T.T., Kondratchik K.L. Treatment results of pediatric acute myeloid leukemia with epigenetic drugs addition. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2020;15(2):19–28. (In Russ.)].
40. Валиев Т.Т. Лимфома Беркитта у детей: 30 лет терапии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(4):35–41. [Valiev T.T. Burkitt lymphoma in children: 30 year treatment experience. *Pediatrriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2020;99(4):35–42. (In Russ.)].
41. Totadri S., Bansal D., Trehan A., Srinivasan R., Varma N., Kakkar N., Saxena A.K., Bhatia P. The 5-Year EFS of Multisystem LCH With Risk-Organ Involvement Is Suboptimal: A Single-center Experience From India. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;38(1):e1–5. doi: 10.1097/MPH.0000000000000414.
42. Малахова А.А., Михайлова С.Н., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Детерминанты несвоевременной диагностики и лечения детей с ретинобластомой. Аналитический обзор организационно-методического отдела НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021;8(4):20–30. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-20-30. [Malakhova A.A., Mikhailova S.N., Ushakova T.L., Polyakov V.G. Determinants of late diagnosis and treatment of children with retinoblastoma. Analytical review of the organizational and methodological department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021;8(4):20–30. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 16.05.2022. Принята в печать: 06.12.2022.

Article was received by the editorial staff: 16.05.2022. Accepted for publication: 06.12.2022.

Реконструктивная хирургия сосудов в детской онкологии: обзор литературы

Н.Н. Гургенидзе, Г.И. Попов, А.А. Кутенков, А.А. Трушин, А.Н. Зайцева, А.Н. Швецов, И.В. Казанцев, А.А. Захаренко

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой и НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12

Контактные данные: Нина Нодариевна Гургенидзе nina.n.gurgenidze@gmail.com

Актуальность. В детской практике встречаются опухоль, с вовлечением магистральных сосудов, требующие радикальной хирургической резекции. Это создает сложную задачу для хирурга, решение которой не имеет единого подхода в педиатрии и большого клинического опыта. В целях анализа и оценки данного вопроса актуальным является изучение литературного обзора, оценка имеющихся возможностей реконструкции сосудов у детей.

Материалы и методы. Мы приводим анализ литературных статей по электронным базам данных MEDLINE (PubMed), HighWire Press, eLibrary за период с 2002 по 2022 г., в которых отражается практический опыт реконструктивной хирургии сосудов у детей с использованием различных имплантируемых материалов.

Результаты. Существует сравнительно мало литературных данных об использовании методов реконструкции сосудов в онкологии у детей. В большинстве публикаций представлены единичные клинические случаи или малые группы пациентов. Пластика сосудов в детском возрасте — крайне сложная задача. Трудности связаны с малым диаметром сосудов, сложностью подбора имплантируемого материала, тромбозом протезированных сегментов, постоянным ростом детского организма. В связи с отсутствием крупных исследований по данному вопросу перед хирургами возникают сложности выбора оптимального метода хирургического лечения опухолей, вовлекающих в свою структуру магистральные сосуды.

Заключение. Представленный литературный обзор демонстрирует возможность применения различных методов реконструкции и пластики сосудов в детском возрасте при хирургическом лечении опухолей.

Ключевые слова: нейробластома, гепатобластома, нефробластома, саркома, хирургическое лечение, пластика сосудов, сосудистый имплант

Для цитирования: Гургенидзе Н.Н., Попов Г.И., Кутенков А.А., Трушин А.А., Зайцева А.Н., Швецов А.Н., Казанцев И.В., Захаренко А.А. Реконструктивная хирургия сосудов в детской онкологии: обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(4):53–63.

Информация об авторах

Н.Н. Гургенидзе: врач-детский хирург отделения хирургии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: nina.n.gurgenidze@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0516-9668>

Г.И. Попов: ассистент кафедры факультетской хирургии с курсом лапароскопической и сердечно-сосудистой хирургии с клиникой, сосудистый хирург НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: trek-4300@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6334-7456>

А.А. Кутенков: врач-хирург, заведующий хирургическим отделением № 7 (по координации донорства органов и тканей) НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: alexqut@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6223-4043>

А.А. Трушин: врач-онколог, хирург, заведующий онкологическим отделением № 1 НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: anton.trushin@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3316-9956>

А.Н. Зайцева: врач-детский хирург отделения хирургии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: m.d.zaytceva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5953-8938>

А.Н. Швецов: заведующий отделением хирургии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: 9052557239@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7173-7673>

И.В. Казанцев: к.м.н., врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ассистент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: Ilya_Kazantsev@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6213>

А.А. Захаренко: д.м.н., заведующий кафедрой онкологии ФПО, руководитель отдела онкохирургии НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: 9516183@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8514-5377>

Вклад авторов

Н.Н. Гургенидзе: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Г.И. Попов: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи

А.А. Кутенков, А.А. Трушин, А.Н. Зайцева, А.Н. Швецов: разработка дизайна статьи

И.В. Казанцев, А.А. Захаренко: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Reconstructive vascular surgery in pediatric oncology: literature review

N.N. Gurgenzidze, G.I. Popov, A.A. Kutenkov, A.A. Trushin, A.N. Zayceva, A.N. Shvetsov, I.V. Kazantsev, A.A. Zakharenko

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation and Surgery and Emergency Medicine Research Institute of First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Background. In some rare cases pediatric solid tumors may infiltrate or incase major vessels, which may require vascular plastics as part of radical tumor resection. As these situations are rare in pediatric surgeon practice, there is no common approach to this problem. In order to analyze the available experience we reviewed published cases concerning vascular plastics in pediatric oncosurgery.

Materials and methods. The references from MEDLINE (PubMed), HighWire Press, and eLibrary electronic databases were analyzed for references describing practical vascular surgery experience with vascular implants published in 2002–2022.

Results. There is few published data on major vessels reconstruction in patients with pediatric solid tumors. Most publications describe single cases or small case series. The vascular plastics in these children is difficult due to small vessel diameter, difficulties in choosing the right graft, risk of thrombosis, and the need to provide adequate circulation in a rapidly growing child. As there are no major studies of this subject we still have no consensus on optimal vascular reconstruction tactics in children with solid tumors. Therefore, new systematic studies are needed.

Conclusion. We provide a brief review on currently used methods of vascular plastics and reconstruction available for use in children with solid tumors.

Key words: children, ophthalmology, pediatric oncology, clinic and diagnosis of orbital pathology, myeloid leukemia, myeloid sarcoma, lymphomas, histiocytoses

For citation: Gurgenzidze N.N., Popov G.I., Kutenkov A.A., Trushin A.A., Zayceva A.N., Shvetsov A.N., Kazantsev I.V., Zakharenko A.A. Reconstructive vascular surgery in pediatric oncology: literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2022;9(4):53–63.

Information about the authors

N.N. Gurgenzidze: Pediatric Surgeon Surgical Department of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: nina.n.gurgenzidze@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0516-9668>

G.I. Popov: Teaching Fellow for Faculty Surgery Chair with Laparoscopic Surgery and Cardiosurgery Courses; Surgeon Surgery and Emergency Medicine Research Institute at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: trek-4300@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6334-7456>

A.A. Kutenkov: Surgeon, Head of 7 Surgery Department of Surgery and Emergency Medicine Research Institute at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexgut@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6223-4043>

A.A. Trushin: Oncologist, Surgeon, Head of No. 1 Oncology Department of Surgery and Emergency Medicine Research Institute at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: anton.trushin@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3316-9956>

A.N. Zayceva: Pediatric Surgeon Surgical Department of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: m.d.zayceva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5953-8938>

A.N. Shvetsov: Head of Surgery Department of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: 9052557239@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7173-7673>

I.V. Kazantsev: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist No. 2 Pediatric Transplant Department of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Teaching Fellow for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanasyev at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: Ilya_Kazantsev@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6213>

A.A. Zakharenko: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncosurgery of Surgery and Emergency Medicine Research Institute at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: 9516183@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8514-5377>

Authors' contributions

N.N. Gurgenzidze: article design development, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

G.I. Popov: article design development, review of publications on the topic of the article

A.A. Kutenkov, A.A. Trushin, A.N. Zayceva, A.N. Shvetsov: article design development

I.V. Kazantsev, A.A. Zakharenko: article design development, scientific edition of the article

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

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

Введение

Современный подход в лечении большинства злокачественных опухолей в детской практике подразумевает использование программ комплексной терапии, неотъемлемой частью которого является этап хирургического вмешательства. В зависимости от биологии опухоли хирургическая тактика может отличаться. Следует отметить, что благоприятный прогноз и выживаемость пациента в некоторых случаях напрямую зависят от хирургического подхода [1]. В детской практике редко, но встречаются опухоли, вовлекающие магистральные сосуды, требующие радикального иссечения образования или трансплан-

тации органа. Во взрослой хирургии значительно чаще встречается применение сосудистой пластики с протезированием сосуда при необходимости радикального удаления образования единым блоком [2]. В педиатрии эта методика используется значительно реже (рис. 1). Прежде всего, трудности связаны с малым калибром сосудов у детей, который влечет за собой как технические трудности во время операции, так и сложности с подбором имплантируемого материала необходимого размера, а также с формированием тромбозов в послеоперационном периоде в зоне реконструкции [3]. Также непростой задачей является факт постоянного роста детского организма, ограни-

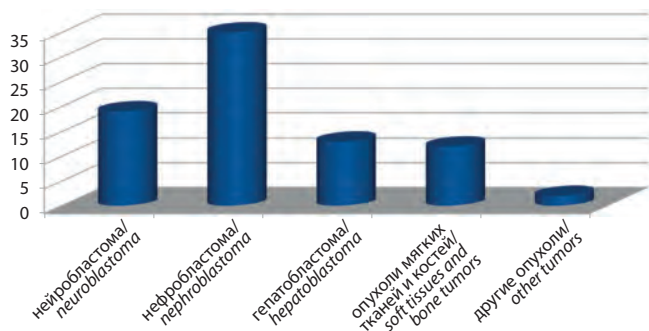


Рис. 1. Анализ частоты сосудистых реконструкций в детской онкологии по нозологиям

Fig. 1. Analysis of the frequency of vascular reconstructions in pediatric oncology by nosology



Рис. 2. Анализ выбора имплантируемого материала при пластике сосуда

Fig. 2. Analysis of the choice of implantable material for vascular reconstruction

чивающий выбор материала и метода пластики сосуда [1]. Это создает сложную задачу для детского хирурга, решение которой не имеет общего единого подхода в детской хирургической практике (рис. 2).

Проблема протезирования артерий у детей с использованием различных материалов в качестве имплантов освещена более широко преимущественно в аспекте кардиохирургии [4]. Значительно реже встречается реконструкция артерий в детской онкохирургии [5]. В связи с небольшим числом пациентов в онкопедиатрии, нуждающихся в протезировании и реконструкции вен, крупных исследований в литературе не представлено, в большинстве своем это описанные малые группы или отдельные клинические случаи (таблица). Это приводит к тому, что перед хирургами возникают сложности выбора оптимального метода хирургического лечения опухолей, вовлекающих в свою структуру магистральные сосуды, что, в свою очередь, ограничивает возможность радикального удаления опухоли. В некоторых случаях это ухудшает прогноз для больного [6, 7]. Таким образом, развитие направления сосудистой пластики у детей ведет к более радикальному удалению образований и позволяет увеличить долгосрочную выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями в педиатрии [8, 9].

Материалы и методы

Мы приводим анализ литературных статей по электронным базам данных MEDLINE (PubMed), HighWire Press, eLibrary за период с 2002 по 2022 г., в которых отражается практический опыт пластики сосудов у детей с использованием различных имплантируемых материалов.

Результаты анализа

Нейробластома

Часто встречаемые опухоли в педиатрии — нейробластома (НБ), нередко имеют интимное прилежание к магистральным сосудам и влекут за собой технические трудности при резекции опухоли, однако оперативное вмешательство преимущественно, не требует реконструкции сосудов. Злокачественные образования забрюшинного пространства у детей, требующие хирургического удаления единым блоком с пластикой сосудов, также встречаются нечасто (см. рис. 1). В связи с этим литературные данные представлены небольшим количеством материала [1].

C. Grimaldi et al. представили статью, в которой проведен анализ данных пациентов, прошедших лечение в клинике с января 2009 г. по февраль 2017 г. Среди них выделено 4 больных (2 НБ, 1 почечно-клеточный рак, 1 фибросаркома), у которых в процессе хирургического лечения возникла необходимость протезирования НПВ. В качестве сосудистого протеза применялся ПТФЭ. В 1 случае с НБ возникла необходимость аутоотрансплантации правой почки, а в 3 других пришлось резецировать часть левой почечной вены с реанастомозом на протезе. Во всех протезированных сегментах НПВ в отдаленном периоде наступил тромбоз (НБ — через 43 и 74 мес, фибросаркома — через 108 мес), но отмечалось отсутствие клинических проявлений. Один пациент с почечно-клеточным раком умер через 21 мес после операции по причине рецидива заболевания [10].

Стоит отметить, что применение в качестве сосудистого протеза ПТФЭ в практике взрослой хирургии используется чаще, чем в детской, и с лучшими результатами, с меньшим количеством осложнений [5]. Некоторые авторы делятся результатами лечения с применением ПТФЭ у детей. При ретроспективном анализе данных T. Sri Paran et al. за 1996—2006 г. выделено 5 пациентов с НБ, у которых при резекции опухоли в связи с повреждением брюшной аорты была выполнена пластика с использованием материала ПТФЭ. Несмотря на отсутствие осложнений в послеоперационном периоде и в течение 28 мес, авторы отмечают наличие отдаленных последствий: 1 ребенок — тотальная ишемия толстой кишки, острый некроз и перфорация 12-перстной кишки, которая привела к субтотальной колэктомии и илеостомии; 2-й ребенок — над трансплантатом образовалась транзиторная дуоденальная непроходимость [5].

Несколько статей характеризуют отдельные клинические случаи, встречающиеся во врачебной

Данные литературы по реконструкции сосудов в онкологии у детей (начало)

Literature data about vascular reconstruction in oncology in children (beginning)

Методика Graft	Участок реконструкции Reconstructed vessel	Число пациентов Number of patients	Возраст Age	Длительность наблюдения Observation period	Сосудистые осложнения Vascular complications
ПТФЭ PTE	Пластика нижней полой вены (НПВ), аутоотрансплантация почки <i>Inferior vena cava (IVC), kidney autotransplantation</i>	1	1,5 месяца <i>1.5 months</i>	43 мес <i>43 months</i>	Тромбоз протеза <i>Prosthesis thrombosis</i>
	Пластика НПВ, реанастомоз левой почечной вены <i>IVC, reanastomosis of the left renal vein</i>	3	8 месяцев – 11 лет <i>8 months – 11 years</i>	21–108 мес <i>21–108 months</i>	Тромбоз протеза – 2 пациента, проходимость сохранена – 1 пациент <i>Prosthesis thrombosis – 2 patients, vascular throughput is preserved – 1 patient</i>
	Нет данных о локализации протеза <i>No information</i>	4	1 год – 17 лет <i>1 year – 17 years</i>	3 мес – 10 лет <i>3 months – 10 years</i>	Нет данных – 3 пациента, проходимость сосуда сохранена – 1 пациент <i>No information – 3 patients, vascular throughput is preserved – 1 patient</i>
	Пластика НПВ <i>IVC</i>	4	18 месяцев – 9 лет <i>18 months – 9 years</i>	2 года <i>2 years</i>	Прходимость сосуда сохранена – 1 пациент, нет данных – 3 пациента <i>Vascular throughput is preserved – 1 patient, no information – 3 patients</i>
	Пластика почечной артерии <i>Renal artery</i>	1	4 года <i>4 years</i>	8 мес <i>8 months</i>	Прходимость сосуда не нарушена, пролежень от материала импланта, с субтотальной резекцией толстой кишки, колостомией, перфорация 12-перстной кишки – илеостомия <i>Vascular throughput is preserved, decubitus from implanted material, with subtotal resection of the colon, colostomy, duodenal perforation – ileostomy</i>
ПЭТ PET	Пластика аорты, верхнебрыжеечной артерии, с повторными реконструкциями <i>Aorta, superior mesenteric artery, with repeated reconstructions</i>	1	7 лет, 11 лет, 16 лет <i>7 years, 11 years, 16 years</i>	3 года 10 мес после последней пластики <i>3 years 10 months after last reconstruction</i>	Прходимость сосуда сохранена <i>Vascular throughput is preserved</i>
	Пластика НПВ от левой почечной вены до подпечечной области <i>IVC from the left renal vein to the subhepatic region</i>	1	5 лет <i>5 years</i>	2 года <i>2 years</i>	Прходимость сосуда сохранена <i>Vascular throughput is preserved</i>
Аутоперикард <i>Pericardial auto-graft</i>	Пластика полой вены <i>IVC</i>	9	18 месяцев – 4 года <i>18 months – 4 years</i>	Нет данных <i>No information</i>	Нет данных <i>No information</i>
Ксеноперикард <i>Xenopericardium</i>	Пластика НПВ <i>IVC</i>	7	9 лет <i>9 years</i>	5 мес <i>5 months</i>	Прходимость сосуда сохранена <i>Vascular throughput is preserved</i>
	Шунт из левой и средней печеночных вен в правое предсердие, перевязка НПВ <i>Bypass from the left and middle hepatic veins to the right atrium, IVC ligation</i>	1	Нет данных о 6 пациентах <i>No information about 6 patients</i>	Нет данных <i>No information</i>	Нет данных <i>No information</i>
	Шунт из левой и средней печеночных вен в правое предсердие, перевязка НПВ <i>Bypass from the left and middle hepatic veins to the right atrium, IVC ligation</i>	1	9 месяцев <i>9 months</i>	30 суток <i>30 days</i>	Прходимость сосуда сохранена <i>Vascular throughput is preserved</i>
Донорская вена (при трансплантации органа) <i>Donor vein (for organ transplantation)</i>	Пластика НПВ, печеночной вены, с использованием подвздошной вены <i>IVC, hepatic vein by iliac vein</i>	1	12 месяцев <i>12 months</i>	2 года <i>2 years</i>	Прходимость сосуда сохранена <i>Vascular throughput is preserved</i>
	Пластика НПВ с использованием яремной вены <i>IVC by the jugular vein</i>	2	Нет данных <i>No information</i>	2 года <i>2 years</i>	Прходимость сосуда сохранена <i>Vascular throughput is preserved</i>
	Пластика НПВ до правого предсердия <i>IVC to the right atrium</i>	1	21 месяц <i>21 months</i>	8 мес <i>8 months</i>	Прходимость сосуда сохранена <i>Vascular throughput is preserved</i>

Данные литературы по реконструкции сосудов в онкологии у детей (продолжение)

Literature data about vascular reconstruction in oncology in children (continuation)

Методика Graft	Участок реконструкции Reconstructed vessel	Число пациентов Number of patients	Возраст Age	Длительность наблюдения Observation period	Сосудистые осложнения Vascular complications
Аутовена Autovena	Пластика НПВ с использованием подвздошной вены Reconstruction of the IVC by the iliac vein	2	Медиана возраста — 17 мес Median age — 17 months	5 мес — 2 года 5 months — 2 years	Проходимость сосуда сохранена — 1 пациент, тромбоз сосуда — 1 пациент Vascular throughput is preserved — 1 patient, vessel thrombosis — 1 patient
	Левая почечная артерия с им- плантом подкожной вены в левую общую подвздошную артерию Left renal artery with implantation of the saphenous vein into the left common iliac artery	1	9 лет 9 years	14 мес 14 months	Проходимость сосуда сохранена Vascular throughput is preserved
	Левая общая подвздошная артерия брыжеечной веной + анастомоз на правую общую подвздошную артерию и вену Left common iliac artery by mesenteric vein + anastomosis to the right common iliac artery and vein	1	Нет данных No information	6 мес 6 months	Проходимость сосуда сохранена Vascular throughput is preserved
Собственная артерия (из внутренней под- вздошной артерии) Own artery (internal iliac artery)	Обходной анастомоз верхней бры- жеечной артерии с аортой с реимплантацией левой почечной артерии Bypass anastomosis of the superior mesenteric artery and aorta, reimplantation of the left renal artery	1	11 лет 11 years	Ранний после- операционный период Early postoperative period	Проходимость сосуда сохранена Vascular throughput is preserved
Аллографт венозный Venous allograft	Пластика НПВ IVC	5	Медиана возраста — 1,2 года Median age — 1.2 year	4 мес — 5 лет 4 months — 5 years	Проходимость сосуда сохранена Vascular throughput is preserved
Дакрон Dacron	Пластика брюшной аорты, общих подвздошных артерий и вены The abdominal aorta, common iliac arteries and vein	1	11 лет 11 years	18 мес 18 months	Проходимость сосуда сохранена Vascular throughput is preserved
	Обходной шунт грудной и брюшной аорты Thoracic and abdominal aortic bypass	1	9 лет 9 years	14 мес 14 months	Проходимость сосуда сохранена Vascular throughput is preserved
Подкожная донорская вена отца, совместимого по группе крови, пере- вязка бедренной вены Donor saphenous vein from father, same blood type, femoral vein ligation	Пластика бедренной артерии и вены The femoral artery and vein	1	1 месяц 1 month	28 мес 28 months	Проходимость сосуда сохранена Vascular throughput is preserved
	Пластика бедренной артерии и вены The femoral artery and vein	1	5 месяцев 5 months	4 мес 4 months	Проходимость сосуда сохранена Vascular throughput is preserved
Нет данных об имплан- тируемом материале No information about implantable material	Реконструкция аорты с вовлече- нием чревного ствола, верхне- брыжеечной артерии, почечных артерий The aorta and celiac trunk, superior mesenteric artery, renal arteries	4	Нет данных No information	Нет данных No information	Нет данных No information
	Пластика участка почечной вены The renal vein	3	Нет данных No information	Нет данных No information	Проходимость сосуда сохранена Vascular throughput is preserved
	Пластика НПВ с реконструкцией почечной вены The IVC from the renal vein	2	2 года, 4 года 2 years, 4 years	Нет данных No information	Проходимость сосуда сохранена Vascular throughput is preserved
	Наложение сосудистого анастомо- за, резекция стенки НПВ с пластикой «заплаткой» Creation of a vascular anastomosis, resection of the IVC wall with patch reconstruction	13	Нет данных No information	Нет данных No information	Нет данных в 11 случаях, в 2 наблюдениях тромбоз участка реконструкции сосуда No information — 11 patients, vascular thrombosis — 2 patients

Данные литературы по реконструкции сосудов в онкологии у детей (окончание)

Literature data about vascular reconstruction in oncology in children (end)

Методика Graft	Участок реконструкции Reconstructed vessel	Число пациентов Number of patients	Возраст Age	Длительность наблюдения Observation period	Сосудистые осложнения Vascular complications
Наложение первичного анастомоза Vascular anastomosis	Бедренная артерия и вена Femoral artery and vein	7	6–17 лет 6–17 years	1 год 1 year	Проподимость сосуда сохранена Vascular throughput is preserved
	Подколенная артерия и вена Popliteal artery and vein	2	9 лет, 12 лет 9 years, 12 years	1 год 1 year	Проподимость сосуда сохранена Vascular throughput is preserved
Перевязка сосуда без реконструкции Vascular ligation, no reconstruction	Подключичная артерия Subclavian artery	1	9 месяцев 9 months	45 сут 45 days	Нарушения функции верхней конечности не отмечалось No dysfunction of the upper limb
	Резекция НПВ от подвздошных вен до печеночной вены Resection of the IVC from the iliac veins to the hepatic vein	4	3–7 лет 3–7 years	1 год – 11 лет 1 year – 11 years	Клинических проявлений нарушения функции поч- ек, печени не отмечалось There are no clinical manifestations of impaired renal and hepatic function

практике. A. Vlahova et al. излагают случай лечения НБ торакальной локализации с вовлечением подключичной артерии у ребенка 9 месяцев. Проводилось удаление опухоли в верхней апертуре грудной клетки слева, общую сонную артерию удалось выделить, подключичная артерия была перевязана и ее сегмент удален вместе с опухолью, реконструкция сосуда не представилась возможной [11]. В раннем послеоперационном периоде авторы описывают бледность верхней конечности, снижение ее температуры и ослабление пульсовой волны на лучевой артерии, клинические проявления самостоятельно регрессировали [11]. Оценка доплерографии проводилась на 45-е сутки, отмечается снижение скорости кровотока левой плечевой и лучевой артерий, их размеры соответствуют нормальным значениям, цвет и температура конечности соответствуют норме [11]. Отдаленных результатов наблюдения в статье не описано.

Еще один клинический случай повреждения крупных сосудов при удалении НБ представлен U. Koltuksuz et al. Во время оперативного вмешательства были повреждены правая и левая общие подвздошные артерии и вены. На правую общую подвздошную артерию и вену был наложен анастомоз конец в конец [12]. Левая общая подвздошная артерия была реконструирована с использованием венозного трансплантата, забранного с брыжеечной вены [12]. Ангиография пациенту проводилась через 6 мес после операции, стенозов, аневризм и тромбозов реконструированных участков сосудов не было обнаружено [12]. Отдаленных результатов наблюдения за пациентом не представлено.

Chong et al. представляют клинический случай ребенка с НБ 2-й стадии, который в возрасте 6 месяцев прошел химиотерапию (ХТ) и хирургическое лечение [13]. В 7 лет у пациента в области оперативного вмешательства развивается стеноз почечных артерий с неконтролируемой гипертензией и окклюзия верх-

ней брыжеечной артерии. Выполнена реконструкция аорты с использованием раздвоенного ПЭТ-графта [13]. Ревидив стеноза с неконтролируемой артериальной гипертензией наступил в 11 и в 16 лет, что потребовало повторной реконструкции сосудов, которая проводилась с использованием того же материала. Период наблюдения после завершающей операции составил 3 года 10 мес, осложнений отмечено не было [13].

Wen Tian et al. представили результаты радикального хирургического лечения пациентов с 3-й и 4-й стадиями НБ. В исследование с 2003 по 2013 г. включен 71 пациент [14]. Особый интерес в исследуемой группе для нас представляют 4 больных, которым на этапе хирургического лечения потребовалось выполнить реконструкцию сосудов. Резекция участка почечной вены в связи с опухолевой инфильтрацией, согласно описанию, выполнена 3 пациентам. В 1 случае потребовалась реконструкция верхней брыжеечной артерии. В раннем послеоперационном периоде осложнений с реконструированными сосудами авторы не отмечают [14].

В литературных данных, отражающих исследования взрослого населения, также встречаются пациенты детского возраста. Так, например, А.Д. Каприн и соавт. исследовали в статье результаты хирургического лечения при резекциях НПВ при местнораспространенных неорганных забрюшинных опухолях [15]. С 2010 по 2016 г. в группу исследования включены 18 пациентов, среди которых 2 детей 2 и 4 лет с НБ [15]. У больных применялись различные варианты реконструкций: наложение шва на НПВ, кавапластика перикардом, протезирование синтетическим имплантом сегмента НПВ, протезирование НПВ с реконструкцией почечной вены, протезирование наружной подвздошной артерии, перевязка НПВ без реконструкции [15]. Метод, применяемый к пациентам с НБ, не отмечен в исследовании. Послеоперационные осложнения, описанные в статье, не связаны с сосудистыми реконструкциями.

Анализируя комплексный подход сосудистых осложнений при лечении НБ, нельзя забывать и о воздействии лучевой терапии (ЛТ). J. Elizabeth et al. проанализировали в статье пациентов своего учреждения, получавших ЛТ, и выявили нарушения размера и роста брюшной аорты и ее ветвей как отсроченные сосудистые осложнения [16]. Согласно данным статьи, среди ретроспективно исследованных больных, получавших ЛТ, в отсроченном периоде после лечения наблюдались различные сосудистые осложнения, такие как сужение просвета чревного ствола, верхней брыжеечной артерии, почечных артерий, отмечалась асимметрия перфузии почек, проявляющиеся осложнениями в виде гипертонии, нарушения экскреторной функции почек, мезентериальной ишемии, ростовыми деформациями поясничных позвонков. С 1993 по 2005 г. проанализированы данные 31 пациента, из них 7 с сосудистыми осложнениями, 3 потребовали оперативного вмешательства с реконструкцией сосудов, 1 больной погиб [16]. Еще один клинический случай развития стеноза инфраренального отдела брюшной аорты и почечных артерий у пациента с НБ спустя 6 лет после ЛТ описан M. Luehr et al. Первым этапом выполнялось стентирование сосудов, но рецидив стеноза проявился через год после лечения с развитием острой почечной недостаточности [17]. Ребенку в возрасте 9 лет выполнен обходной шунт грудного и брюшного отделов аорты с использованием дакрона и реконструирована левая почечная артерия в подвздошную артерию с использованием подкожной аутовены. Период наблюдения составил 14 мес, осложнений авторы не отмечают [17]. Таким образом, при плановом КТ-обследовании пациентов с НБ, получавших ЛТ, важным моментом является отслеживание сосудистых изменений в области лучевых воздействий в целях выявления и решения проблем на более ранних этапах.

Нефробластома

Среди опухолей забрюшинного пространства у детей встречается опухоль Вильмса, которая в некоторых случаях может сопровождаться наличием внутрисосудистого опухолевого тромба. Чаще всего на фоне ХТ опухолевый тромб регрессирует, что облегчает этап оперативного лечения. В большинстве случаев хирургам удается выполнить венотомию с удалением опухолевого тромба и ушиванием стенки сосуда без применения имплантируемого материала, но такая задача не всегда выполнима. При опухоли Вильмса радикальность резекции важна и определяет дальнейшую тактику ведения больных [1]. Стоит отметить, что у взрослых пациентов с почечно-клеточным раком существует необходимость радикального хирургического лечения, что сравнительно часто приводит к тактике, требующей удаления опухолевого тромба с пластикой и реконструкцией сосудов [7]. У детей же с нефробластомой эта проблема возникает значительно реже в силу химиочувствительности опухоли.

P. Szavay et al. представляют исследование, в котором описаны 24 пациента с опухолевым тромбом в НПВ и 9 больных с распространением в правое

предсердие, что потребовало от хирургов проведения оперативного вмешательства в условиях аппарата искусственного кровообращения. При пластике вен у 4 пациентов использовался аутоперикард. Авторы сообщают, что 5 больных с внутрисосудистым компонентом не удалось радикально прооперировать, 2 из них умерли от рецидива заболевания [18]. Нами опубликован клинический случай, который встречался в нашей практике: пациент 9 лет со вторым рецидивом нефробластомы в проекции НПВ, с инвазивным ростом в стенку сосуда. Ребенку выполнено иссечение образования, пластика НПВ ксеноперикардом. Период наблюдения составил 5 мес, осложнений не наблюдалось, проходимость сосуда не нарушена [1].

Д.Г. Ахаладзе и соавт. представили случай хирургического лечения ребенка 9 месяцев с билатеральной нефробластомой и опухолевым тромбозом НПВ с распространением в левую почечную и правую печеночную вены и правое предсердие [19]. В связи с массивным опухолевым поражением оперативное вмешательство выполнялось в несколько этапов. На 1-м этапе выполнена нефрадреналэктомия справа, правосторонняя гемигепатэктомия, сегментэктомия I, экстирпация НПВ, забрюшинная лимфаденэктомия, непрерывность НПВ не восстанавливалась в связи с адекватным оттоком от левой почки и нижних конечностей по сформированным венозным коллатералям [19]. Вторым этапом удалена культя НПВ с опухолью с оставлением участка НПВ с дренирующими устьями левой и средней печеночных вен, из которых получен адекватный кровоток [19]. С использованием ксенографта (из яремной вены быка) сформирован тоннель для оттока из левой и срединной печеночных вен в правое предсердие [19]. Оценить долгосрочную эффективность ксенографта невозможно в связи со смертью пациента от инфекционных осложнений на 30-е сутки после последнего оперативного лечения.

Группа исследователей из Южной Африки — S.G. Cox et al. — представила статью, заключающую в себе анализ 12 случаев хирургического лечения пациентов с опухолью Вильмса с внутрисердечным распространением опухолевого тромба [8]. Выборка проводилась с 1984 по 2016 г. из 337 больных с опухолью Вильмса [8]. Оперативное лечение было проведено 11 детям, 5 пациентам потребовалась реконструкция с использованием кавоатриальных заплат, 2 больным выполнена пластика полых вен с использованием ПТФЭ и у 3 детей для реконструкции использовался аутоперикард [8]. Исследование функциональности имплантируемых участков сосудов в статье не отражено.

Еще одна статья крупного исследования представлена коллегами из Великобритании — A. Lall et al., где анализируются 842 пациента с опухолью Вильмса, 112 из которых с тромбом в полых венах за 1991–2001 гг. [9]. Согласно данным из статьи, 31 пациенту потребовалась каватомия с удалением опухолевого тромба, и 11 из них выполнена реконструкция в виде наложения сосудистого анастомоза или заплатки на вену [9]. Подробного изложения этапа реконструк-

ции, имплантируемого материала и дальнейшего наблюдения за больными в статье не отражено.

Отдельные клинические случаи хирургической тактики ведения пациентов с внутрисосудистым распространением опухоли можно рассмотреть в разных статьях, где анализируются пациенты с опухолью Вильмса.

Интересный опыт представили G. Murthi et al. С 1988 по 2004 г. в клинике проходили лечение 13 пациентов с нефробластомой с наличием опухолевого тромба в НПВ ($n = 8$) и до предсердия ($n = 5$) [20]. Рассечение НПВ, удаление опухолевого тромба и ушивание вены проводилось у 6 больных, 6 детям потребовалась пластика сосуда с использованием ксенографта (бычьего перикарда) в качестве имплантируемого материала, 1 ребенку пластика НПВ производилась аутоперикардом [20]. В статье отражена выживаемость пациентов и не представлена информация по состоянию реконструированных сосудов ни в раннем, ни в отдаленном послеоперационном периодах.

L. Orbach et al. в статье описывают сложности хирургического лечения у пациентов с опухолями забрюшинного пространства с вовлечением НПВ, проанализированы 20 пациентов, среди них 1 ребенок 9 лет с опухолью Вильмса, которому удалили образование с опухолевым тромбом, выполнили реконструкцию НПВ с использованием ПТФЭ. Период наблюдения составил 2 года после операции, осложнений не отмечалось [21].

Опыт ведения пациентов с внутрисосудистым опухолевым компонентом из нескольких клиник разных штатов США объединен в статье R. Shamberger et al. Из 2731 пациента с опухолью Вильмса у 165 был внутрисосудистый компонент [22]. Из общей группы, которой проводилось хирургическое лечение после ХТ, 8 детям потребовалось выполнение резекции участка стенки поллой вены, у 2 из них с использованием трансплантата для пластики стенки сосуда. Авторы описывают тромбоз НПВ у 14 пациентов, из общей группы получивших хирургическое лечение и на первичном этапе, и после ХТ, клинически значимое проявление тромбоза у 1 пациента [22]. Входят ли в эту группу пациенты с резекцией НПВ не описано.

J. Stanley et al. провели обширный анализ 30-летнего опыта хирургического лечения пациентов с реноваскулярной гипертензией различной этиологии в одном учреждении. С 1963 по 1993 г. проанализированы клинические данные 57 детей [23]. Среди представленных пациентов охарактеризован 1 мальчик 11 лет с опухолью Вильмса, со стенозом аорты и почечной артерии после ЛТ [23]. Выполнено наложение обходного анастомоза верхней брыжеечной артерии в аорту с использованием трансплантата из внутренней подвздошной артерии, куда сбоку реимплантировали левую почечную артерию [23]. В раннем послеоперационном периоде реконструированные сосуды оставались проходимыми, отдаленных результатов наблюдения за данным пациентом не описано.

S.K. Min et al. демонстрируют опыт проведения крупных операций на сосудах у детей, выполненных в больнице Сеульского национального университета, за 30 лет работы прооперировано 131 ребенок [24]. В представленной статье сообщается о 4 случаях опухолевого тромба в НПВ, в 3 из них выполнена тромбэктомия, и в 1 случае потребовалась резекция НПВ и ее замещение трансплантатом [24]. Результаты наблюдения после лечения не представлено.

L. Sarti описывает клинический случай резекции НПВ от дистального отдела левой почечной вены до подпеченочной области поллой вены и Y-образным гофрированным трубчатым тефлоновым протезом с правосторонней нефрэктомией у ребенка 5 лет с диагнозом опухоль Вильмса [25]. Период наблюдения за пациентом составил 2 года, рецидива заболевания и осложнений не отмечалось, но функциональность протезированного сегмента не оценивалась.

Непростой вариант решения проблемы наличия опухолевого тромба с инвазией в стенку вены и полной обтурации ее просвета в случае развитой системы коллатералей предлагают R.C. Ribeiro et al. В статье представлен анализ лечения 171 пациента в период с 1984 по 2004 г. с опухолью Вильмса, среди которых выделено 3 ребенка с перевязкой и иссечением фрагмента НПВ [26]. Девочка 4 лет с нефрэктомией и резекцией НПВ от подвздошных вен до ретропеченочной области, с перевязкой вены оставшейся почки у НПВ, при этом ее функция сохранена, период наблюдения составил 11 лет [26]. Второй пациентке 3 года, объем операции тот же, в послеоперационном периоде оставшаяся левая почка функционирует, период наблюдения составил 1,5 года, осложнений не отмечалось [26]. В третьем случае ребенку 7 лет, выполнено оперативное вмешательство в объеме нефрэктомии и резекции НПВ от подвздошных вен до печеночной вены, оставшаяся почка функционирует, период наблюдения составил 1 год [26].

Опухоли печени

Наиболее распространенная опухоль печени у детей — гепатобластома (ГБ), чаще встречается у детей первых 3 лет жизни. Заболеваемость увеличилась до 1,5 случаев на миллион [27]. Хирургический подход в ее лечении зависит от резектабельности опухоли. За последние десятилетия отмечается рост числа детей с ГБ, перенесших трансплантацию печени — с 8 более чем до 25 %. [28]. Важным вопросом остается радикальность резекции опухоли при гепатэктомии в случае вовлечения в опухолевые массы поллой вены, воротной вены. Реконструкция сосудов при трансплантации в таком случае может быть затруднена.

A. Hort et al. представляют клинический случай трансплантации 2-го и 3-го сегментов печени от посмертного донора реципиенту 18 месяцев с ГБ IV (P, V, F) НПВ, воротной вены, печеночных вен. У пациента в качестве сосудистого материала для пластики НПВ использовалась левая подвздошная вена донора с тремя естественными соустьями, что облегчило формирование анастомозов. По данным исследователей

в течение 2 лет наблюдения все сосудистые структуры в месте имплантации остались проходимыми [28].

J. Fuchs et al. провели анализ 27 пациентов с ГБ POST-TEXT III и IV, перенесших расширенную резекцию печени в период с 1992 по 2015 г. Среди пациентов отмечено 2 детей, которым выполнялась резекция печени в условиях искусственного кровообращения в связи с обширным тромбозом полых вен, в качестве материала использовались аутоперикард и ПТФЭ. В послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось, однако авторы не сообщают об отдаленных результатах наблюдения функциональности сосудов [29].

R. Angelico et al. описывают клинический случай лечения ГБ с опухолевым тромбом от НПВ до правого предсердия у мальчика в возрасте 21 месяца. Хирургами выполнена резекция печени *ante situm* с пластикой НПВ при гипотермическом искусственном кровообращении. В качестве имплантируемого сосудистого материала использовалась аорта от трупного донора, совместимого по группе крови. В период наблюдения 8 мес после оперативного лечения осложнений, связанных с сосудистым протезом, не отмечалось [27].

Согласно исследованиям С. Chardot et al., в период с мая 1998 г. по декабрь 1999 г. в клинике авторов было проведено 4 трансплантации печени у детей с нерезектабельной ГБ после курсов ХТ (протоколы SIOPEL2 и 3). Особенностью данного исследования является выполнение родственной трансплантации, в таком случае трансплантат печени не имеет НПВ, также у этих пациентов при тотальной гепатэктомии ретропеченочная НПВ была удалена единым блоком вместе с печенью. Соответственно, у реципиента возникла необходимость реконструкции НПВ. В качестве материала для реконструкции сосуда в 2 случаях использовалась подвздошная вена, полученная от трупного донора, у оставшихся 2 пациентов применялась внутренняя яремная вена, полученная от родителя-донора. В результате функциональность протезированных участков вены и отсутствие осложнений сохранялись длительно у 2 детей. У 1 пациента возник тромбоз реконструированного сосуда через 2 года после операции, протекал бессимптомно за счет сформировавшейся в течение длительного времени системы коллатералей. Оценить состояние НПВ у 4-го пациента в отдаленном промежутке не представилось возможным в связи со смертью ребенка через 5 мес после операции на фоне рецидива заболевания с метастазами в легкие [30].

M. Szymczak et al. опубликовали крупное ретроспективное исследование, где с марта 1990 г. по декабрь 2019 г. провели анализ реконструктивных проблем, связанных с НПВ в педиатрии при родственной трансплантации печени. В исследование включены 790 трансплантаций печени у детей, среди них 379 родственных, 65 трансплантаций потребовали сложных реконструктивных решений, связанных с НПВ и печеночными венами. Пяти детям в возрасте

от 5 месяцев до 1,4 года с онкологическими заболеваниями (3 ГБ и 2 гепатоцеллюлярных рака), с поражением НПВ до диафрагмы была выполнена пластика НПВ с использованием криоконсервированного венозного трансплантата умершего донора. Нарушений венозного оттока авторы не описывают, медиана наблюдения пациентов составила 7,2 года. Один больной умер через 4 мес после оперативного лечения в связи с прогрессированием гепатоцеллюлярного рака [6].

Опухоли мягких тканей, с вовлечением сосудов

Рабдомиосаркомы (РМС) — опухоли мягких тканей, нередко вовлекающие сосудистый компонент и требующие от хирурга радикальной резекции, в альтернативном случае частота местных рецидивов достигает до 65 %. При вовлечении магистральных сосудов — это усложняет задачу хирургу [31]. Опухоли, локализованные в забрюшинном пространстве, составляют 3–12 % всех РМС.

F. Ito et al. представляют редкий клинический случай мальчика 11 лет с альвеолярной РМС забрюшинного пространства с вовлечением брюшной аорты, НПВ и общих подвздошных сосудов. Во время хирургического лечения не представилось возможности сохранения сосудов, опухоль была радикально удалена единым блоком с вовлеченным сосудистым компонентом. Реконструкция аорты была произведена с использованием Y-образного дакронового трансплантата, реконструкция НПВ не проводилась в связи с выражено развитой системой коллатералей. Оценка эффективности имплантируемого материала и работы коллатеральных вен проводилась через 18 мес, осложнений не наблюдалось [3].

При хирургическом лечении сарком мягких тканей конечностей с вовлечением сосудистого пучка длительное время ампутация конечности была приемлемым решением. Такое решение принималось в связи с важностью радикальной резекции опухоли и сложностью реконструкции сосудов у детей, обусловленной ростом конечности и мелким калибром сосуда. В настоящее время спасение конечности является важной задачей, что влечет за собой необходимое развитие сосудистой реконструкции [31].

B.T. Baxter et al. в статье по реконструкции сосудов нижних конечностей при саркомах отражают опыт работы клиники, где в период с 1991 по 2004 г. прооперированы 19 пациентов, 9 из которых дети [31]. Всем больным детского возраста выполнялось удаление опухоли единым блоком с сосудами нижних конечностей: 7 пациентов с резекцией бедренной артерии и вены и 2 ребенка с резекцией подколенной артерии и вены. Реконструкция выполнялась наложением первичного анастомоза с применением техники укорачивания и ротации нижней конечности [31]. В послеоперационном периоде пациентам выполнялось ультразвуковое исследование сосудов — через 3, 6 и 12 мес, по результатам реконструированные сосуды не тромбировались, в 1 случае после операции авторы описывают возникновение компартмент-синдрома, повлекшего ампутацию бедра [31].

S. Qureshi et al. публикуют 2 клинических случая: девочка 1 месяца с фибросаркомой бедра с вовлечением бедренной артерии и вены и мальчик 5 месяцев с недифференцированной саркомой мягких тканей бедра, также с вовлечением бедренной артерии и вены. В обоих случаях в качестве имплантируемого материала использовалась донорская подкожная вена отца ребенка, совместимого по группе крови. В связи со сдавлением и отсутствием функционирования бедренных вен, осуществлялась их перевязка, бедренные артерии протезировались. Период наблюдения девочки составил 28 мес, осложнения, связанные с трансплантатом, не фиксировались, проходимость сосуда сохранена. У мальчика в раннем послеоперационном периоде отмечалась инфекция раны, сосудистый трансплантат не был вовлечен, рана зажила, период наблюдения составил 4 мес, признаков тромбоза имплантированного участка сосуда не отмечалось [32].

Заключение

Представленный литературный обзор демонстрирует возможности применения различных методов реконструкции сосудов в детском возрасте в целях достижения необходимой радикальности хирургического лечения при резекции опухолей, доступ к которым затруднен вовлечением важных сосудистых структур. Но стоит подчеркнуть, что малое число пациентов, различные типы опухолей, различные виды реконструктивных вмешательств на сосудах, короткий период наблюдений — все это не позволяет сделать окончательные выводы наиболее оптимального подхода в выборе тактики хирургического лечения на основании анализа литературы. Данный вопрос требует продолжения изучения, с проведением многоцентровых исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gurgenidze N.N., Shvetsov A.N., Zaytseva A.N., Trushin A.A., Kazantsev I.V., Gevorgyan A.G., Ananyev A.N., Zakharenko A.A., Punanov Yu.A., Kulagin A.D., Zubarovskaya L.S. Радикальная резекция опухоли с пластикой сосуда ксеноперикардом как часть комплексной терапии у пациента со вторым рецидивом нефробластомы. Описание клинического случая и обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021;8(2):117–22. doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-2-117-122.
- Gurgenidze N.N., Shvetsov A.N., Zaytseva A.N., Trushin A.A., Kazantsev I.V., Gevorgyan A.G., Ananyev A.N., Zakharenko A.A., Punanov Yu.A., Kulagin A.D., Zubarovskaya L.S. A radical tumor resection and vascular plastic with xenopericardium as part of complex therapy in a patient with second relapse of nephroblastoma. Case report and literature review. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(2):117–22. (In Russ.).
- Etkin Y., Foley P.J., Wang G.J., Guzzo T.J., Roses R.E., Fraker D.L., Drebin J.A., Jackson B.M. Successful venous repair and reconstruction for oncologic resections. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2016;4(1):57–63. doi: 10.1016/j.jvsv.2015.05.003.
- Ito F., Watanabe Y., Harada T., Ando H., Seo T., Kaneko K., Ishiguro Y., Sakurai T. Combined resection of abdominal aorta and inferior vena cava for retroperitoneal rhabdomyosarcoma invading the aortiliac bifurcation. J Pediatr Surg. 1998;33(10):1566–8. doi: 10.1016/s0022-3468(98)90501-2.
- Mavroudis C., Jonas R.A., Bove E.L. Personal glimpses into the evolution of truncus arteriosus repair. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2015;6(2):226–38. doi: 10.1177/2150135115572375.
- Paran T.S., Corbally M.T., Gross-Rom E., Rutigliano D.N., Kayton M.L., La Quaglia M.P. Experience with aortic grafting during excision of large abdominal neuroblastomas in children. J Pediatr Surg. 2008;43(2):335–40. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2007.10.045.
- Szymczak M., Kaliciński P.J., Kowalewski G., Ciopiński M., Markiewicz-Kijewska M., Broniszczak D., Dembowska-Bagińska B., Kościęsa A., Brzezińska-Rajszys G., Patkowski W., Stefanowicz M. Inferior Vena Cava and Venous Outflow Reconstruction in Living Donor Liver Transplantation in Children: A Single-Center Retrospective Study and Literature Review. Ann Transplant. 2021; 26:e926217. doi: 10.12659/AOT.926217.
- Psutka S.P., Leibovich B.C. Management of inferior vena cava tumor thrombus in locally advanced renal cell carcinoma. Ther Adv Urol. 2015;7(4):216–29. doi: 10.1177/1756287215576443.
- Cox S.G., Davidson A., Thomas J., Brooks A., Hewitson J., Numanoglu A., Millar A.J.W. Surgical management and outcomes of 12 cases of Wilms tumour with intracardiac extension from a single centre. Pediatr Surg Int. 2018;34(2):227–35. doi: 10.1007/s00383-017-4197-x.
- Lalla A., Pritchard-Jones K., Walkerc J., Huttond C., Stevens S., Azmye A., Carachi R. Wilms' tumor with intracaval thrombus in the UK Children's Cancer Study Group UKW3 trial. J Pediatr Surg. 2006;41(2):382–7. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.11.016.
- Grimaldi C., Bertocchini A., Crocoli A., de Ville de Goyet J., Castellano A., Serra A., Spada M., Inserra A. Caval replacement strategy in pediatric retroperitoneal tumors encasing the vena cava: a single-center experience and review of literature. J Pediatr Surg. 2019;54(3):557–61. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.06.008.
- Vlahova A., Konstantinov G., Antonova Z., Pahnev Y., Oparanova V., Kartulev N., Shivachev H. 9-Month-Old Girl with Thoracic Neuroblastoma Encasing the Subclavian Artery, a Case Report. Am J Biomed Sci Res. 2021;14(4). AJBSR.MS.ID.002017. doi: 10.34297/AJBSR.2021.14.002017.
- Koltuksuz U., Gürsoy M.H., Aydinç M., Ozgen U., Ege E., Mutus M. Injuries of large vessels in high stage neuroblastoma surgery. A case report. J Cardiovasc Surg (Torino). 1999;40(5):711–3. PMID: 10597009.
- Chong D.S.T., Constantinou J., Davis M., Hamilton G. Calcification of a Synthetic Renovascular Graft in a Child. EJVES Short Rep. 2016;33:13–5. doi: 10.1016/j.ejvssr.2016.06.001.
- Tian W., Fei Y., Liu Z.L., Yao J. Standard resection procedure can increase the complete resection rate in pediatric patients with locally advanced abdominal neuroblastoma. Transl Cancer Res. 2016;5(5):607–12. doi: 10.21037/tcr.2016.10.53.
- Каприн А.Д., Рябов А.Б., Хомяков В.М., Черемисов В.В., Хороненко В.Э., Чиссов В.И., Волченко Н.Н., Колобаев И.В., Чайка А.В., Трунов Д.О., Иванов А.В., Кострыгин А.К., Пугаев Д.М., Стецюк А.Н. Резекция нижней полой вены при местно-распространенных неорганных забрюшинных опухолях. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2017;6(1):28–38. doi: 10.17116/onkolog20176128-38. [Kaprin A.D., Ryabov A.B., Khomyakov V.M., Cheremysov V.V., Khoronenko V.E., Chissov V.I., Volchenko N.N., Kolobaev I.V., Chaika A.V., Trunov D.O., Ivanov A.V., Kostrygin A.K., Pugaev D.M., Stetsyuk A.N. Resection of the inferior vena cava in locally advanced non-organ retroperitoneal tumors. Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology. 2017;6(1):28–38. (In Russ.).]
- Sutton E.J., Tong R.T., Gillis A.M., Henning T.D., Weinberg V.A., Boddington S., Haas-Kogan D.A., Matthay K., Sha V., Gooding C., Coakley F.V., Daldrup-Link H. Decreased aortic growth and middle

- aortic syndrome in patients with neuroblastoma after radiation therapy. *Pediatr Radiol.* 2009;39:1194–202. doi: 10.1007/s00247-009-1351-1.
17. Luehr M., Siepe M., Beyersdorf F., Schlensak C. Extra-anatomic bypass for recurrent abdominal aortic and renal in-stent stenoses following radiotherapy for neuroblastoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;8(4):488–90. doi: 10.1510/icvts.2008.195230.
 18. Szavay P., Luthle T., Semler O., Graf N., Fuchs J. Surgery of cavoatrial tumor thrombus in nephroblastoma: a report of the SIOP/GPOH study. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;43(1):40–5. doi: 10.1002/pbc.20056.
 19. Ахаладзе Д.Г., Шаталов К.В., Арнаутова И.В., Меркулов Н.Н., Качанов Д.Ю., Заргинава Г.Г., Кривонос А.А., Мякова Н.В. Тромбоз нижней полой вены и правого предсердия при эмбриональных опухолях у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021;20(3):108–15. doi: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-108-115. [Akhaldze D.G., Shatalov K.V., Arnautova I.V., Merkulov N.N., Kachanov D.Yu., Zargina G.G., Krivonosov A.A., Miakova N.V. Inferior vena cava and right atrial thrombosis in children with embryonal tumors. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2021;20(3):108–15. (In Russ.)].
 20. Murthi G., Kocvildirim E., Sellathury S., Cuckow P.M., Wilcox D.T., Michalski A., Sebire N.J., Elliott M.J., Duffy P.G. Wilms' tumor with persistent intravascular extension: a review of the surgical aspects of management. *J Pediatr Urol.* 2006;2(5):439–45. doi: 10.1016/j.jpuro. 2005.10.004.
 21. Orbach L., Nachmany I., Goykhman Y., Lahat G., Yossepowitch O., Beri A., Ben-Gal Y., Klausner J.M., Lubezky N. Surgical Approach to Abdominal Tumors Involving the Inferior Vena Cava. *Isr Med Assoc J.* 2020;22(6):364–8. PMID: 32558442.
 22. Shamberger R., Ritchey M., Haase G., Bergemann T., Loechele-Yoshioka T., Breslow N., Green D. Intravascular Extension of Wilms Tumor. *Ann Surg.* 2001;234(1):116–21. doi: 10.1097/00000658-200107000-00017.
 23. Stanley J.C., Zelenock G.B., Messina L.M., Wakefield T.W. Pediatric renovascular hypertension: a thirty-year experience of operative treatment. *J Vasc Surg.* 1995;21(2):212–26; discussion 226–7. doi: 10.1016/s0741-5214(95)70263-6.
 24. Min S.K., Cho S., Kim H.Y., Kim S.J. Pediatric Vascular Surgery Review with a 30-Year-Experience in a Tertiary Referral Center. *Vasc Specialist Int.* 2017;33(2):47–54. doi: 10.5758/vsi.2017.33.2.47.
 25. Sarti L. Total prosthetic transplantation of the inferior vena cava, with venous drainage restoration of the one remaining kidney on the graft, successfully performed on a child with Wilms' tumor. *Surgery.* 1970;67(5):851–5. PMID: 4315277.
 26. Ribeiro R.C., Schettini S.T., de Campos V., Abib S., de Fonseca J.H.P., Cypriano M., da Silva N.S. Cavectomy for the treatment of Wilms tumor with vascular extension. *J Urol.* 2006;176(1): 279–83. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00561-1.
 27. Angelico R., Passariello A., Pilato M., Cozzolino T., Piazza M., Miraglia R., D'Angelo P., Capasso M., Saffioti M.C., Alberti D., Spada M. Ante situm liver resection with inferior vena cava replacement under hypothermic cardiopulmonary bypass for hepatoblastoma: Report of a case and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2017;37:90–6. doi: 10.1016/j.ijscr.2017.06.008.
 28. Hort A., Karpelowsky J., Shun A., Thomas G. Use of a donor iliac vein graft for reconstruction of the inferior vena cava in liver transplantation for hepatoblastoma with caval extension. *Pediatr Transplant.* 2019;23(4):e13409. doi: 10.1111/petr.13409.
 29. Fuchs J., Cavdar S., Blumenstock G., Ebinger M., Schäfer J.F., Sipos B., Warmann S.W. POST-TEXT III and IV Hepatoblastoma: Extended Hepatic Resection Avoids Liver Transplantation in Selected Cases. *Ann Surg.* 2017;266(2):318–23. doi: 10.1097/SLA.0000000000001936.
 30. Chardot C., Saint Martin C., Gilles A., Brichard B., Janssen M., Sokal E., Clapuyt P., Lerut J., Reding R., Otte J.B. Living-related liver transplantation and vena cava reconstruction after total hepatectomy including the vena cava for hepatoblastoma. *Transplantation.* 2002;73(1):90–2. doi: 10.1097/00007890-200201150-00017.
 31. Baxter B.T., Mahoney C., Johnson P.J., Selmer K.M., Pipinos I.I., Rose J., Neff J.R. Concomitant arterial and venous reconstruction with resection of lower extremity sarcomas. *Ann Vasc Surg.* 2007;21(3):272–9. doi: 10.1016/j.avsg.2007.03.005.
 32. Qureshi S.S., Suresh M., Dhareshwar J., Smriti V. Limb sparing surgery with vascular reconstruction for nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma in infants: A novel solution using allogenic vein graft from the parent. *J Pediatr Surg.* 2020;55(8):1673–6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.03.029.

Статья поступила в редакцию: 13.09.2022. Принята в печать: 25.10.2022.

Article was received by the editorial staff: 13.09.2022. Accepted for publication: 25.10.2022.

Стимуляторы гемопоэза в лечении и профилактике реакции «трансплантат против хозяина»

А.Д. Ширин¹, Р.Я. Власенко¹, Н.Ю. Анисимова^{1,2}, К.И. Киргизов¹, Т.Т. Валиев¹, Н.Г. Степанян¹, Т.З. Алиев¹, Г.Е. Морозевич³, О.А. Одарюк⁴, Д.В. Филоненко⁵, Н.Э. Нифантьев⁶, К.М. Новрузов¹, И.О. Чикилева¹, М.В. Киселевский^{1,2}

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

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС»; Россия, 119049, Москва, Ленинский просп., 4;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича»; Россия, 119435, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8;

⁴ГБУЗ «Городская поликлиника № 8 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119602, Москва, Мичуринский просп., 16;

⁵ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

⁶ФГБУН «Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской академии наук», Россия, 119991, Москва, Ленинский просп., 47

Контактные данные: Керям Мурсали оглы Новрузов nkeryam@gmail.com

Режимы кондиционирования, предшествующие трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), часто сопровождаются периодом аплазии, характеризующимся тяжелой нейтропенией, анемией и тромбоцитопенией. Длительная антибактериальная и иммуносупрессивная терапия больных с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) усугубляет депрессию гемопоэза. Для коррекции гематологической дисфункции у данных пациентов используют колониестимулирующие факторы, эритропоэтины и агонисты рецепторов тромбопоэтина. Однако эти препараты обладают побочными эффектами, а их стимулирующее действие, как правило, ограничивается одним из ростков кроветворения. Вместе с тем у больных после ТГСК для профилактики и лечения нарушения гемопоэза на фоне РТПХ необходимо применение препаратов, способствующих восстановлению всех ростков гемопоэза. В качестве перспективных препаратов для этой категории больных могут рассматриваться индукторы Toll- и NOD-подобных рецепторов — стимуляторы экстренного гемопоэза. К таким соединениям относятся бактериальные дериваты и сульфатированные поли(олиго)сахариды, способные стимулировать кроветворение, что позволяет рассматривать их как перспективные стимуляторы гемопоэза для лечения и профилактики нарушений иммунного статуса и кроветворения при РТПХ.

Ключевые слова: реакция «трансплантат против хозяина», гемопоэз, индукторы Toll-подобных рецепторов, экстренный гемопоэз

Для цитирования: Ширин А.Д., Власенко Р.Я., Анисимова Н.Ю., Киргизов К.И., Валиев Т.Т., Степанян Н.Г., Алиев Т.З., Морозевич Г.Е., Одарюк О.А., Филоненко Д.В., Нифантьев Н.Э., Новрузов К.М., Чикилева И.О., Киселевский М.В. Стимуляторы гемопоэза в лечении и профилактике реакции «трансплантат против хозяина». Российский журнал детской гематологии и онкологии 2022;9(4):64–74.

Информация об авторах

А.Д. Ширин: к.м.н., научный сотрудник лаборатории комбинированной терапии опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, email: shirin-anton@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3244-7774>

Р.Я. Власенко: к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: vlasenko2002@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3560-001X>

Н.Ю. Анисимова: д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: n_anisimova@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4370-6578>

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

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>

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

Т.З. Алиев: врач-детский онколог отделения детской онкологии и гематологии с блоком трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timaliyev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

Г.Е. Морозевич: к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории биосинтеза белков НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, e-mail: galina.morozevich@inst.msk.ru; ResearcherID: ABD-7858-2020

О.А. Одарюк: главный врач Городской поликлиники № 8 ДЗМ, e-mail: odoxan@mail.ru

Д.В. Филоненко: к.м.н., старший научный сотрудник отдела общей онкологии МКНЦ им. А.С. Логинова, e-mail: filonenkodima@mail.ru

Н.Э. Нифантьев: д.х.н., член-корреспондент РАН, профессор, заведующий лабораторией химии гликоконъюгатов ИОХ им. Н.Д. Зелинского, e-mail: nen@ioc.ac.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0727-4050>

К.М. Новрузов: лаборант-исследователь лаборатории клеточного иммунитета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: nkeryam@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0773-255X>

И.О. Чикилева: к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: irinatchikileva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0769-1695>
М.В. Киселевский: д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточного иммунитета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kisele@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0132-167X>

Вклад авторов

А.Д. Ширин, М.В. Киселевский, К.И. Киргизов: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи
Р.Я. Власенко: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа
Н.Ю. Анисимова, О.А. Одарюк, Д.В. Филоненко: получение данных для анализа, анализ полученных данных
Т.Т. Валиев, Н.Г. Степанян, Т.З. Алиев, Г.Е. Морозевич, Н.Э. Нифантьев, К.М. Новрузов, И.О. Чикилева: формальный анализ, научное редактирование

Hematopoietic stimulants in the treatment and prevention of graft-versus-host disease

A.D. Shirin¹, R.Ya. Vlasenko¹, N.Yu. Anisimova^{1, 2}, K.I. Kirgizov¹, T.T. Valiev¹, N.G. Stepanyan¹, T.Z. Aliev¹, G.E. Morozovich³, O.A. Odaryuk⁴, D.V. Filonenko⁵, N.E. Nifantiev⁶, K.M. Novruzov¹, I.O. Chikileva¹, M.V. Kiselevskiy^{1, 2}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; ²National University of Science and Technology "MISIS"; 4 Leninsky Pros., Moscow, 119049, Russia; ³V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry; Bld. 8, 10 Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia; ⁴City Polyclinic No. 8, Department of Health in Moscow; 16 Michurinsky Pros., Moscow, 119602, Russia; ⁵Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov, Department of Health in Moscow; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; ⁶N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Leninsky prospect 47, Moscow, 119991, Russia

Conditioning regimens prior to hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) are often accompanied by a period of aplasia characterized by severe neutropenia, anemia, and thrombocytopenia. Long-term antibacterial and immunosuppressive therapy in patients with graft-versus-host disease (GVHD) exacerbates hematopoietic depression. Colony-stimulating factors, erythropoietins, and thrombopoietin receptor agonists are used to correct hematological dysfunction in these patients. However, these drugs have side effects, and their stimulating effect, as a rule, is limited to one of the hematopoietic lineages. At the same time, in patients after HSCT, for the prevention and treatment of hematopoietic disorders against the background of GVHD, it is necessary to use drugs that promote the restoration of all hematopoietic cell lines. Inducers of Toll- and NOD-like receptors, stimulators of emergency hematopoiesis, can be considered as promising drugs for this category of patients. These compounds include bacterial derivatives and sulfated poly(oligo)saccharides capable of stimulating hematopoiesis, which allows us to consider them as promising stimulants of hematopoiesis for the treatment and prevention of disorders of the immune status and hematopoiesis in GVHD.

Key words: graft-versus-host disease, hematopoiesis, Toll-like receptor inducers, emergency hematopoiesis

For citation: Shirin A.D., Vlasenko R.Ya., Anisimova N.Yu., Kirgizov K.I., Valiev T.T., Stepanyan N.G., Aliev T.Z., Morozovich G.E., Odaryuk O.A., Filonenko D.V., Nifantiev N.E., Novruzov K.M., Chikileva I.O., Kiselevsky M.V. Hematopoietic stimulants in the treatment and prevention of graft-versus-host disease. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2022;9(4):64–74.

Information about the authors

A.D. Shirin: Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Laboratory of Combination Therapy of Tumors at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: shirin-anton@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3244-7774>
R.Ya. Vlasenko: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory of Cellular Immunity at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vlasenko2002@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3560-001X>
N.Yu. Anisimova: Dr. of Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Laboratory of Cellular Immunity at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: n_anisimova@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4370-6578>
K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-code: 3803-6370
T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>
N.G. Stepanyan: Transfusiologist of the Department of Pediatric Oncology and Hematology with a Bone Marrow Transplant Unit of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nara19922@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7939-5129>
T.Z. Aliev: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology and Hematology with a Bone Marrow Transplant Unit of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>
G.E. Morozovich: Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Laboratory of Protein Biosynthesis at the V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, e-mail: galina.morozovich@inst.msk.ru; ResearcherID: ABD-7858-2020
O.A. Odaryuk: Head Doctor of City Polyclinic No. 8 Moscow Healthcare Department, e-mail: odoxan@mail.ru
D.V. Filonenko: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher Department of General Oncology of Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: filonenkodima@mail.ru
N.E. Nifantiev: Dr. of Sci. (Chem.), Associate Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Laboratory for the Chemistry of Glycoconjugates at the N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, e-mail: nen@ioc.ac.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0727-4050>
K.M. Novruzov: Laboratory Assistant-Researcher of the Laboratory of Cellular Immunity at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nkeryam@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0773-255X>
I.O. Chikileva: Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Laboratory of Cellular Immunity at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: irinatchikileva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0769-1695>

M.V. Kiselevskiy: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Cellular Immunity at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kiselevskiy@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0132-167X>

Authors' contributions

A.D. Shirin, M.V. Kiselevskiy, K.I. Kirgizov: research design development, review of publications on the topic of the article, data obtained for analysis, analysis of the data obtained, writing the text of the article

R.Ya. Vlasenko: review of publications on the topic of the article, analysis of data obtained

O.A. Odaryuk, N.Yu. Anisimova, D.V. Filonenko: data obtained for analysis, analysis of data obtained

T.T. Valiev, N.G. Stepanyan, T.Z. Aliev, G.E. Morozovich, N.E. Nifantiev, K.M. Novruzov, I.O. Chikileva: formal analysis, scientific editing

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

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант РФФИ-комфи: проекты № 17-00-00494, 17-00-00495 и 17-00-00496). / **Funding.** This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (RFBR-comfi grant: projects nos. 17-00-00494, 17-00-00495 and 17-00-00496).

Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является лечебной опцией при различных заболеваниях, включая определенные иммунодефициты, врожденные нарушения метаболизма и гематологические злокачественные новообразования [1]. Перед трансплантацией реципиент получает режим кондиционирования, состоящий из химио- или химиолучевой терапии, чтобы элиминировать собственную систему кроветворения и создать пространство для донорских гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и клеток-предшественников. Кроме того, пациентам для предотвращения отторжения донорских клеток иммунной системой хозяина назначаются иммуносупрессанты. После ТГСК восстановление кроветворной и иммунной систем представляет собой сложный процесс, который может занять от нескольких месяцев до нескольких лет [2]. После кондиционирования у реципиентов ГСК часто наступает апластический период, характеризующийся тяжелыми нейтропенией, анемией и тромбоцитопенией, что приводит к высокому риску инфекционных и геморрагических осложнений [3]. Гемопоэтическая дисфункция, связанная с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ), обычно затрагивает не только нейтрофилы и лимфоциты, но и все линии кроветворения, включая эритропоэз и тромбоцитопоэз [4, 5].

Из-за высокого риска смертности от инфекционных осложнений пациенты с РТПХ получают длительную противовирусную, противогрибковую терапию и антибиотики широкого спектра действия [6]. Анемия, лейкопения и тромбоцитопения являются проявлениями токсичности некоторых противовирусных и противогрибковых препаратов [7]. Нарушения кроветворения также служат частым побочным эффектом лечения антибиотиками, независимо от типа используемого препарата [8]. Таким образом, у больных после ТГСК для профилактики и лечения нарушения гемопоэза на фоне РТПХ необходимо применение препаратов, способствующих восстановлению всех линий гемопоэза.

Стимуляция эритропоэза

Рекомбинантный человеческий эритропоэтин (ЭПО) был признанным средством лечения анемии

при онкологических заболеваниях [9, 10]. Однако его применение после трансплантации стволовых клеток полностью не установлено. Некоторые исследования показали, что использование ЭПО у пациентов после трансплантации периферических ГСК было связано с более быстрым восстановлением гемоглобина и снижением потребности в трансфузиях эритроцит-содержащих сред [11].

Для стимуляции эритропоэза после использования химиопрепаратов и/или лучевой терапии применяют эритропоэзстимулирующие препараты (ЭСП), к которым относят эпоэтины: эпоэтин альфа (Эральфон, Эпрекс, Эпокрин), эпоэтин бета (Рекормон, Эпоэтин бета, Веро-Эпоэтин) и дарбэпоэтин альфа (Аранесп, Bionesp 40). Препараты этих групп могут использоваться при миелодиспластических синдромах (МДС) [12]. Кроме того, они рекомендованы при почечной недостаточности, сопровождающейся снижением продукции эндогенного ЭПО, и могут применяться для терапии симптоматической анемии у взрослых больных с немиелоидными злокачественными новообразованиями.

После ТГСК у большинства пациентов возникает длительная анемия [13]. Учитывая тесную связь между уровнем гемоглобина и качеством жизни, возникает необходимость в восстановлении эритропоэза у этих больных [9]. В нескольких проспективных исследованиях для лечения анемии после ТГСК использовали высокие дозы ЭПО внутривенно, начиная с 1-го дня и продолжая в течение 1–2 мес или до приживления эритроидного трансплантата. Эти исследования не показали значимой эффективности терапии ЭПО [14, 15]. Результаты же другого ретроспективного исследования продемонстрировали, что терапия ЭПО, начинающаяся на 28-й день после аутологичной ТГСК (ауто-ТГСК), была высокоэффективной для увеличения уровня гемоглобина, а внутривенное введение препаратов железа улучшало показатели крови у некоторых пациентов с низким уровнем насыщения трансферрина [16]. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование оценило влияние дарбэпоэтина альфа в сочетании с внутривенным введением препаратов железа на восстановление эритроцитов после ауто-ТГСК. Первый эффективно восстанавливал кроветворение эритроидного ростка после

ауто-ТГСК при начале введения на 28-й день после трансплантации. Внутривенное введение сахаратного комплекса железа дополнительно улучшало восстановление эритропоэза [17]. Хотя при непосредственном введении препарата и наблюдении за больными в течение нескольких дней параметры безопасности терапии были хорошими, требуется более длительное наблюдение за пациентами, поскольку некоторые метаанализы указывают на повышенную смертность в исследовании и ухудшение общей выживаемости у онкологических больных, получающих ЭСП, особенно при отсутствии сопутствующей химиотерапии (ХТ). С другой стороны, некоторые исследования *in vitro* и на животных моделях выявили возможное влияние железа на рост опухоли [18, 19]. Метаанализы продемонстрировали 1,6-кратное увеличение риска тромбозомболических осложнений при терапии ЭСП у онкологических больных [20].

Однако при высокой концентрации эндогенного ЭПО (≥ 500 ЕД/л) при МДС вероятность ответа на лечение эпоэтинами и дарбэпоэтином незначительная. В этих ситуациях рекомендован к использованию препарат луспатерцепт (Реблосил), который зарегистрирован для лечения больных с бета-талассемией и МДС. Он стимулирует эритропоэз не за счет взаимодействия с рецептором ЭПО (ЕпоR), а путем связывания с эндогенными лигандами суперсемейства трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), регулирующими эритропоэз на поздней стадии. Считается, что луспатерцепт работает как лигандная ловушка, сдерживающая патологическую сигнализацию Smad2/3, ответственную за неэффективный эритропоэз. Снижение передачи сигналов SMAD приводит к ускоренному созреванию эритроцитов [21]. Наиболее важными нежелательными явлениями, зарегистрированными при применении ЭПО, являются: артериальная гипертензия; церебральные судороги/гипертоническая энцефалопатия; тромбозомболия; дефицит железа; гриппоподобный синдром [22].

Стимуляция гранулоцитопоза

Для стимуляции выработки гранулоцитов в клинической практике используют препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ): филграстим (негликозилированный Г-КСФ), ленограстим (гликозилированный Г-КСФ), а также препараты гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) (саргамостим, молграмостим) и пэгфилграстим (филграстим, соединенный с полиэтиленгликолем) и их аналоги. Однако ГМ-КСФ не рекомендуются использовать для профилактики и лечения фебрильной нейтропении, так как это сопровождается более высокой частотой побочных эффектов [23].

Г-КСФ применяется после алло-ТГСК для профилактики и лечения нейтропении [24–26]. Несколько исследований показали, что Г-КСФ укорачивает

фазу нейтропении по сравнению с контрольной группой, не получавшей лечения. На этом основании Американское общество клинической онкологии рекомендовало использовать Г-КСФ после ТГСК в качестве профилактики [27]. Вместе с тем высказываются противоречивые мнения о влиянии Г-КСФ на выраженность РТПХ. В некоторых исследованиях был обнаружен повышенный риск РТПХ и снижение показателей выживаемости при применении Г-КСФ, тогда как другие авторы подобного эффекта не отмечали. На мышинной модели РТПХ было показано, что Г-КСФ может индуцировать аллореактивность посредством активации Т-клеток и натуральных киллеров, и таким образом усугублять РТПХ после трансплантации костного мозга (КМ) [28–30]. Проведенный метаанализ 7 рандомизированных клинических исследований показал, что профилактическое применение Г-КСФ снижало риск инфекций и время восстановления абсолютного числа нейтрофилов у пациентов после кондиционирования и ТГСК. Тем не менее не было различий между группой, получавшей Г-КСФ, и группой плацебо в отношении смертности, в том числе связанной с инфекционными осложнениями и острой РТПХ II–IV степени, а также эпизодов лихорадки [31].

Таким образом, профилактика нейтропении Г-КСФ продемонстрировала высокую эффективность, однако применение этого колониестимулирующего фактора сопряжено с вероятностью повышения риска развития острой и хронической РТПХ. Этот эффект является особенно значимым у пациентов, которые получают ХТ в качестве кондиционирования перед трансплантацией [32]. В целом ростовые факторы позволяют снизить летальность, связанную с лечением, и улучшить соблюдение терапевтических режимов с точки зрения соблюдения сроков проведения курсового лечения и доз препаратов [33].

В клинической практике следует учитывать, что после курса ХТ на фоне применения Г-КСФ в общем клиническом анализе крови возможно наличие бластных клеток, что может имитировать отсутствие ответа на лечение при остром лейкозе или МДС. Вместе с тем Г-КСФ может оказывать стимулирующее действие на трансформированные клетки, способствуя увеличению продолжительности их жизни, пролиферации и миграции [34].

Стимуляция тромбоцитопоза

До применения в клинической практике агонистов рецепторов тромбопоэтина (ТПО-РА) для пациентов с иммунной тромбоцитопенией использовали ритуксимаб и спленэктомия. Оба варианта были эффективными, однако долгосрочный ответ наблюдался у 2/3 пациентов после спленэктомии и только у 20–30 % после применения ритуксимаба [35]. Кроме того, после спленэктомии отмечался повышенный риск инфекций и тромбозомболии и некоторое повышение частоты инфекций после терапии ритуксимабом [36, 37].

ТПО-РА (ромиплостим и элтромбопаг) представляют собой другой подход к терапии тромбоцитопении, поскольку могут поддерживать количество тромбоцитов длительное время. Ромиплостим и элтромбопаг связываются с рецептором тромбопоэтина (ТПО), вызывая конформационные изменения рецептора ТПО, активацию пути JAK2/STAT5 и, как следствие, усиление пролиферации предшественников мегакариоцитов и увеличение продукции тромбоцитов. Ромиплостим представляет собой пептидное антитело, которое напрямую и конкурентно соединяется с сайтом связывания ТПО, тогда как элтромбопаг — это небольшая молекула, которая связывается с трансмембранным сайтом [38, 39]. Недавний мета-анализ, в который были включены 1126 пациентов с тромбоцитопенией, показал, что ТПО-РА значительно увеличивали содержание тромбоцитов и частоту устойчивого ответа по сравнению с плацебо [40].

Тромбоцитопения после алло-ТГСК является обычным осложнением и часто может увеличить заболеваемость и смертность [41]. Пролонгированная изолированная тромбоцитопения была описана в 5–20 % случаев и определяется как персистирующая тромбоцитопения ($< 20 \times 10^9/\text{л}$), связанная с нормальным числом клеток крови других линий или необходимостью переливания тромбоцитов. Это может быть вызвано антителами, спленомегалией или задержкой продукции, связанной со снижением дифференцировки мегакариоцитов. Тромбоцитопения на 60-й день после алло-ТГСК является независимым фактором неблагоприятного прогноза [42]. Варианты лечения тромбоцитопении после алло-ТГСК неясны и обычно основаны на заместительной терапии тромбоконцентратом. Тем не менее трансфузионная поддержка связана с несколькими побочными эффектами, такими как выработка антител к тромбоцитам (аллоиммунизация), т. е. рефрактерность к трансфузиям тромбоцитов, инфузионные реакции, острые повреждения легких и сердца, а также тяжелым финансовым бременем. Пороговый уровень для профилактического переливания тромбоцитов установлен на границе $10 \times 10^9/\text{л}$. Проспективное рандомизированное исследование триггерного уровня профилактического переливания тромбоцитов $10 \times 10^9/\text{л}$ по сравнению с $30 \times 10^9/\text{л}$ у реципиентов после алло-ТГСК подтвердило, что триггерный уровень менее $10 \times 10^9/\text{л}$ значительно снижает количество переливаний тромбоцитов и стоимость, не увеличивая частоту или тяжесть геморрагических явлений [43].

Два ТПО-РА, ромиплостим и элтромбопаг, при иммунной тромбоцитопенической пурпуре (ИТП) имеют очень высокий потенциал поддерживать количество тромбоцитов при ежедневном или еженедельном введении. Их цель — поддерживать количество тромбоцитов у пациента до тех пор, пока не будет достигнут адекватный уровень и лечение больше не потребуется. ТПО-РА были лицензированы в США для лечения ИТП в 2008 г., и с тех пор их использова-

ние во всем мире постепенно увеличивается; в настоящее время они зарегистрированы более чем в 100 мировых странах. Для стимуляции тромбоцитопоэза при ИТП зарегистрированы препараты ТПО-РА — ромиплостим (Энплейт) и элтромбопаг (Револейд).

Недавно было исследовано использование мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в качестве потенциальной альтернативы ГСК. МСК отличаются от ГСК тем, что их не нужно собирать у первичного донора аллогенных ГСК, а вместо этого их можно собирать у третьего лица. X. Liu et al. представили данные о 20 пациентах, получавших МСК: у 17 наблюдалось восстановление кроветворения, но у 13 развились инфекции, в том числе у 7 — вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), у 3 из которых наблюдалось связанное с ВЭБ посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание [44]. В клиническом рандомизированном исследовании фазы II, включавшем 60 пациентов со стойкой тромбоцитопенией или нейтропенией после ТГСК (53 — аллогенных и 7 — аутологичных), частота ответов составила в лечебной группе 36 % и достоверно не отличалась от данного показателя в контрольной группе — 28 %. Однако по сравнению с группой плацебо, лечение элтромбопагом приводило к более высокой доле пациентов со стойкой тромбоцитопенией после ТГСК, достигших уровня тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$. Частота рецидивов и смертность были одинаковыми в обеих группах [45].

Элтромбопаг, одобренный для лечения рефрактерной идиопатической тромбоцитопенической пурпурой [46, 47] и тромбоцитопении, вторичной по отношению к инфекции гепатита С [48], также использован у пациентов с рефрактерной апластической анемией с многолинейными ответами, поддерживающими прямую стимуляцию выживших ГСК [49]. Элтромбопаг индуцирует дифференцировку клеток $\text{CD}34^+$ в клетки-предшественники мегакариоцитов $\text{CD}41^+$ [50]. Кроме того, этот препарат стимулирует рецептор с-MPL и может улучшать гемопоэз клеток эритроидной, тромбоцитарной и нейтрофильной линий [51]. У больных после алло-ТГСК, получавших элтромбопаг, частота общего ответа превысила 60 %. Во время лечения примерно у 15 % пациентов развились изменения функции печени (повышение трансаминаз более чем в 2,5 раза или уровень билирубина был в 2 раза выше нормы), но ни один больной не прекратил лечение из-за побочных эффектов или непереносимости [52–54]. Ромиплостим одобрен для лечения рефрактерной хронической ИТП. Как ромиплостим, так и элтромбопаг демонстрируют многообещающие эффекты при лечении тромбоцитопении, связанной с МДС [55].

В ряде небольших клинических наблюдений, включавших от 1 до 7 пациентов, клиническая эффективность ромиплостима у больных с тромбоцитопенией после алло-ТГСК достигала 86–100 % [56–59]. M.E. Hartranft et al. показали, что среди 13 из 93 пациентов, получавших ромиплостим после алло-ТГСК,

у 54 % количество тромбоцитов достигло или превысило $50 \times 10^9/\text{л}$ через 14–46 сут после начала применения ромиплостима [60]. Недавнее исследование фазы I безопасности и переносимости ромиплостима, включавшее 20 пациентов с тромбоцитопенией после трансплантации стволовых клеток пуповинной крови, продемонстрировало, что доза 10 мкг/кг является максимально переносимой в этих условиях. У 90 % больных, получавших ромиплостим, было достигнуто восстановление тромбоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$ при медиане 48 дней по сравнению с 75 % контрольной группы при медиане 52 дня ($p = 0,09$) [57].

В связи с обнадеживающими результатами использования этих препаратов при ИТП проводятся их клинические исследования при МДС. Например, при исследовании фазы I/II у больных низкого риска ответ на лечение по мегакариоцитарному росту составил 46–65 % [61, 62].

Однако ТПО-РА могут вызывать специфические нежелательные явления, такие как головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, диарея, повышение уровня трансаминаз и билирубина [63]. Клинически значимые побочные эффекты в обоих работах были редкими. В доклинических исследованиях было установлено, что при использовании ТПО-РА в дозах, превышающих терапевтические, у крыс развиваются катаракта и фиброз КМ. Предполагается, что образование фиброза КМ обусловлено высвобождением стимулированными ТПО-РА мегакариоцитами TGF- β и других цитокинов, способствующих синтезу коллагена фибробластами [64]. Клинические исследования ТПО-РА при тромбоцитопении после алло-ТГСК подтверждают их эффективность и небольшое количество побочных эффектов. Однако необходим дальнейший проспективный анализ для определения предикторов ответа и повышения уровня доказательности [65].

Ранее высказывались опасения по поводу потенциальной пролиферации лейкемических бластов в ответ на экзогенный тромбопоэтин в исследованиях *in vitro*, особенно при МДС высокого риска [66, 67]. Следует отметить, что ни ромиплостим, ни элтромбопаг в настоящее время не одобрены для применения у пациентов с МДС [12].

Перспективные стимуляторы экстренного гемопоэза

Бактериальные дериваты — лиганды патогенраспознающих (Toll-подобных — ТПР и NOD-подобных) рецепторов фагоцитов, характеризуются способностью к быстрой мобилизации нейтрофилов из КМ, индуцируя экстренный миелопоэз. Параллельно увеличивается частота гранулоцитарных предшественников в КМ и ускоряется клеточный цикл для пополнения пула зрелых нейтрофилов. Экстренный миелопоэз необходим для борьбы с инфекцией, восполнения количества иммунных клеток за пределами КМ. В ответ на действие бактериальных дериватов происходит пролиферация ГСК в КМ и селезенке,

формируя общие миелоидные и гранулоцитарно-макрофагальные прогениторные колониеобразующие единицы, которые позже дифференцируются в более зрелые миелоидные популяции [68].

Продукты бактериального происхождения, в частности бактериальный липополисахарид, активируют дифференцировку ГСК в сторону миелоидного ростка, индуцируя продукцию цитокинов и ростовых факторов, которые нацелены не только на ГСК, но и на гемопоэтические ниши [69]. ТПР экспрессируются как на зрелых гемопоэтических клетках, таких как макрофаги и дендритные клетки, так и на ГСК. Лиганды ТПР могут стимулировать пролиферацию ГСК на фоне миелоаблативных режимов, которые часто сопровождаются глубокой лейкопенией [70, 71]. Эта активация гемопоэтических предшественников приводит к увеличению продукции клеток-предшественников, которые дифференцируются в нейтрофилы, способствуя экстренному миелопоэзу [72–74].

Мурамилпептиды — фрагменты пептидогликана клеточной стенки бактерий рассматриваются как средства коррекции иммунных и гематологических расстройств, вызванных ХТ злокачественных новообразований [75]. В экспериментальных условиях было показано, что комбинация мурамилпептидов грамотрицательных бактерий (полимурамил) корригирует нарушения гемопоэза и клеточного состава селезенки, вызванные циклофосфамидом (ЦФ), у мышей с привитой опухолью. Инъекции ЦФ мышам приводили к резкому снижению количества лейкоцитов преимущественно за счет нейтрофилов. После введения полимурамила (860 нг/мышь) было отмечено быстрое и выраженное увеличение относительного числа палочкоядерных нейтрофилов, превышающее эффект Г-КСФ. Полимурамил индуцировал выработку колониестимулирующих факторов, увеличивал число моноцитов и палочкоядерных нейтрофилов в крови здоровых добровольцев посредством стимуляции цитозольных рецепторов NOD1 и NOD2 [76]. Таким образом, иммуностимулирующие препараты бактериального происхождения могут рассматриваться как активаторы кроветворения [77].

В качестве стимуляторов кроветворения определенный интерес представляют сульфатированные полисахариды (фукоиданы, хондроитин сульфат, фукозилированный хондроитин), обладающие гемостимулирующей активностью, противовоспалительным, иммуномодулирующим и антикоагулянтным действиями [78, 79]. Фукоиданы подобно препаратам бактериального происхождения, очевидно, опосредуют свое стимулирующее действие на гемопоэз через активацию ТПР [80]. На модели угнетения гемопоэза ЦФ неоднократно была продемонстрирована гемостимулирующая активность сульфатированных поли(олиго)сахаридов [78, 81, 82]. В частности, было показано, что фукоиданы и хондроитин сульфат стимулируют экстренный гемопоэз у мышей на фоне панцитопении, индуцированной ЦФ, воздействуя на все

гемопозитические линии [83]. В отличие от препаратов бактериального происхождения сульфатированные поли(олиго)сахариды не обладают реактогенностью.

Кроме того, установлено, что при пероральном введении фукоиданы способствуют нормализации кишечной микробиоты. Как известно, противинфекционная терапия может вызывать дисбактериоз, в то время как кишечный состав и разнообразие кишечной микробиоты жизненно важны для нормального кроветворения [84]. Установлено, что комменсальная микробиота обеспечивает непрерывную передачу воспалительных сигналов низкого уровня, положительно влияя на функцию ГСК, стимулируя выработку цитокинов негемопозитическими клетками [85]. Было показано, что при ТГСК наличие специфических микробных сигналов важно для приживания ГСК [86], а присутствие специфических видов микробиоты после ТГСК, по некоторым данным, коррелирует со снижением смертности от РТПХ [87]. Эти результаты иллюстрируют значение микробиома для восстановления кроветворения после ТГСК. Применение фукоиданов способствовало сбалансированному составу кишечной микробиоты, а также значительно снижало антигенную нагрузку и воспалительную реакцию за счет снижения уровня липополисахарид-связывающего белка в сыворотке [88]. Эти результаты показывают, что фукоидан можно использовать в качестве модулятора микробиоты кишечника при алло-ТГСК. Способность сульфатированных поли(олиго)сахаридов стимулировать кроветворение расширяет спектр их биологической актив-

ности и позволяет рассматривать их как стимуляторы кроветворения для лечения и профилактики нарушений иммунного статуса и кроветворения, вызванных иммунодепрессантами и ХТ, при лечении и профилактике РТПХ [89–91].

Заключение

Препараты бактериального происхождения и сульфатированные поли(олиго)сахариды могут использоваться для ускорения восстановления кроветворения в комбинации с известными стимуляторами кроветворения. Возможно, что эритропоэзстимулирующий эффект фукоиданов может быть реализован при терапии анемии в условиях высокой концентрации ЭПО, что может наблюдаться при МДС. Результаты применения ЭСП и Г-КСФ могут быть улучшены гипотетической комбинацией этих препаратов с мурамилопептидами, хондроитином сульфатом и фукоиданом. Гранулоцитостимулирующий эффект хондроитина сульфата и фукозилированного хондроитина может быть использован для мобилизации CD34⁺-клеток при ауто-ТГСК. Вероятна перспектива применения фукоиданов совместно с антиангиогенными препаратами (талидомид, леналидомид) при множественной миеломе и в сочетании с ТПО-РА при терапии ИТП.

Таким образом, препараты, обладающие полифункциональной активностью (от стимуляции кроветворения до противоопухолевого действия), могут найти свою нишу в терапии целого ряда заболеваний, что требует проведения доклинических и клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Passweg J.R., Baldomero H., Bader P., Bonini C., Cesaro S., Dreger P., Duarte R.F., Dufour C., Kuball J., Farge-Bancel D., Gennery A., Kröger N., Lanza F., Nagler A., Sureda A., Mohty M. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: More than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(6):786–92. doi: 10.1038/bmt.2016.20.
2. Lee K.H., Lee J.H., Choi S.J. Failure of trilineage blood cell reconstitution after initial neutrophil engraftment in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation—frequency and outcomes. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33(7):729–34. doi: 10.1038/sj.bmt.1704428.
3. Lin Y., Hu X., Cheng H. Graft-versus-host disease causes broad suppression of hematopoietic primitive cells and blocks megakaryocyte differentiation in a murine model. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(9):1290–300. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.05.009.
4. Kuzmina Z., Eder S., Bohm A. Significantly worse survival of patients with NIH-defined chronic graft-versus-host disease and thrombocytopenia or progressive onset type: Results of a prospective study. *Leukemia.* 2011;26(4):746–56. doi: 10.1038/leu.2011.257.
5. Müskens K.F., Lindemans C.A., Belderbos M.E. Hematopoietic Dysfunction during Graft-Versus-Host Disease: A Self-Destructive Process? *Cells.* 2021;10(8):2051. doi: 10.3390/cells10082051.
6. Ferrara J.L., Levine J.E., Reddy P., Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet.* 2009;373(9674):1550–61. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60237-3.
7. Danziger-Isakov L., Baillie M.G. Hematologic complications of anti-CMV therapy in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant.* 2009;23(3):295–304. doi: 10.1111/j.1399-0012.2008.00942.x.
8. Andersohn F., Konzen C., Garbe E. Systematic review: Agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med.* 2007;146(9):657–65. doi: 10.7326/0003-4819-146-9-200705010-00009.
9. Rizzo J.D., Somerfield M.R., Hagerty K.L., Seidenfeld J., Bohlius J., Bennett C.L., Cella D.F., Djulbegovic B., Goode M.J., Jakubowski A.A., Rarick M.U., Regan D.H., Lichtin A.E. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/ American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Blood.* 2008;111(1):25–41. doi: 10.1182/blood-2007-08-109488.

10. Bokemeyer C., Aapro M.S., Courdi A., Foubert J., Link H., Osterborg A., Repetto L., Soubeyran P. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Taskforce for the Elderly. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer*. 2007;43(2):258–70. doi: 10.1016/j.ejca.2006.10.014.
11. Ivanov V., Faucher C., Mohty M., Bilger K., Ladaïque P., Sainty D., Arnoulet C., Chabannon C., Vey N., Camerlo J., Bouabdallah R., Maraninchi D., Bardou V.J., Blaise D. Decreased RBCTs after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation: predictive value of prior Hb level. *Transfusion*. 2004;44(4):501–8. doi: 10.1111/j.1537-2995.2004.03317.x.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Myelodysplastic Syndromes Version 3.2022 – January 13, 2022. [Electronic resource]: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1446> (appeal date 02.07.2022).
13. Beguin Y., Baron F., Fillet G. Influence of marrow erythropoietic activity on serum erythropoietin levels after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 1998;83(12):1076–81. doi: 10.3324/haemat.1998.83.12.1076.
14. Pene R., Appelbaum F.R., Fisher L., Lilleby K., Nemunaitis J., Storb R., Buckner C.D. Use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and erythropoietin in combination after autologous marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1993;11(3):219–22. PMID: 8467286.
15. Vannucchi A.M., Bosi A., Ieri A., Guidi S., Saccardi R., Lombardini L., Linari S., Laszlo D., Longo G., Rossi-Ferrini P. Combination therapy with G-CSF and erythropoietin after autologous bone marrow transplantation for lymphoid malignancies: A randomized trial. *Bone Marrow Transplant*. 1996;17(4):527–31. PMID: 8722349.
16. Baron F., Frere P., Fillet G., Beguin Y. Recombinant human erythropoietin therapy is very effective after an autologous peripheral blood stem cell transplant when started soon after engraftment. *Clin Cancer Res*. 2003;9(15):5566–72. PMID: 14654537.
17. Beguin Y., Maertens J., De Prieck B., Schots R., Seidel L., Bonnet C., Hafraoui K., Willems E., Vanstraelen G., Servais S., Jaspers A., Fillet G., Baron F. Darbepoetin-alfa and intravenous iron administration after autologous hematopoietic stem cell transplantation: A prospective multicenter randomized trial. *Am J Hematol*. 2013;88(12):990–6. doi: 10.1002/ajh.23552.
18. Bohlius J., Schmidlin K., Brillant C., Schwarzer G., Trelle S., Seidenfeld J., Zwahlen M., Clarke M., Weingart O., Kluge S., Piper M., Rades D., Steensma D.P., Djulbegovic B., Fey M.F., Ray-Coquard I., Machtay M., Moebus V., Thomas G., Untch M., Schumacher M., Egger M., Engert A. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9674):1532–42. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60502-x.
19. Bennett C.L., Silver S.M., Djulbegovic B., Samaras A.T., Blau C.A., Gleason K.J., Barnato S.E., Elverman K.M., Courtney D.M., McKoy J.M., Edwards B.J., Tighe C.C., Raisch D.W., Yarnold P.R., Dorr D.A., Kuzel T.M., Tallman M.S., Trifilio S.M., West D.P., Lai S.Y., Henke M. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA*. 2008;299(8):914–24. doi: 10.1001/jama.299.8.914.
20. Demetri G.D., Kris M., Wade J., Degos L., Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: Results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. *J Clin Oncol*. 1998;16(10):3412–25. doi: 10.1200/jco.1998.16.10.3412.
21. Taher A.T., Musallam K.M., Cappellini M.D. β -Thalassemias. *N Engl J Med*. 2021;384(8):727–43. doi:10.1056/NEJMr2021838.
22. Singbart G. Adverse events of erythropoietin in long-term and in acute/short-term treatment. *Clin Investig*. 1994;72(6 Suppl):S36–43. PMID: 7950171.
23. Снеговой А.В., Когония Л.М., Кононенко И.Б., Копп М.В., Королева И.А., Ларионова В.Б. Практические рекомендации по назначению колониестимулирующих факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении у онкологических больных. Злокачественные опухоли. 2015;4(5):342–9. doi: 10.18027/2224-5057-2015-4s-342-349. [Snegovoy A.V., Kogoniya L.M., Kononenko I.B., Kopp M.V., Koroleva I.A., Larionova V.B. Practical recommendations for the appointment of colony-stimulating factors to prevent the development of febrile neutropenia in cancer patients. *Zlokachestvennyye opukholy* = Malignant tumors. 2015;4(5):342–9. (In Russ.)].
24. Ernst P., Bacigalupo A., Ringden O., Ruutu T., Kolb H.J., Lawrinson S., Skacel T. A phase 3, randomized, placebo-controlled trial of filgrastim in patients with haematological malignancies undergoing matched-related allogeneic bone marrow transplantation. *Arch Drug Inf*. 2008;1(3):89–96. doi: 10.1111/j.1753-5174.2008.00013.x.
25. Bishop M.R., Tarantolo S.R., Geller R.B., Lynch J.C., Bierman P.J., Pavletic Z.S., Vose J.M., Kruse S., Dix S.P., Morris M.E., Armitage J.O., Kessler A. A randomized, double-blind trial of filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) versus placebo following allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood*. 2000;96(1):80–5. doi: 10.1182/blood.v96.1.80.013k35_80_85.
26. Ringden O.T., Le Blanc K., Remberger M. Granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in allografts: Uses, misuses, misconceptions, and future applications. *Exp Hematol*. 2005;33(5):505–12. doi: 10.1016/j.exphem.2005.01.009.
27. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology *J Clin Oncol*. 1996;14(4):1957–60. doi: 10.1200/jco.1996.14.6.1957.
28. Khoury H.J., Loberiza F.R. Jr., Ringden O., Barrett A.J., Bolwell B.J., Cahn J.Y., Champlin R.E., Gale R.P., Hale G.A., Urbano-Ispizua A., Martino R., McCarthy P.L., Tiberghien P., Verdonck L.F., Horowitz M.M. Impact of posttransplantation G-CSF on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2006;107(4):1712–6. doi: 10.1182/blood-2005-07-2661.
29. Ringden O., Labopin M., Gorin N.C. Treatment with granulocyte colony-stimulating factor after allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia increases the risk of graft-versus-host disease and death: A study from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation *J Clin Oncol*. 2004;22(3):416–23. doi: 10.1200/jco.2004.06.102.
30. Morris E.S., MacDonald K.P., Kuns R.D., Morris H.M., Banovic T., Don A.L., Rowe V., Wilson Y.A., Raffelt N.C., Engwerda C.R., Burman A.C., Markey K.A., Godfrey D.I., Smyth M.J., Hill G.R. Induction of natural killer T cell-dependent alloreactivity by administration of granulocyte colony-stimulating factor after bone marrow transplantation *Nat Med*. 2009;15(4):436–41. doi: 10.1038/nm.1948.
31. Kim S., Baek J., Min H. Effects of prophylactic hematopoietic colony stimulating factors on stem cell transplantations: meta-analysis. *Arch Pharm Res*. 2012;35(11):2013–20. doi: 10.1007/s12272-012-1119-2.
32. Ringden O., Hassan Z., Karlsson H., Olsson R., Omazic B., Mattsson J., Remberger M. Granulocyte colony-stimulating factor induced acute and chronic graft-versus-host disease. *Transplantation*. 2010;90(9):1022–9. doi: 10.1097/TP.0b013e3181f585c7.
33. Büchner T. Hematopoietic growth factors in cancer treatment. *Stem Cells*. 1994;12(3):241–52. doi: 10.1002/stem.5530120301.
34. Karagiannis I., Salataj E., Said Abu Egal E., Beswick E.J. G-CSF in tumors: aggressiveness, tumor microenvironment and immune cell regulation. *Cytokine*. 2021;142:155479. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155479.

35. Rodeghiero F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP. *Br J Haematol*. 2018;181(2):183–95. doi: 10.1111/bjh.15090.
36. Ghanima W., Godeau B., Cines D.B., Bussel J.B. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood*. 2012;120(5):960–9. doi: 10.1182/blood-2011-12-309153.
37. Will B., Kawahara M., Luciano J.P., Bruns I., Parekh S., Erickson-Miller C.L., Aivado M.A., Verma A., Steidl U. Effect of the nonpeptide thrombopoietin receptor agonist Eltrombopag on bone marrow cells from patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2009;114(18):3899–908. doi: 10.1182/blood-2009-04-219493.
38. Di Buduo C.A., Currao M., Pecci A., Kaplan D.L., Balduini C.L., Balduini A. Revealing eltrombopag's promotion of human megakaryopoiesis through AKT/ERK-dependent pathway activation. *Haematologica*. 2016;101(12):1479–88. doi: 10.3324/haematol.2016.146746.
39. Bussel J.B., Buchanan G.R., Nugent D.J. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;118(1):28–36. doi: 10.1182/blood-2010-10-313908.
40. Wang L., Gao Z., Chen X.P., Zhang H.Y., Yang N., Wang F.Y., Guan L.X., Gu Z.Y., Zhao S.S., Luo L., Wei H.P., Gao C.J. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:39003. doi: 10.1038/srep39003.
41. Kuzmina Z., Eder S., Böhm A., Pernicka E., Vormittag L., Kalhs P., Petkov V., Stary G., Nepp J., Knobler R., Just U., Krenn K., Worel N., Greinix H.T. Significantly worse survival of patients with NIH-defined chronic graft-versus-host disease and thrombocytopenia or progressive onset type: Results of a prospective study. *Leukemia*. 2012;26(4):746–56. doi: 10.1038/leu.2011.257.
42. Kim D.H., Sohn S.K., Baek J.H., Kim J.G., Lee N.Y., Won D.I., Suh J.S., Lee K.B. Clinical significance of platelet count at day +60 after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *J Korean Med Sci*. 2006;21(1):46–51. doi: 10.3346/jkms.2006.21.1.46.
43. Diedrich B., Remberger M., Shanwell A., Svahn B.M., Ringdén O. A prospective randomized trial of a prophylactic platelet transfusion trigger of 10×10^9 per L versus 30×10^9 per L in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant recipients. *Transplantation*. 2005;45(7):1064–72. doi: 10.1111/j.1537-2995.2005.04157.x.
44. Liu X., Wu M., Peng Y., Chen X., Sun J., Huang F., Fan Z., Zhou H., Wu X., Yu G., Zhang X., Li Y., Xiao Y., Song C., Xiang A.P., Liu Q. Improvement in poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation upon administration of mesenchymal stem cells from third-party donors: A pilot prospective study. *Cell Transplant*. 2014;23(9):1087–98. doi: 10.3727/096368912X661319.
45. Ahmed S., Bashir Q., Bassett R., Poon M.C., Valdez B., Konoplev S., Alousi A.M., Andersson B.S., Ciurea S., Hosing C., Jones R., Kebriaei P., Khouri I., Kim S., Nieto Y., Olson A., Oran B., Parmar S., Qazilbash M.H., Rezvani K., Shah N., Shpall E.J., Champlin R., Popat U. Eltrombopag for Post-Transplantation Thrombocytopenia: Results of Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(5):430.e1–430.e7. doi: 10.1016/j.jct.2021.02.004.
46. Kim T.O., Despotovic J., Lambert M.P. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2018;2(4):454–61. doi: 10.1182/bloodadvances.2017010660.
47. Gonzalez-Porras J.R., Bastida J.M. Eltrombopag in immune thrombocytopenia: Efficacy review and update on drug safety. *Ther Adv Drug Saf*. 2018;9(6):263–85. doi: 10.1177/2042098618769587.
48. McHutchison J.G., Dusheiko G., Shiffman M.L., Rodriguez-Torres M., Sigal S., Bourliere M., Berg T., Gordon S.C., Campbell F.M., Theodore D., Blackman N., Jenkins J., Afdhal N.H. TPL102357 Study Group. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2227–36. doi: 10.1056/NEJMoa073255.
49. Marsh J.C.W., Mufti G.J. Eltrombopag: A stem cell cookie? *Blood*. 2014;123(12):1774–5. doi: 10.1182/blood-2014-02-553404.
50. Erickson-Miller C.L., Delorme E., Tian S.S., Hopson C.B., Landis A.J., Valoret E.I., Sellers T.S., Rosen J., Miller S.G., Luengo J.I., Duffy K.J., Jenkins J.M. Preclinical Activity of Eltrombopag (SB-497115), an Oral, Nonpeptide Thrombopoietin Receptor Agonist. *Stem Cells*. 2009;27(2):424–30. doi: 10.1634/stemcells.2008-0366.
51. Alvarado L.J., Huntsman H.D., Cheng H., Townsley D.M., Winkler T., Feng X., Dunbar C.E., Young N.S., Larochelle A. Eltrombopag maintains human hematopoietic stem and progenitor cells under inflammatory conditions mediated by IFN γ . *Blood*. 2019;133(19):2043–55. doi: 10.1182/blood-2018-11-884486.
52. Yaman Y., Elli M., Şahin Ş., Özdilli K., Bilgen H., Bayram N., Nepesov S., Anak S. Eltrombopag for treatment of thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children: Single-centre experience. *Pediatr Transplant*. 2021;25(5):e13962. doi: 10.1111/petr.13962.
53. Fu H., Zhang X., Han T., Mo X., Wang Y., Chen H., Han W., Wang J., Wang F., Yan C., Zhang Y., Sun Y., Liu K., Huang X., Xu L. Eltrombopag is an effective and safe therapy for refractory thrombocytopenia after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(8):1310–8. doi: 10.1038/s41409-019-0435-2.
54. Bento L., Bastida J.M., García-Cadenas I., García-Torres E., Rivera D., Bosch-Vilaseca A., De Miguel C., Martínez-Muñoz M.E., Fernández-Avilés F., Roldán E., China A., Yáñez L., Zudaire T., Vaz C.P., Espigado I., López J., Valcárcel D., Duarte R., Cabrera R., Herrera C., González-Porras J.R., Gutiérrez A., Solano C., Sampol A. Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH). Thrombopoietin Receptor Agonists for Severe Thrombocytopenia after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Experience of the Spanish Group of Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(9):1825–31. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.05.023.
55. Mittelman M., Platzbecker U., Afanasyev B., Grosicki S., Wong R.S.M., Anagnostopoulos A., Brenner B., Denzlinger C., Rossi G., Nagler A., Garcia-Delgado R., Portella M.S.O., Zhu Z., Selleslag D. Eltrombopag for advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia and severe thrombocytopenia (ASPIRE): A randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2018;5(1):e34–e43. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30228-4.
56. Christakopoulos G.E., DeFor T.E., Hage S., Wagner J.E., Linden M.A., Brunstein C., Bejanyan N., Verneris M.R., Smith A.R. Phase I dose-finding, safety and tolerability trial of Romiplostim to Improve Platelet Recovery after UCB Transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(6):497.e1–497.e6. doi: 10.1016/j.jct.2021.02.033.
57. Calmettes C., Vigouroux S., Tabrizi R., Milpied N. Romiplostim (AMG531, Nplate) for secondary failure of platelet recovery after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(12):1587–9. doi: 10.1038/bmt.2011.179.
58. Battipaglia G., Ruggeri A., Brissot E., Mamez A.C., Malard F., Belhocine R., Vekhoff A., Giannotti F., Ledraa T., Labopin M., Rubio M.T., Mohty M. Safety and feasibility of romiplostim treatment for patients with persistent thrombocytopenia after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(12):1574–7. doi: 10.1038/bmt.2015.182.
59. Maximova N., Zanon D., Rovere F., Maestro A., Schillani G., Paparazzo R. Romiplostim for secondary thrombocytopenia following allogeneic stem cell transplantation in children. *Int J Hematol*. 2015;102(5):626–32. doi: 10.1007/s12185-015-1821-1.
60. Hartranft M.E., Clemmons A.B., Deremer D.L., Kota V. Evaluation of romiplostim for the treatment of secondary failure of platelet recovery

- among allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients. *J Oncol Pharm Pract.* 2017;23(1):10–7. doi: 10.1177/1078155215612240.
61. Kantarjian H., Fenaux P., Sekeres M.A., Becker P.S., Boruchov A., Bowen D., Hellstrom-Lindberg E., Larson R.A., Lyons R.M., Muus P., Shammo J., Siegel R., Hu K., Franklin J., Berger D.P. Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):437–44. doi: 10.1200/jco.2009.24.
62. Sekeres M.A., Kantarjian H., Fenaux P., Becker P., Boruchov A., Guerci-Bresler A., Hu K., Franklin J., Wang Y.M., Berger D. Subcutaneous or intravenous administration of romiplostim in thrombocytopenic patients with lower risk myelodysplastic syndromes. *Cancer.* 2011;117(5):992–1000. doi: 10.1002/cncr.25545.
63. Grainger J.D., Locatelli F., Chotsampancharoen T. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;386(10004):1649–58. doi: 10.1016/s0140-6736(15)61107-2.
64. Cuker A., Chiang E.Y., Cines D.B. Safety of the thrombopoiesis-stimulating agents for the treatment of immune thrombocytopenia. *Curr Drug Saf.* 2010;5(2):171–81. doi: 10.2174/157488610790936196.
65. Bento L., Canaro M., Bastida J.M., Sampol A. Thrombocytopenia and Therapeutic Strategies after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Clin Med.* 2022;11(5):1364. doi: 10.3390/jcm11051364.
66. Luo S.S., Ogata K., Yokose N., Kato T., Dan K. Effect of thrombopoietin on proliferation of blasts from patients with myelodysplastic syndromes. *Stem Cells.* 2000;18(2):112–9. doi: 10.1634/stemcells.18-2-112.
67. Hashimoto S., Toba K., Fuse I. Thrombopoietin activates the growth of megakaryoblasts in patients with chronic myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndrome. *Eur J Haematol.* 2000;64(4):225–30. doi: 10.1034/j.1600-0609.2000.90001.x.
68. O'Driscoll D.N. Emergency myelopoiesis in critical illness: lessons from the COVID-19 pandemic. *Ir J Med Sci.* 2022;16:1–2. doi: 10.1007/s11845-022-03068-w.
69. Mitroulis I., Kalafati L., Hajishengallis G., Chavakis T. Myelopoiesis in the Context of Innate Immunity. *J Innate Immun.* 2018;10(5–6):365–72. doi: 10.1159/000489406.
70. Trumpp A., Essers M., Wilson A. Awakening dormant haematopoietic stem cells. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(3):201–9. doi: 10.1038/nri2726.
71. Kuderer N.M., Dale D.C., Crawford J., Cosler L.E., Lyman G.H. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer.* 2006;106(10):2258–66. doi: 10.1002/cncr.21847.
72. Héroult A., Binnewies M., Leong S., Calero-Nieto F.J., Zhang S.Y., Kang Y.A., Wang X., Pietras E.M., Chu S.H., Barry-Holton K., Armstrong S., Göttgens B., Passequé E. Myeloid progenitor cluster formation drives emergency and leukaemic myelopoiesis. *Nature.* 2017;544(7648):53–8. doi: 10.1038/nature21693.
73. Nagai Y., Garrett K.P., Ohta S., Bahrun U., Kouro T., Akira S., Takatsu K., Kincade P.W. Toll-like receptors on hematopoietic progenitor cells stimulate innate immune system replenishment. *Immunity.* 2006;24(6):801–12. doi: 10.1016/j.immuni.2006.04.008.
74. Boettcher S., Ziegler P., Schmid M.A., Takizawa H., van Rooijen N., Kopf M., Heikenwalder M., Manz M.G. Cutting Edge: LPS-Induced Emergency Myelopoiesis Depends on TLR4-Expressing Nonhematopoietic Cells. *J Immunol.* 2012;188(12):5824–8. doi: 10.4049/jimmunol.1103253.
75. Калюжин О.В. Мурамилпептиды в эксперименте и клинике. Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. 1998;1:104–8. [Kalyuzhin O.V. Muramylpeptides in experiment and clinic. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii i immunobiologii* = Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology. 1998;1:104–8. (In Russ.)].
76. Львов В.Л., Пинегин Б.В., Хаитов Р.М., Пашенков М.В. Применение композиции, состоящей из низкомолекулярных фрагментов пептидогликана грамотрицательных бактерий, для лечения и профилактики заболеваний человека. Патент РФ. RU2441906C2, 2012. [Lvov V.L., Pinegin B.V., Khaitov R.M., Pashchenkov M.V. The use of a composition consisting of low molecular weight fragments of peptidoglycan of gram-negative bacteria for the treatment and prevention of human diseases. RF patent. RU2441906C2, 2012. (In Russ.)].
77. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г., Ярилина Л.Г., Кожина Е.В. Мурамилпептиды: механизмы действия, клиническая эффективность и перспективы применения в медицине. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(1):31–7. doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-31-37. [Markova T.P., Chuvirov D.G., Yarina L.G., Kozhinova E.V. Muramylpeptides: mechanisms of action, clinical efficacy and prospects for use in medicine. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye* = Russian medical journal. Medical review. 2020;4(1):31–7. (In Russ.)].
78. Ustyuzhanina N.E., Anisimova N.Y., Bilan M.I., Donenko F.V., Morozovich G.E., Yashunskiy D.V., Usov A.I., Siminyan N.G., Kirgisov K.I., Varfolomeeva S.R., Kiselevskiy M.V., Nifantiev N.E. Chondroitin Sulfate and Fucosylated Chondroitin Sulfate as Stimulators of Hematopoiesis in Cyclophosphamide-Induced Mice. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(11):1074. doi: 10.3390/ph14111074.
79. Киселевский М.В., Анисимова Н.Ю., Ситдикова С.М., Доненко Ф.В., Львов В.Л., Калюжин О.В., Нуртазина А.Ю., Караулов А.В. Комбинация мурамилпептидов грамотрицательных бактерий корригирует нарушения гемопоэза и клеточного состава селезенки, вызванные циклофосфамидом, у мышей с меланомой В16. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020;170(12):772–7. doi: 10.47056/0365-9615-2020-170-12-772-777. [Kiselevsky M.V., Anisimova N.Yu., Sitdikova S.M., Donenko F.V., Lvov V.L., Kalyuzhin O.V., Nurtazina A.Yu., Karaulov A.V. A combination of muramyl peptides from gram-negative bacteria corrects cyclophosphamide-induced hematopoiesis and splenic cell composition disorders in mice with B16 melanoma. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2020;170(12):772–7. (In Russ.)].
80. Hsu H.Y., Lin T.Y., Lu M.K., Leng P.J., Tsao S.M., Wu Y.C. Fucoidan induces Toll-like receptor 4-regulated reactive oxygen species and promotes endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in lung cancer. *Sci Rep.* 2017;7:44990. doi: 10.1038/srep44990.
81. Frenette P.S., Weiss L. Sulfated glycans induce rapid hematopoietic progenitor cell mobilization: Evidence for selectin-dependent and independent mechanisms. *Blood.* 2000;96(7):2460–8. doi: 10.1182/blood.v96.7.2460.h8002460_2460_2468.
82. Kubonishi S., Kikuchi T., Yamaguchi S., Tamamura H., Fujii N., Watanabe T., Arenzana-Seisdedos F., Ikeda K., Matsui T., Tanimoto M., Katayama Y. Rapid hematopoietic progenitor mobilization by sulfated colominic acid. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;355(4):970–5. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.02.069.
83. Anisimova N.Y., Ustyuzhanina N.E., Bilan M.I., Donenko F.V., Ushakova N.A., Usov A.I., Kiselevskiy M.V., Nifantiev N.E. Influence of modified fucoidan and related sulfated oligosaccharides on hematopoiesis in cyclophosphamide-induced mice. *Mar Drugs.* 2018;16(9):333. doi: 10.3390/md16090333.
84. Yan H., Baldrige M.T., King K.Y. Hematopoiesis and the bacterial microbiome. *Blood.* 2018;132(6):559–64. doi: 10.1182/blood-2018-02-832519.
85. Iwamura C., Bouladoux N., Belkaid Y., Sher A., Jankovic D. Sensing of the microbiota by NOD1 in mesenchymal stromal cells regulates murine hematopoiesis. *Blood.* 2017;129(2):171–6. doi: 10.1182/blood-2016-06-723742.
86. Staffas A., Burgos da Silva M., Slingerland A.E., Lazrak A., Bare C.J., Holman C.D., Docampo M.D., Shono Y., Durham B., Pickard A.J., Cross J.R., Stein-Thoeringer C., Velardi E., Tsai J.J., Jahn L., Jay H.,

- Lieberman S., Smith O.M., Pamer E.G., Peled J.U., Cohen D.E., Jenq R.R., van den Brink M.R.M. Nutritional support from the intestinal microbiota improves hematopoietic reconstitution after bone marrow transplantation in mice. *Cell Host Microbe*. 2018;23(4):447–57.e4. doi: 10.1016/j.chom.2018.03.002.
87. Peled J.U., Devlin S.M., Staffas A., Lumish M., Khanin R., Littmann E.R., Ling L., Kosuri S., Maloy M., Slingerland J.B., Ahr K.F., Porosnicu Rodriguez K.A., Shono Y., Slingerland A.E., Docampo M.D., Sung A.D., Weber D., Alousi A.M., Gyurkocza B., Ponce D.M., Barker J.N., Perales M.A., Giralto S.A., Taur Y., Pamer E.G., Jenq R.R., van den Brink M.R.M. Intestinal microbiota and relapse after hematopoietic-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2017;35(15):1650–9. doi: 10.1200/JCO.2016.70.3348.
88. Shang Q., Shan X., Cai C. Dietary fucoidan modulates the gut microbiota in mice by increasing the abundance of *Lactobacillus* and *Ruminococcaceae*. *Food Funct*. 2016;7(7):3224–32. doi: 10.1039/c6fo00309e7.
89. Cumashi A., Ushakova N.A., Preobrazhenskaya M.E., D'Incecco A., Piccoli A., Totani L., Tinari N., Morozovich G.E., Berman A.E., Bilan M.I., Usov A.I., Ustyuzhanina N.E., Grachev A.A., Sanderson C.J., Kelly M., Rabinovich G.A., Iacobelli S., Nifantiev N.E. Consorzio Interuniversitario Nazionale per la Bio-Oncologia, Italy. Comparative study of the anti-inflammatory, anticoagulant, antiangiogenic, and antiadhesive activities of nine different fucoidans from brown seaweeds. *Glycobiology*. 2007;17(5):541–52. doi: 10.1093/glycob/cwm014.
90. Pomin V.H. Holothurian fucosylated chondroitin sulfates. *Mar Drugs*. 2014;12(1):232–54. doi: 10.3390/md12010232.
91. Ustyuzhanina N.E., Ushakova N.A., Zyuzina K.A., Bilan M.I., Elizarova A.L., Somonova O.V., Madzhuga A.V., Krylov V.B., Preobrazhenskaya M.E., Usov A.I., Kiselevskiy M.V., Nifantiev N.E. Influence of fucoidans on hemostatic system. *Mar Drugs*. 2013;11(7):2444–58. doi: 10.3390/md11072444.

Статья поступила в редакцию: 01.08.2022. Принята в печать: 17.10.2022.

Article was received by the editorial staff: 01.08.2022. Accepted for publication: 17.10.2022.

Качество жизни пациентов с ретинобластомой и методы их поддержки и реабилитации

А.В. Котельникова, А.В. Тарасенко, А.А. Яровой

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

Контактные данные: Анастасия Викторовна Котельникова nastzue@gmail.com

Обзорная статья посвящена оценке качества жизни пациентов с ретинобластомой (РБ), в частности детей, перенесших энуклеацию глазного яблока. Рассмотрены основные методы косметической реабилитации и психологической поддержки больных РБ. Проведенный анализ литературы позволяет утверждать, что стоит уделять внимание не только физическому, но и эмоциональному благополучию пациентов с РБ, и разрабатывать специализированные реабилитационные мероприятия.

Ключевые слова: ретинобластома, реабилитация, дети, энуклеация у детей, реабилитация детей после энуклеации

Для цитирования: Котельникова А.В., Тарасенко А.В., Яровой А.А. Качество жизни пациентов с ретинобластомой и методы их поддержки и реабилитации. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(4):75–80.

Информация об авторах

А.В. Котельникова: врач-аспирант НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: nastzue@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7816-5559>, SPIN-код: 1077-4405

А.В. Тарасенко: врач-ординатор НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: alicetaras@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7332-3183>, SPIN-код: 3148-9963

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.В. Котельникова: разработка концепции и дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, научное редактирование статьи

А.В. Тарасенко: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи

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

Quality of life of patients with retinoblastoma and methods of their support and rehabilitation

A. V. Kotelnikova, A. V. Tarasenko, 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

The review article is devoted to evaluation of the quality of life of patients with retinoblastoma (RB), in particular children following enucleation of the eyeball. The main methods of cosmetic rehabilitation and psychological support of patients with RB are considered. The analysis of the literature suggests that it is important to pay attention not only to the physical condition, but also to the emotional well-being of patients with RB, and to develop specialized rehabilitation measures.

Key words: retinoblastoma, rehabilitation, children, enucleation in children, rehabilitation of children after enucleation

For citation: Kotelnikova A.V., Tarasenko A.V., Yarovoy A.A. Quality of life of patients with retinoblastoma and methods of their support and rehabilitation. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(4):75–80.

Information about the authors

A.V. Kotelnikova: Postgraduate Student Department of Ocular Oncology and Radiology of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: nastzue@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7816-5559>, SPIN-code: 1077-4405

A.V. Tarasenko: Resident Department Ocular Oncology and Radiology of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: alicetaras@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7332-3183>, SPIN-code: 3148-9963

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.V. Kotelnikova: concept development and article design, review of publications on the topic of the article, scientific edition of the article

A.V. Tarasenko: review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article

A.A. Yarovoy: concept development and article design, scientific edition of the article

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

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

Введение

Ретинобластома (РБ) — злокачественная опухоль сетчатой оболочки глаза. Заболеваемость РБ составляет 1 случай на 14 000–18 000 живых новорожденных во всем мире, что соответствует примерно 9000 новых случаев каждый год [1–3]. Несмотря на то, что это довольно редкая патология, это самая частая злокачественная опухоль глаза у детей до 3 лет [4]. С развитием медицины в странах с высоким уровнем дохода летального исхода удастся избежать практически в 100 % случаев [5], при этом в 99 % наблюдений удастся сохранить хотя бы один глаз. Это позволяет уделять больше внимания не только таким основополагающим проблемам, как сохранение глаза и зрительных функций, но и заниматься вопросами по улучшению качества жизни пациентов [4]. Особого внимания в этой связи заслуживают пациенты с РБ, перенесшие энуклеацию. Потеря глаза может стать сильным эмоциональным потрясением как для них самих, так и для их семей. Эти дети, как правило, сталкиваются и с психологическими проблемами, и с трудностями в социальных взаимоотношениях и определения себя в обществе. Несмотря на то, что наличие онкологического заболевания является действительно сильным эмоциональным фактором в жизни пациентов с РБ и их семей, в российской литературе не опубликовано работ, посвященных влиянию РБ на их психологическое состояние. Помимо этого, не отражены вопросы психологической подготовки детей с РБ к удалению глаза и их поддержки в раннем и позднем послеоперационных периодах.

Эволюция методов лечения ретинобластомы

В 1597 г. нидерландский анатом Питер Павиус впервые описал РБ как опухоль, «заполненную субстанцией, напоминающей мозговую ткань, смешанную с густой кровью и похожую на щебень», а в 1805 г. английский хирург Уильям Хей ввел термин “*fungus haematodes*” — грибковая масса, поражающая и разрушающая ткани. Этим термином долгое время обозначалась не только глазная опухоль, но и другие мягкотканые новообразования. В 1809 г. шотландский хирург Джеймс Уордроп объединил разрозненные факты о РБ, установил ретинальное происхождение опухоли и предложил метод лечения — энуклеацию (удаление глазного яблока) [6, 7]. С тех пор появились новые знания о борьбе с РБ.

К настоящему моменту существует немало методов, позволяющих сохранить глаз при РБ: химиотерапия (внутривенная, внутриартериальная, интравитреальная и внутрикамерная), лучевая терапия, лазерная фотокоагуляция, криотерапия и транспупиллярная термотерапия. При этом органосохраняющее лечение глаза может осуществляться в 90 % случаев на стадиях А, В и С Международной классификации РБ [8]. К сожалению, незамеченность симптомов окружающими и недостаточная осведомленность о РБ среди медицинских работников могут быть причинами

поздней диагностики, что в конечном счете приводит к ситуации, когда для спасения жизни ребенка становится необходимым осуществить энуклеацию [9]. В настоящее время проведение первичной энуклеации показано пациентам с РБ без перспектив на наличие зрительных функций, имеющим распространенный опухолевый процесс, соответствующий группе Е. Вторичная энуклеация выполняется при рецидивирующей РБ, не контролируемой другими методами лечения, интравитреальных и субретинальных отсевах с отсутствием ответа на терапию, глазах с непрозрачными средами (гифема, гемофтальм) [10].

Стоит отметить, что до конца XX века энуклеация с одномоментной имплантацией эндопротеза не выполнялась из-за невозможности достоверно контролировать рост опухоли в орбите [11]. Эта возможность появилась после внедрения в широкую врачебную практику магнитно-резонансной томографии [12]. Первичное эндопротезирование орбиты у детей, перенесших энуклеацию по поводу РБ, стало прорывом в косметической реабилитации таких пациентов. Несмотря на то, что в отечественной литературе отмечали необходимость первичного эндопротезирования орбиты у детей с РБ [13], в России эту операцию стали проводить сравнительно недавно: с 2015 г. — на базе ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России и с 2017 г. — в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России [14].

Косметическая реабилитация

Энуклеация у пациентов с РБ приводит к потере объема и задержке роста костей лицевого скелета, что в последующем проявляется асимметрией лица, а вместе с ней психологическими проблемами различного характера [14]. Кроме того, глаза являются важным компонентом эстетического восприятия лица в целом. Пациенты с разнообразными офтальмологическими заболеваниями часто сообщают о беспокойстве по поводу внешнего вида своих глаз, и многим из них свойственно снижение зрительного контакта, потирание глаз, ненормальное положение головы, ношение темных очков, избегание ситуаций, привлекающих внимание к глазам [15]. У родителей детей, перенесших РБ, появляется необходимость способствовать полноценной адаптации ребенка как к косметическому дефекту, так и к монокулярному зрению.

Решением косметической проблемы является эндопротезирование орбиты, которое при отсутствии противопоказаний, включающих в себя экстрабульбарный рост опухоли и наличие метастазов, возможно выполнить одномоментно с энуклеацией [16].

Эндопротез компенсирует дефицит объема тканей, стимулирует рост орбитальной полости и позволяет в дальнейшем добиться удовлетворительной подвижности наружного протеза благодаря фиксации экстраокулярных мышц [17]. Тем не менее, если протез

был имплантирован в возрасте до 2 лет, возможны проявления анофтальмического синдрома, который может выражаться в таких признаках, как опущение верхнего или нижнего века, углубление орбитопальпебральной борозды, энофтальм или сочетание всех вышеперечисленных признаков. Это, в свою очередь, может потребовать дополнительных реконструктивно-пластических операций в будущем для коррекции этих проявлений [18].

К сожалению, в России мало медицинских организаций, осуществляющих первичное эндопротезирование орбиты, и не так много фабрик по изготовлению наружных протезов. Это усложняет и без того трудный процесс глазного протезирования для детей: им необходима периодическая смена наружных протезов по мере роста орбиты, что обуславливает дополнительную финансовую нагрузку на родителей, связанную с посещением городов, где базируются необходимые центры [13]. С 2020 г. в России дети, перенесшие энуклеацию одного глаза по поводу РБ, могут претендовать на инвалидность и получать соответствующие социальные льготы. В настоящий момент подбор стандартного наружного протеза инвалидам, согласно статье 11.1 Федерального закона от 24 ноября 1995 г. № 181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации», может осуществляться за счет средств федерального бюджета и Фонда социального страхования, однако индивидуальное протезирование, обеспечивающее лучший косметический эффект, в данной статье не предусмотрено.

Психологическая поддержка пациентов с ретинобластомой

На пути от постановки диагноза до исхода заболевания родители детей с РБ встречают много сложностей и проходят несколько критических точек. Сначала — при подозрении на заболевание у врача по месту жительства, затем — при постановке окончательного диагноза в специализированном центре, на этапе лечения и восстановления после него.

Беспокойство и чувство неопределенности родители начинают испытывать до получения окончательного диагноза, находясь на приеме у врача по месту жительства, который может только предположить наличие в глазу новообразования злокачественной природы. Тревога нарастает после постановки диагноза в специализированном центре, где фактором, усиливающим стресс, является отсутствие осведомленности о заболевании при осознании его злокачественности. Этот начальный этап родители описывают как очень сложный и темный период. Однако краткое объяснение сути заболевания и прогнозов помогает снизить уровень тревоги: родители понимают, что чаще всего речь идет о борьбе не за жизнь, а за глаз [9, 19, 20]. Тяжелее всего родителям дается восприятие информации о невозможности сохранения глаза, когда энуклеация остается единственным методом лечения РБ. В этом случае родители могут испытывать противоречивые чувства: неприятие мысли об

удалении глаза и облегчение от того, что эта процедура может привести к полному выздоровлению [19]. Стоит также отметить, что зачастую родители тяжелее воспринимают необходимость удаления глаза, чем факт выявления злокачественной опухоли. Ситуация может осложняться тем, что некоторые семьи отказываются принять энуклеацию как лечебный метод из-за социальной стигматизации, ошибочного представления о резком ухудшении жизни ребенка после операции и предположений, что в других клиниках существуют альтернативные методы борьбы с РБ. Однако отложенное начало лечения, связанное с попытками найти другие варианты, может привести к распространению опухоли и возможному летальному исходу [5].

На этом этапе родителям может помочь встреча с психологом, который проведет беседу с ними и с ребенком и другими семьями, уже прошедшими этот путь: это возможность «заглянуть в будущее», увидеть маленькую часть их жизни и понять, что ребенок сможет жить и вести себя совершенно нормально [19].

Для того чтобы повысить информированность родителей о предстоящем лечении и прогнозе, R.L. Panton et al. нашли способ подавать такую информацию с помощью специальных иллюстраций, показывающих «судьбу» пациентов с РБ групп А–Е: сколько курсов и какого типа лечение обычно требуется в каждой из групп, необходима ли энуклеация, как долго продолжается наблюдение. Авторы подчеркивают, что визуализация более эффективна, чем устная или письменная речь, особенно при информировании людей, находящихся в состоянии стресса при принятии медицинских решений [20].

Команда специалистов по РБ Королевской Лондонской больницы разработала программу, которая сочетает постоянную поддержку, регулярное общение с активным подходом к предотвращению проблем на ключевых этапах лечения РБ, при этом особое внимание уделяют детям, которым требуется энуклеация. Поскольку многие родители в момент постановки диагноза могут находиться в состоянии шока, их снабжают письменной информацией о заболевании и дают время самостоятельно ознакомиться с ней дома. На следующий день медицинская сестра звонит, чтобы ответить на вопросы и определить, какая поддержка требуется семье. Врачи-специалисты также всегда готовы поговорить с родителями, если это необходимо. После принятия решения об удалении глаза команда поддерживает постоянный контакт с родственниками, чтобы они чувствовали полную поддержку на протяжении всего процесса. Родителям назначается встреча за день до операции, чтобы обсудить процедуру и разъяснить им план лечения. На встречу рекомендуют взять братьев и сестер. При общении с детьми специальная «игровая» медицинская сестра использует игрушечного динозавра, у которого есть магнитный съемный глаз, что позволяет в понятной детям форме объяснить процедуру и подготовить к ней. В послеоперационном периоде

налаживается контакт с медицинским персоналом по месту жительства и в случае необходимости проводится его обучение для ведения таких пациентов [9]. Сам по себе сложный процесс адаптации для ребенка может усугубиться насмешками со стороны других детей в школе или другом детском коллективе [21–24]. Чтобы это предотвратить, специализированным психологом проводится встреча с учителями и одноклассниками. Все эти меры очень помогают ребенку и его семье перенести энуклеацию [9].

Необходимо отметить, что за рубежом медицинские сестры широко занимаются вопросами поддержки пациентов как на практике, так и теоретически, изучая специальную литературу и публикуя научные статьи [9, 25–27]. Именно от медицинских сестер родители получают первую помощь, когда сталкиваются с необходимостью ухаживать за конъюнктивной полостью и протезом, что может вызывать у них эмоциональные трудности: чувство одиночества и потребность в помощи. Также в этот непростой период родители могут получить советы от родителей, уже прошедших этот путь [19].

Качество жизни

Оценка качества жизни, связанного со здоровьем (Health-Related Quality-of-Life – HRQOL), в настоящее время является стандартной частью клинических испытаний [28]. Для оценки HRQOL детей с РБ или перенесших ее можно использовать различные опросники, например Kidscreen, SF-36 и PedsQL. С их помощью можно определить физические, эмоциональные, психические, социальные и поведенческие компоненты благополучия.

В целом детям с РБ и их родителям во многих странах присуще более низкое качество жизни, чем их здоровым сверстникам. Негативным фактором является поздняя стадия заболевания, позитивными – младший возраст в момент постановки диагноза и высокая острота зрения парного глаза. Позитивное влияние младшего возраста может заключаться в том, что маленькие дети могут не иметь воспоминаний о заболевании и стрессе, связанном с лечением, и, таким образом, лучше адаптироваться в обществе по сравнению с более старшими пациентами [21, 24, 27]. В общем качестве жизни у пациентов с одно- или двусторонним поражением разницы не отмечается, однако пациентам с двусторонней РБ свойственны более низкие показатели психологического здоровья [29].

Больные РБ дети чаще пропускают школу из-за болезни и посещения больниц, что может влиять на их успеваемость и способность конкурировать с другими детьми. Зачастую сильно страдает физический компонент качества жизни: пациенты могут испытывать проблемы с ходьбой, бегом и поднятием тяжестей, им требуется больше помощи в уходе за собой. Дети с РБ чаще жалуются на боли, подавленное настроение, грусть, страх и низкий уровень энергии. Они могут испытывать эмоциональные и психологические про-

блемы из-за косметического дефекта, низкого зрения, насмешек со стороны сверстников и нежелания принимать их в свои игры [21, 22, 25, 30–32].

Стоит отметить, что в некоторых развитых странах качество жизни пациентов с РБ может не отличаться, а по другим параметрам показывать и лучшие результаты, чем у здоровых детей: им свойственна большая самостоятельность, хорошее настроение и лучшие отношения в семье [28].

Родители при этом также высоко оценивают качество жизни своих детей, хотя в целом им свойственно его занижать, что может быть связано с переоценкой эмоционального стресса и недооценкой способности ребенка к адаптации [22, 25]. Сами родители тоже испытывают снижение качества жизни, более низкий уровень энергии и жизненной силы [24, 27].

Многие взрослые люди, перенесшие РБ в детстве, все еще считают себя ограниченными в разных сферах жизни: в школе, карьере, мобильности и спорте, уходе за собой и отношениях. Отмеченные ограничения в основном связаны с ухудшением зрения и ожиданием негативной реакции на внешний вид из-за глазного протеза. Около четверти респондентов в одном из исследований рассказали, что РБ повлияла на выбор профессии, и четверть респондентов испытывала ограничения на работе из-за низкого зрения. Также четверть взрослых, перенесших РБ, пожаловалась на трудности в инициировании и поддержании близких отношений из-за неуверенности в себе или страха быть отвергнутыми из-за косметического дефекта. Еще одним важным фактором было влияние наследственной РБ на желание иметь детей: 12 % всех перенесших РБ пациентов решили не заводить детей из-за риска развития заболевания у потомства [33]. Многие взрослые имеют качество жизни, равное остальной популяции, но испытывают больше проблем с психическим здоровьем, вызванных ощущением отличия от других и травлей в детстве [23]. Согласно другим данным, тем не менее перенесшие РБ люди более физически активны, меньше подвержены влиянию эмоциональных проблем и физической боли на выполнение повседневных обязанностей [34].

В психологии существует концепция посттравматического роста, который определяется как положительное психологическое изменение, возникающее в ответ на тяжелое жизненное событие. Посттравматический рост часто наблюдается у перенесших злокачественное заболевание людей и сопровождается позитивными изменениями в нескольких сферах жизни: социальные связи (отношения в семье и с друзьями), личные ресурсы (позитивный взгляд на мир, высокая ценность жизни, жизненные силы) и навыки преодоления трудностей [35]. Этим феноменом можно объяснить лучшее качество жизни детей и взрослых, перенесших РБ, в некоторых странах.

Возможной причиной противоречивых результатов в разных странах может быть более высокий уровень медицины в развитых странах, а следовательно, своевременная диагностика и возможность избежать

радикального лечения. Наличие специальных программ реабилитации, включающих психологическую поддержку семей и подготовку окружения, также облегчает процесс адаптации [31].

Ожидаемо, качество жизни пациентов, перенесших энуклеацию по той или иной причине, также оказывается ниже, чем в популяции, и сопряжено с более высоким уровнем стресса и тревоги [36–38]. На качество жизни оказывают влияние пол, возраст постановки диагноза, удовлетворенность протезом и пораженность одного или обоих глаз. Более высокие показатели присущи мальчикам; детям, диагностированным в более раннем возрасте; в случаях одностороннего процесса и детям, удовлетворенным протезом. Удовлетворенность глазами протезами, в свою очередь, лучше у детей, живущих с обоими и с работающими родителями и в семьях с высоким доходом [39].

Заключение

Жизнь ребенка, страдающего или перенесшего РБ и энуклеацию, а также его семьи существенно меняется, и чаще всего не в лучшую сторону. Детям приходится приспосабливаться к монокулярному или сниженному зрению, косметическому дефекту, в случае наличия протеза обучаться уходу за ним. Такие дети могут испытывать трудности в обучении и взаимодействии со сверстниками, ограничения в выборе профессии и страх перед созданием семьи в будущем. Тем не менее при своевременной диагностике и лечении, а также должной психологической и физической реабилитации пациенты могут иметь такое же, а по некоторым параметрам и лучшее качество жизни, чем их сверстники. Именно поэтому стоит уделять внимание не только физическому, но и эмоциональному благополучию таких пациентов, и разрабатывать специализированные реабилитационные мероприятия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Fernandes A.G., Pollock B.D., Rabito F.A. Retinoblastoma in the United States: A 40-Year Incidence and Survival Analysis. *J Pediatric Ophthalmol Strabismus*. 2018;55(3):182–8. doi: 10.3928/01913913-20171116-03.
- Kivela T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(9):1129–31. doi: 10.1136/bjo.2008.150292.
- Rodriguez-Galindo C., Orbach D.B., VanderVeen D. Retinoblastoma. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):201–23. doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.014.
- Global Retinoblastoma Study Group. Global Retinoblastoma Presentation and Analysis by National Income Level. *JAMA Oncol*. 2020;6(5):685–95. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6716.
- Dimaras H., Kimani K., Dimba E.A. Retinoblastoma. *Lancet*. 2012;379(9824):1436–46. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61137-9.
- Albert D.M. Historic Review of Retinoblastoma. *Ophthalmol*. 1987;94(6):654–62. doi: 10.1016/S0161-6420(87)33407-4.
- Alzahem T., Alsarhani W., Albahlal A., Abu Safieh L., Aldahmash S. History and Genetics of Retinoblastoma. In: Manaa Alkatan H., ed. *Retinoblastoma – Past, Present and Future*. IntechOpen, 2019. doi:10.5772/intechopen.89035.
- Shields C.L., Mashayekhi A., Au A.K., Czyz C., Leahey A., Meadows A.T., Shields J.A. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmol*. 2006;113(12):2276–80. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.06.018.
- Reynolds L., Shea T. Supporting children and families through enucleation. *Int J Ophthalmol Pract*. 2013;4(5):182–6. doi: 10.12968/ijop.2013.4.5.182.
- Honavar S.G., Rao R. Enucleation and Exenteration. In: Chaugule S.S., Honavar S.G., Finger P.T., eds. *Surgical Ophthalmic Oncology*. Springer International Publishing, 2019. Pp. 131–139. doi: 10.1007/978-3-030-18757-6_12.
- Shields J.A., Shields C.L., De Potter P. Enucleation technique for children with retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1992;29(4):213–5. doi: 10.3928/0191-3913-19920701-06.
- Carroll W.L., Finlay J.L., eds. *Cancer in Children and Adolescents*. Jones and Bartlett Publishers, 2010.
- Серик Г.И., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Давыдов Д.В., Грачев Н.С., Варфоломеева С.Р. Организационные аспекты лечения ретинобластомы у детей в Российской Федерации на основе анкетирования региональных центров детской гематологии-онкологии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015;2(4):74–6. doi: 10.17650/2311-1267-2015-2-4-74-76.
- [Serik G.I., Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Davydov D.V., Grachev N.S., Varfolomeeva S.R. Organizational aspects of the treatment of retinoblastoma in children in the Russian Federation on the basis of survey of regional centers of pediatric hematology-oncology. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2015;2(4):74–6. (In Russ.)].
- Яровой А.А., Ушакова Т.Л., Иванова Н.В., Яровая В.А., Шацких А.В., Горовцова О.В., Котельникова А.В., Серов Ю.А., Хачатрян А.А., Поляков В.Г. Первичное эндопротезирование глазницы при энуклеации у детей с ретинобластомой. *Российская детская офтальмология*. 2019;4:5–10. doi:10.25276/2307-6658-2019-4-5-10. [Yarovoy A.A., Ushakova T.L., Ivanova N.V., Yarovaya V.A., Shatskikh A.V., Gorovtsova O.V., Kotelnikova A.V., Serov Yu.A., Khachatryan A.A., Polyakov V.G. Primary orbital arthroplasty for enucleation in children with retinoblastoma. *Rossiyskaya detskaya oftalmologiya = Russian Pediatric Ophthalmology*. (In Russ.)].
- James H., Jenkinson E., Harrad R., Ezra D.G., Newman S.; Members of Appearance Research Collaboration (ARC). Appearance concerns in ophthalmic patients. *Eye*. 2011;25(8):1039–44. doi: 10.1038/eye.2011.116.
- Mourits D.L., Moll A.C., Bosscha M.I., Tan H.S., Hartong D.T. Orbital implants in retinoblastoma patients: 23 years of experience and a review of the literature. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(2):165–74. doi: 10.1111/aos.12915.
- Custer P.L., Kennedy R.H., Woog J.J., Kaltreider S.A., Meyer D.R. Orbital implants in enucleation surgery. *Ophthalmol*. 2003;110(10):2054–61. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00857-1.
- Mourits D.L., Hartong D.T., Lissenberg-Witte B.I., Bosscha M.I., Tan H.S., Moll A.C. Cosmetic results of enucleation and/or external beam radiation therapy in 195 retinoblastoma survivors. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(6):631–40. doi: 10.1111/aos.13729.
- Hamama-Raz Y., Rot I., Buchbinder E. The Coping Experience of Parents of a Child with Retinoblastoma-Malignant Eye Cancer. *J Psychosoc Oncol*. 2012;30(1):21–40. doi: 10.1080/07347332.2011.633977.
- Panton R.L., Downie R., Truong T., Mackeen L., Kabene S., Yi Q.L., Chan H.S., Gallie B.L. A visual approach to providing prognostic information to parents of children with retinoblastoma. *Psychooncology*. 2009;18(3):300–4. doi: 10.1002/pon.1397.
- Batra A., Kumari M., Paul R., Patekar M., Dhawan D., Bakhshi S. Quality of Life Assessment in Retinoblastoma: A Cross-Sectional Study of 122 Survivors from India: Quality of Life in Retinoblastoma

- Survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(2):313–7. doi: 10.1002/pbc.25781.
22. Batra A., Kain R., Kumari M., Paul R., Dhawan D., Bakhshi S. Parents' Perspective of Quality of Life of Retinoblastoma Survivors: Quality of Life in Retinoblastoma: Parents Perspective. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(7):1287–9. doi: 10.1002/pbc.25982.
 23. van Dijk J., Imhof S.M., Moll A.C., Ringens P.J., Cohen-Kettenis P.T., Rijmen F., Huisman J. Quality of life of adult retinoblastoma survivors in the Netherlands. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5(1):30. doi: 10.1186/1477-7525-5-30.
 24. Sheppard L., Eiser C., Kingston J. Mothers' perceptions of children's quality of life following early diagnosis and treatment for retinoblastoma (Rb). *Child Care Health Dev*. 2005;31(2):137–42. doi: 10.1111/j.1365-2214.2005.00498.x.
 25. Belson P.J., Eastwood J.A., Brecht M.L., Hays R.D., Pike N.A. A Review of Literature on Health-Related Quality of Life of Retinoblastoma Survivors. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2020;37(2):116–27. doi: 10.1177/1043454219888805.
 26. Cooper J. Undergoing enucleation of the eye. Part 1: preoperative considerations. *Br J Nurs*. 2009;18(22):1386–90. doi: 10.12968/bjon.2009.18.22.45567.
 27. Weintraub N., Rot I., Shoshani N., Pe'er J., Weintraub M. Participation in daily activities and quality of life in survivors of retinoblastoma: Quality of Life in Retinoblastoma Survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(4):590–4. doi: 10.1002/pbc.22790.
 28. van Dijk J., Huisman J., Moll A.C., Schouten-van Meeteren A.Y., Bezemer P.D., Ringens P.J., Cohen-Kettenis P.T., Imhof S.M. Health-related quality of life of child and adolescent retinoblastoma survivors in the Netherlands. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5(1):65. doi: 10.1186/1477-7525-5-65.
 29. Hammad S., Elwan S., Said Azza M.A., Farweez Yousra A.T. Vision-related quality of life in children cured of retinoblastoma. *J Egypt Ophthalmol Soc*. 2020;113(1):1. doi: 10.4103/ejos.ejos_61_19.
 30. Alessi D., Dama E., Barr R., Mosso M.L., Maule M., Magnani C., Pastore G., Merletti F. Health-related quality of life of long-term childhood cancer survivors: A population-based study from the Childhood Cancer Registry of Piedmont, Italy. *Eur J Cancer*. 2007;43(17):2545–52. doi: 10.1016/j.ejca.2007.07.026.
 31. Dhingra H., Arya D., Taluja A., Das S., Mahajan A. A study analyzing the health-related quality of life of retinoblastoma survivors in India. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(6):1482. doi: 10.4103/ijo.IJO_2428_20.
 32. Rueegg C.S., Gianinazzi M.E., Rischewski J., Beck Popovic M., von der Weid N.X., Michel G., Kuehni C.E. Health-related quality of life in survivors of childhood cancer: the role of chronic health problems. *J Cancer Survivorship*. 2013;7(4):511–22. doi: 10.1007/s11764-013-0288-4.
 33. van Dijk J., Ostrom K.J., Huisman J., Moll A.C., Cohen-Kettenis P.T., Ringens P.J., Imhof S.M. Restrictions in daily life after retinoblastoma from the perspective of the survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(1):110–5. doi: 10.1002/pbc.22230.
 34. Feng Y., Zhou C., Jia R., Wang Y., Fan X. Quality of Life (QoL) and Psychosocial Outcomes in Adult Survivors of Unilateral Retinoblastoma (RB) in China. *J Ophthalmol*. 2020;2020:1–7. doi: 10.1155/2020/4384251.
 35. Jim H.S.L., Jacobsen P.B. Posttraumatic stress and posttraumatic growth in cancer survivorship: a review. *Cancer J*. 2008;14(6):414–9. doi: 10.1097/PPO.0b013e31818d8963.
 36. Ahn J.M., Lee S.Y., Yoon J.S. Health-Related Quality of Life and Emotional Status of Anophthalmic Patients in Korea. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(6):1005–11.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2009.12.036.
 37. Rasmussen M.L.R., Ekholm O., Prause J.U., Toft P.B. Quality of life of eye amputated patients. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(5):435–40. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.02092.x.
 38. Ye J., Lou L., Jin K., Xu Y., Ye X., Moss T., McBain H. Vision-Related Quality of Life and Appearance Concerns Are Associated with Anxiety and Depression after Eye Enucleation: A Cross-Sectional Study. Huang J, ed. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0136460. doi: 10.1371/journal.pone.0136460.
 39. Zhang L., Gao T., Shen Y. Quality of life in children with retinoblastoma after enucleation in China. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(7):e27024. doi: 10.1002/pbc.27024.

Статья поступила в редакцию: 03.10.2022. Принята в печать: 28.10.2022.

Article was received by the editorial staff: 03.10.2022. Accepted for publication: 28.10.2022.

Лучевой дерматит: современные представления о патогенезе, принципах профилактики и лечения

Т.С. Бельшева¹, Т.Т. Валиев¹, Е.А. Шатохина^{2,3}, В.А. Григоренко¹, А.С. Полонская²,
К.И. Киргизов¹, С.Р. Варфоломеева¹

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

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А;

³Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова; Россия, 119192, Москва, Ломоносовский просп., 27, корп. 10

Контактные данные: Татьяна Сергеевна Бельшева klinderma@bk.ru

При проведении лучевой терапии (ЛТ) отмечается высокая частота дерматологических нежелательных явлений. Лучевой дерматит является основным побочным эффектом со стороны кожи при проведении ЛТ. В статье рассмотрены современные представления о патогенезе лучевого дерматита, актуальные подходы к профилактике и лечению данного нежелательного явления.

Ключевые слова: лучевая терапия, осложнения, лучевой дерматит, профилактика, поддерживающая терапия

Для цитирования: Бельшева Т.С., Валиев Т.Т., Шатохина Е.А., Григоренко В.А., Полонская А.С., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Лучевой дерматит: современные представления о патогенезе, принципах профилактики и лечения. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(4):81–7.

Информация об авторах

Т.С. Бельшева: д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

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>

Е.А. Шатохина: д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА Управления делами Президента Российской Федерации, старший научный сотрудник отдела внутренних болезней МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>

В.А. Григоренко: врач-радиотерапевт, заведующий радиологическим отделением НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: oncogrigorenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2391-4142>, SPIN-код: 4263-1844

А.С. Полонская: ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА Управления делами Президента Российской Федерации, e-mail: dr.polonskaia@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6888-4760>

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

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

Вклад авторов

Все авторы внесли одинаковый вклад в написание статьи: сбор и анализ данных, написание и коррекция статьи, окончательное одобрение рукописи

Radiation dermatitis: current view on pathogenesis, principles of prophylaxis and treatment

T.S. Belysheva¹, T.T. Valiev¹, E.A. Shatokhina^{2,3}, V.A. Grigorenko¹, A.S. Polonskaya², 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;

²Central State Medical Academy Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; Bld. 1A, 19 Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; ³Medical Research and Educational Center at the Lomonosov Moscow State University; Bld. 10,

27 Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119991, Russia

Radiation therapy (RT) is associated with high incidence of dermatologic adverse events. Radiation dermatitis is a major cutaneous side effect of RT. The article presents current views on pathogenesis of radiation dermatitis and modern approaches to prophylaxis and treatment of this cutaneous reaction.

Key words: radiation therapy, adverse events, radiation dermatitis, prophylaxis, supportive therapy

For citation: Belysheva T.S., Valiev T.T., Shatokhina E.A., Grigorenko V.A., Polonskaya A.S., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Radiation dermatitis: current view on pathogenesis, principles of prophylaxis and treatment. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(4):81–7.

Information about the authors

T.S. Belysheva: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Scientific Advisory Division Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

T.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>

E.A. Shatokhina: Dr. of Sci. (Med.), Professor of Dermatovenereology and Cosmetology Department at the Central State Medical Academy Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Senior Fellow Internal Medicine Department of Medical Research and Educational Center at the Lomonosov Moscow State University, e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>

V.A. Grigorenko: Radiotherapist, Head of the Radiological Department 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: oncogrigorenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2391-4142>, SPIN-code: 4263-1844

A.S. Polonskaya: Assistant of Dermatovenereology and Cosmetology Department at the Central State Medical Academy Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, e-mail: dr.polonskaia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6888-4760>

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

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

Authors' contributions

All authors made the same contribution to the writing of the article: data collection and analysis, writing and proofreading the article, final approval of the manuscript

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

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

Введение

Лучевая терапия (ЛТ) занимает важное место в лечении злокачественных новообразований у детей. Проведение ЛТ ассоциировано с развитием спектра нежелательных реакций со стороны кожи — лучевого дерматита, алопеции, мукозита. Основным дерматологическим побочным эффектом ЛТ, безусловно, является лучевой дерматит. По времени возникновения традиционно выделяют ранние реакции, развивающиеся в течение 90 дней после проведения ЛТ, и поздние реакции — появляются более чем через 3 мес после проведения ЛТ [1]. Особенности проведения ЛТ, разовой и суммарной очаговой дозы, объем ЛТ, параллельное проведение химиотерапии определяют характер кожных лучевых реакций. Так, наиболее выраженные и частые реакции со стороны кожи наблюдаются при проведении дистанционной ЛТ — основного метода ЛТ, используемого для лечения большинства пациентов со злокачественными опухолями. При дистанционной ЛТ между источником излучения (линейный ускоритель электронов (ЛУЭ), протонный ускоритель, аппараты для близкофокусной рентгенотерапии и др.) и мишенью (пациент) есть расстояние, и через кожу проходит пучок лучей на пути к опухоли, что определяет развитие дерматологических реакций. В то же время при проведении контактной ЛТ (брахитерапии), системной (радиоизотопной) ЛТ и таких разновидностей дистанционной ЛТ, как стереотаксическая ЛТ (СТЛТ) и радиохирургическая ЛТ, кожная токсичность, как правило, не наблюдается или носит умеренный характер.

Патогенез лучевого дерматита

Развитие воспалительной реакции

При проведении ЛТ воздействие ионизирующего излучения на кожу приводит к прямому клеточному повреждению и развитию воспалительного процесса. После подведения дозы ЛТ происходит повреждение базальных клеток эпидермиса, эндотелиальных клеток сосудов, клеток Лангерганса. Каждая последующая фракция ЛТ запускает развитие воспалительной реакции в эпидермисе и дерме [2].

Ранний воспалительный ответ на облучение в основном вызывают цитокины IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8 и фактор некроза опухоли α (TNF- α), рецепторная тирозинкиназа и молекулы адгезии (молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), E-селектин и белок адгезии сосудистых клеток. M. Janko et al. в 2012 г. установили важную роль IL-1 в развитии лучевых повреждений кожи. Авторы обнаружили, что у мышей развивается менее выраженное воспаление и менее серьезные патологические изменения в коже, особенно в отдаленном периоде, при отсутствии IL-1 или его рецептора [3]. Значимую роль в радиационном повреждении также играет инфламасома NLRP3 — мультибелковый комплекс, который активирует каспазу-1, что приводит к выработке провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18 [4]. Исследование Allam et al. в 2014 г. показало, что радиационно-индуцированный митохондриальный апоптоз может приводить к высвобождению митохондриальной ДНК в цитоплазму и связыванию ее с инфламасомой NLRP3 в цитозоле, что вызывает активацию инфламасомы NLRP3 [5].

Развитие радиационно-индуцированного фиброза также опосредовано воспалением, при этом в воспалительной реакции участвуют TNF- α , IL-6 и IL-1, а также регулирующие активность фибробластов TGF- β и тромбоцитарный фактор роста, что способствует выработке белков внеклеточного матрикса. Фибробласты являются основными клетками в развитии поздних радиационно-индуцированных фиброзных изменений, могут вызывать атрофию кожи и фиброз. Регуляторный белок TGF- β контролирует заживление ран, пролиферацию и дифференцировку клеток, а также синтез белков внеклеточного матрикса при нормальной воспалительной реакции ткани [6]. В экспериментальных работах было показано, что при снижении содержания TGF- β и Smad3 тканевой фиброз развивается медленнее, отмечается ускорение заживления тканевых дефектов [7]. Помимо TGF- β в развитии фиброза также участвуют инсулиноподобный фактор роста 1 и факторы роста соединительной ткани (CTGF) [8].

Развитие оксидативного стресса

Окислительно-восстановительная система играет ключевую роль в патогенезе ранних и поздних кожных нежелательных реакций ЛТ. В результате воздействия рентгеновских лучей, гамма-излучения и быстрых электронов происходит радиолит воды с образованием активных форм кислорода (Reactive Oxygen Species, ROS) и активных форм азота (Reactive Nitrogen Species, RNS), ответственных за повреждение нормальных тканей после воздействия ионизирующего излучения [9]. ROS повреждают ДНК, липиды и белки, активируя факторы транскрипции раннего ответа и пути передачи сигнала, что лежит в основе лучевых повреждений кожи [10]. Свободные радикалы, генерируемые ЛТ, активируют циклооксигеназы, синтазу оксида азота (NO), лизилоксидазу и НАДФН-оксидазу. В клетках было обнаружено несколько подтипов НАДФН-оксидаз, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях после облучения: NOX1–5, DUOX1 и DUOX2 [11]. Эти ферменты весьма стабильны и непрерывно производят ROS после лучевого воздействия. Дополнительными факторами активации ферментов служат такие цитокины и факторы роста, как IL-1, TNF- α , TGF- β , интерферон (IFN)- γ и ангиотензин II, которые активируют системы NOX [12].

NO имеет множество мишеней внутри клеток. Основным источником NO в условиях стресса и воспалительных реакций является индуцируемая синтаза NO (iNOS). Данный фермент играет ключевую роль в процессах окислительного стресса и канцерогенеза в условиях окислительного стресса и воспаления. Высокий уровень NO может подавлять процесс дыхания в митохондриях. Этот эффект может привести к увеличению образования супероксида с усилением окислительного стресса [13]. S. Ohta et al. предположили, что повышенный уровень NO имеет прямую связь с дозой облучения — авторы наблюдали повышенный уровень NO в первые часы после ЛТ [14].

Воспаление также играет существенную роль в активации процессов окислительного стресса. Прямое воздействие ионизирующего излучения или ROS на нормальные клетки приводит к повреждению ядерной и митохондриальной ДНК, что способствует гибели клеток в результате апоптоза и некроза. Апоптоз клеток может вызывать высвобождение противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 и TGF- β , в то время как некроз способствует высвобождению провоспалительных цитокинов — IL-1, IL-6, IL-8, IL-13, IL-33 и TNF- α и других медиаторов воспаления [15]. Хронический воспалительный процесс может сохраняться на протяжении длительного времени после лучевого воздействия, что связано с хроническим окислительным повреждением. Данные изменения могут вызывать нестабильность генома и нарушение нормальной функции клеток кожи [16].

Изменения сосудов на фоне лучевой терапии

Под воздействием ионизирующего излучения происходит повреждение эндотелиальных клеток и структурных элементов сосудов, в результате чего снижается перфузия тканей, повышается проницаемость сосудистой стенки, происходит выход фибрина во внеклеточный матрикс и возникает отек. Указанная сосудистая дисфункция приводит к развитию гипоксии в пораженных тканях с активацией факторов, индуцируемых гипоксией (HIFs). Гетеродимер HIF-1 α и HIF-1 β при транслокации в ядро активирует транскрипцию генов, участвующих в миграции, пролиферации, апоптозе и ангиогенезе. Фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) действует опосредованно через HIF. В условиях гипоксии экспрессия VEGF усиливается, происходит aberrантное формирование сосудистой сети, нарушение тканевой перфузии, развивается окислительный стресс и дальнейшее повреждение кожи. Накопление макрофагов способствует поддержанию радиационно-индуцированного повреждения тканей за счет выработки HIF-1 α и активных форм кислорода [17, 18].

Факторы риска лучевого дерматита

Факторы, связанные с лечением:

1. Высокая суммарная доза и более высокая доза за фракцию ЛТ (выбор суммарной и разовой дозы ЛТ определяется морфологическим вариантом злокачественной опухоли, проводимым протоколом противоопухолевого лечения).
2. Энергия пучка (фотоны разной энергии отдают максимум своей энергии на различной глубине, из-за этого доза на коже в таких случаях будет различной).
3. Большой объем и площадь облучения.
4. Зона «стыковки» между электронными и/или фотонными полями возникает, когда из-за клинической необходимости приходится проводить облучение из нескольких изоцентров (например, краниоспинальное облучение, целевой объем имеет длину большую, чем может захватить линейный ускоритель электронов). В таких случаях происходит присоединение дополнительных изоцентров для полноценного облучения целевого объема.
5. Использование тканевого экспандера и болюсного материала (для 100 % дозного распределения фотонов в коже, например, при лечении мягкотканых сарком и других поверхностно расположенных опухолей в области головы и шеи).
6. Одновременная системная терапия с облучением (радиосенсибилизирующие препараты, такие как паклитаксел, доцетаксел, антрациклины, дактиномицин, метотрексат, 5-фторурацил, гидроксимочевина, блеомицин и цетуксимаб) связаны с развитием лучевого дерматита [19].

Факторы, связанные с пациентом:

1. Тяжелая эндокринно-обменная дисфункция, например, сахарный диабет, кахексия.
2. Генетические аномалии, предрасполагающие к более тяжелому радиационному дерматиту, например, мутации в гене атаксии-телеангиэктазии. Было высказано предположение, что развитие тяжелого лучевого дерматита может указывать на наличие невыявленных генетических аномалий в гене *ATM* (атаксия-телеангиэктазия), которые предрасполагают к развитию кожных осложнений [20, 21].

Клиническая картина лучевого дерматита

Ранняя эритема, связанная с воспалением, высвобождением гистаминаподобных веществ, проницаемостью и расширением капилляров и последующим отеком кожи, может наблюдаться в течение нескольких часов после облучения, даже после одной фракции ЛТ (2 Гр), и проходить через 24–48 ч [22]. После стихания первоначальной эритемы наступает более поздняя фаза, во время которой происходит расширение капилляров, экстравазация эритроцитов и, как следствие, усиление эритематозной реакции, отека (рис. 1). Основная эритематозная реакция появляется примерно на 2–3-й неделе (в течение 1–4 нед) после облучения. Развитие эритемы в более ранние сроки наблюдается у пациентов с чувствительной кожей [23, 24].



Рис. 1. Раннее лучевое повреждение (острая лучевая реакция). Эритема кожных покровов, выраженный отек в области мягких тканей лица

Fig. 1. Early radiation damage (acute radiation reaction). Erythema of the skin, severe swelling in the soft tissues of the face

После 3-й недели или при достижении кумулятивной дозы ЛТ в 30 Гр может развиваться истончение эпидермиса, повреждение эпителиальных клеток, снижение секреции сальных и потовых желез, гипер-

пигментация, десквамация клеток рогового слоя эпидермиса, сопровождающиеся зудом, — сухой радиодерматит (рис. 2).



Рис. 2. Острая лучевая реакция — сухой радиодерматит. Ксероз кожи, десквамация поверхностных слоев эпидермиса, гиперпигментация, утрата пушковых волос

Fig. 2. Acute radiation reaction — dry radiodermatitis. Skin xerosis, desquamation of the superficial layers of the epidermis, hyperpigmentation, loss of vellus hair

После 4–5 нед (45–60 Гр) терапии возникает влажная десквамация, для которой характерны глубокие эрозии с серозным экссудатом, что связано с более глубоким повреждением клеток эпидермиса с вовлечением базального слоя, развитием некроза тканей с последующим образованием фибринозного экссудата (рис. 3). Симптомы сохраняются в течение всего периода ЛТ и достигают максимальной выраженности через 1–2 нед после завершения лечения. Изъязвление или некроз всей толщи дермы может развиваться как наиболее тяжелое повреждение при более высоких дозах радиации.

Через 3–5 нед после облучения начинаются репаративные процессы в коже. Полное заживление в зависимости от тяжести реакции происходит через 1–3 мес [25]. Процесс может завершиться частичным фиброзированием, что в зоне роста волос приводит к стойкой алопеции [26–28]. Поствоспалительная гиперпигментация обычно сохраняется в течение 5–7 нед и более после облучения.

Оценка степени тяжести лучевого дерматита

Степень лучевого дерматита определяется с помощью нескольких систем оценки, таких как Common Terminology Criteria for Adverse Event (NCI-CTCAE), системы оценки токсичности Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (таблица).



Рис. 3. Острая лучевая реакция — экссудативный или влажный радиодерматит. Пузыри, наполненные серозной жидкостью, вскрылись, эпидермис отторгся, отмечается образование фибриновой пленки

Fig. 3. Acute radiation reaction — exudative or wet radiodermatitis. Bubbles filled with serous fluid opened, the epidermis was torn off, the formation of a fibrin film is noted

Профилактика развития лучевого дерматита

Общие принципы

Пациентам, получающим ЛТ, рекомендовано ношение свободной хлопковой или льняной одежды, не травмирующей кожу. Следует избегать контакта с веществами, содержащими спирт, эфирные масла, йод, прямого контакта области облучения с металлическими предметами (украшениями, молниями), клейкими элементами (пластырь). Ежедневная гигиена облученного участка кожи должна проводиться теплой водой, мягкой неабразивной мочалкой с рН-нейтральным мылом или физиологическим раствором. Для последующего увлажнения пациентам рекомендовано использовать липидовосполняющие препараты — эмоленты. При нарушении целостности кожного покрова, риске инфицирования рекомендованы восстанавливающие заживляющие препараты с цинком, медью или сукральфатом. При высоком уровне инсоляции следует избегать воздействия прямых солнечных лучей, показаны солнцезащитные средства с максимальным значением SPF, предпочтительно содержащие минеральные экраны.

Единственным профилактическим мероприятием для защиты от радиационного дерматита с высоким уровнем доказательности является применение топических глюкокортикостероидов (тГКС) [31, 32]. Профилактическое применение стероидов может уменьшить тяжесть лучевой реакции кожи благодаря их противовоспалительному действию — снижению продукции IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF и гистамина.

Оценка степени кожной токсичности по системам RTOG и NCI-CTCAE [29, 30]

Evaluation of the degree of skin toxicity according to the RTOG and NCI-CTCAE systems [29, 30]

Система оценки Scoring system	Степень Degree	Клинические проявления Clinical manifestations
RTOG	0	Нет изменений No change
	I	Эритема, шелушение, алопеция Erythema, desquamation, alopecia
	II	Выраженная эритема, влажные эрозии, отек Severe erythema, wet erosions, edema
	III	Сливающиеся влажные эрозии, пузыри Ulceration, hemorrhage, necrosis
	IV	Изъязвление, геморрагии, некроз Merging wet erosions, blisters
NCI-CTCAE	0	Нет изменений No change
	I	Слабая эритема или шелушение Mild erythema or scaling
	II	Эритема от умеренной до выраженной; локальные эрозии, в основном ограниченные складками кожи; умеренный отек Erythema is moderate to severe; local erosions, mainly limited to skin folds; moderate swelling
	III	Мокнущие эрозии не только в области складок; кровотечение, вызванное незначительной травмой Weeping erosion is not only in the area of the folds; bleeding caused by minor trauma
	IV	Угрожающие жизни состояния: некроз кожи или изъязвление дермы на всю толщину; спонтанные кровотечения из пораженного участка; показана трансплантация кожи Life-threatening conditions: skin necrosis or full-thickness ulceration of the dermis; spontaneous bleeding from the affected area; skin graft indicated

В настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования, которые касались бы дерматологической токсичности после ЛТ у детей. Общие принципы ее профилактики и лечения у взрослых пациентов могут быть применимы к педиатрической когорте больных.

В соответствии с возрастными ограничениями применяются тГКС, например метилпреднизолона ацепонат крем 0,1 %, гидрокортизона мазь 1 %. Препараты наносят на область лечения 1 или 2 раза в день после каждого сеанса ЛТ [22, 33]. При нарушении целостности кожи и инфицировании раневой поверхности применяются антибактериальные кремы и мази или комбинированные препараты, содержащие тГКС и антибактериальный и/или антимикотический компонент. При нарушении целостности кожного покрова — эпителизирующие препараты. Могут быть также рекомендованы упомянутые ранее восстанавливающие заживляющие средства с цинком, медью или сукральфатом, использование индифферентной пудры на области облучения.

Низкоинтенсивная лазерная терапия представляет собой лечебное воздействие оптического излучения, источником которого является лазер [34]. Метод про-

демонстрировал хорошие результаты в качестве профилактики радиодерматита, ксеростомии и мукозита полости рта [35]. Есть предпосылки использования низкоуровневой лазерной терапии для коррекции постлучевого фиброза кожи [36].

Сукральфат — препарат местного действия. Применяется в лечении ожогов, язвенных дефектов, дерматитов, мукозитов [37]. В настоящее время нет данных, однозначно подтверждающих его эффективность в качестве средства профилактики лучевого дерматита, но механизм действия делает оправданным его использование.

Декспантенол (провитамин B5) — стабильная форма пантотеновой кислоты. Декспантенол преобразуется в тканях в пантотеновую кислоту, которая необходима для нормальной функции эпителия и способствует регенерации кожи и заживлению ран.

Лечение лучевого дерматита

Лечение лучевого дерматита зависит от степени тяжести повреждения кожи.

Дерматит I степени (слабая эритема или шелушение)

Для большинства пациентов общие меры по уходу за кожей представляются достаточными для облегчения симптомов дерматита I степени. Бережная гигиена мягким (рН-нейтральным) мылом или физиологическим раствором для снижения бактериальной нагрузки и риска инфицирования. Увлажнение поврежденной кожи тонким слоем неароматизированной, гидрофильной, не содержащей ланолин мазью 2–4 раза в день. Следует помнить, что местные увлажняющие средства могут действовать как кожный болюс и увеличивать дозу облучения кожи, поэтому пациенты должны быть проинформированы о том, что не следует применять эти средства перед сеансом ЛТ. Применение тГКС позволяет купировать проявления лучевого дерматита I степени и нивелировать зуд.

Дерматит II–III степени (выраженная эритема, эрозии, отек)

Пациенты с экссудативным радиодерматитом подвержены повышенному риску инфицирования и должны находиться под наблюдением. Влажный радиодерматит требует терапии с применением раневых повязок, которые механически защищают рану от загрязнений, обеспечивают анальгезирующий эффект, формируют влажную ранозаживляющую среду — ускоряют фагоцитоз бактерий, внеклеточных остатков и некротического материала, поглощение раневых выделений, эпителизацию. Чтобы повысить комплаентность пациента при длительном использовании, повязки должны быть удобными, поглощать большое количество серозного отделяемого из раны для предотвращения мацерации окружающей здоро-

вой кожи, легко удаляться без разрушения новой грануляционной ткани. В настоящее время используются повязки из силиконовой пены (например, Mepilex Lite) [33].

Пациентов следует проинструктировать о необходимости применять компрессы с обычным солевым раствором несколько раз в день, накладывать повязку после очистки раны и часто менять повязки в зависимости от выраженности клинических симптомов. При присоединении вторичной инфекции лечение должно проводиться местными и/или системными антибиотиками. Повязки на основе серебра также обладают антибактериальными свойствами. Бета-глюкан или крем с сульфадиазином серебра также могут быть эффективны, их следует применять только после ЛТ и очистки облученной области. Повязки с сульфадиазином серебра должны с осторожностью использоваться у пациентов с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью и больных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. У пациентов, получающих сопутствующую химиотерапию или имеющих повышенный риск развития нейтропении, необходимо проводить контроль анализа крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты обеспечивают анальгезирующий и противоотечный эффекты.

Для лечения вульварного лучевого дерматита может применяться топический гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [38]. При влажном радиодерматите предложено использовать пенные повязки с рекомбинантным человеческим эпидермальным фактором роста (rhEGF) и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, подкожно вводимый по периферии раны [39, 40].

Дерматит IV степени (изъязвление, геморрагии, некроз)

Радидерматит IV степени — редкое осложнение. Хирургическое иссечение является основным методом лечения. Следует прекратить ЛТ, провести хирургический дебридмент (хирургическую обработку раны) с последующей пластикой дефекта кожно-мышечным лоскутом.

Заключение

Лучевой дерматит является частым нежелательным явлением при проведении ЛТ пациентам онкологического профиля. Выраженные проявления лучевого дерматита оказывают значимое отрицательное влияние на качество жизни пациентов и их близких, могут приводить к функциональным нарушениям, а в тяжелых случаях представлять угрозу для жизни больного. Проведение профилактических и терапевтических мер в отношении лучевых поражений кожи является важным этапом ведения онкологических пациентов, получающих ЛТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lacouture M.E. Dermatologic principles and practice in oncology: conditions of the skin, hair, and nails in cancer patients. John Wiley & Sons, 2014.
- Salvo N., Barnes E., van Draanen J., Stacey E., Mitera G., Breen D., Giotis A., Czarnota G., Pang J., De Angelis C. Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. *Curr Oncol.* 2010;17(4):94–112. doi: 10.3747/co.v17i4.493.
- Janko M., Ontiveros F., Fitzgerald T.J., Deng A., DeCicco M., Rock K.L. IL-1 generated subsequent to radiation-induced tissue injury contributes to the pathogenesis of radiodermatitis. *Radiat Res.* 2012;178(3):166–72. doi: 10.1667/rr3097.1.
- Lamkanfi M. Emerging inflammasome effector mechanisms. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(3):213–20. doi: 10.1038/nri2936.
- Allam R., Lawlor K.E., Yu E.C. Mitochondrial apoptosis is dispensable for NLRP3 inflammasome activation but non-apoptotic caspase-8 is required for inflammasome priming. *EMBO Rep.* 2014;15(9):982–90. doi: 10.15252/embr.201438463.
- Pohlert D., Brenmoehl J., Löffler I. TGF-beta and fibrosis in different organs – molecular pathway imprints. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1792(8):746–56. doi: 10.1016/j.bbdis.2009.06.004.
- Flanders K.C. Smad3 as a mediator of the fibrotic response. *Int J Exp Pathol.* 2004;85(2):47–64. doi: 10.1111/j.0959-9673.2004.00377.x.
- Martin D.J., Garske J.P., Davis M.K. Relation of the therapeutic alliance with outcome and other variables: a meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol.* 2000;68(3):438–50. PMID: 10883561.
- Vorotnikova E., Rosenthal R.A., Tries M., Doctrow S.R., Braunhut S.J. Novel synthetic SOD/catalase mimetics can mitigate capillary endothelial cell apoptosis caused by ionizing radiation. *Radiat Res.* 2010;173(6):748–59. doi: 10.1667/RR1948.1.
- Dent P., Yacoub A., Fisher P.B., Hagan M.P., Grant S. MAPK pathways in radiation responses. *Oncogene.* 2003;22(37):5885–96. doi: 10.1038/sj.onc.1206701.
- Drummond G.R., Selemidis S., Griendling K.K., Sobey C.G. Combating oxidative stress in vascular disease: NADPH oxidases as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(6):453–71. doi: 10.1038/nrd3403.
- Panday A., Sahoo M.K., Osorio D., Batra S. NADPH oxidases: an overview from structure to innate immunity-associated pathologies. *Cell Mol Immunol.* 2015;12(1):5–23. doi: 10.1038/cmi.2014.89.
- Aktan F. iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation. *Life Sci.* 2004;75(6):639–53. doi: 10.1016/j.lfs.2003.10.042.
- Ohta S., Matsuda S., Gunji M., Kamogawa A. The role of nitric oxide in radiation damage. *Biol Pharm Bull.* 2007;30(6):1102–7. doi: 10.1248/bpb.30.1102.
- Frey B., Rückert M., Deloch L. Immunomodulation by ionizing radiation-impact for design of radio-immunotherapies and for treatment of inflammatory diseases. *Immunol Rev.* 2017;280(1):231–48. doi: 10.1111/imr.12572.
- Yahyapour R., Amini P., Rezapoor S. Targeting of Inflammation for Radiation Protection and Mitigation. *Curr Mol Pharmacol.* 2018;11(3):203–10. doi: 10.2174/1874467210666171108165641.
- Gorski D.H., Beckett M.A., Jaskowiak N.T. Blockage of the vascular endothelial growth factor stress response increases the antitumor effects of ionizing radiation. *Cancer Res.* 1999;59(14):3374–8. PMID: 10416597.
- Tong R.T., Boucher Y., Kozin S.V., Winkler F., Hicklin D.J., Jain R.K. Vascular normalization by vascular endothelial growth factor receptor 2 blockade induces a pressure gradient across the vasculature and improves drug penetration in tumors. *Cancer Res.* 2004;64(11):3731–6. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0074.
- Wendt T.G., Grabenbauer G.G., Rödel C.M. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1318–24. doi: 10.1200/JCO.1998.16.4.1318.
- Swift M., Morrell D., Cromartie E., Chamberlin A.R., Skolnick M.H., Bishop D.T. The incidence and gene frequency of ataxia-telangiectasia in the United States. *Am J Hum Genet.* 1986;39(5):573–83. PMID: 3788973.
- Iannuzzi C.M., Atencio D.P., Green S., Stock R.G., Rosenstein B.S. ATM mutations in female breast cancer patients predict for an increase in radiation-induced late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(3):606–13. doi: 10.1016/s0360-3016(01)02684-0.
- Meghrajani C.F., Co H.C., Ang-Tiu C.M., Roa F.C. Topical corticosteroid therapy for the prevention of acute radiation dermatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2013;6(6):641–9. doi: 10.1586/17512433.2013.841079.
- McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy. *Semin Oncol Nurs.* 2006;22(3):163–73. doi: 10.1016/j.soncn.2006.04.004.
- Frederick D.M., Renato G.P. Radiobiology and radiation effects. In: Wolff K., Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilchrist B.A., Paller A.S., Leffell D.J., eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008. Pp. 858–862.
- Bray F.N., Simmons B.J., Wolfson A.H., Nouri K. Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016;6(2):185–206. doi: 10.1007/s13555-016-0120-y.
- Bernier J., Domenge C., Ozsahin M. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1945–52. doi: 10.1056/NEJMoa032641.
- Madison K.C. Barrier function of the skin: “la raison d’être” of the epidermis. *J Invest Dermatol.* 2003;121(2):231–41. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12359.x.
- Porock D., Kristjanson L., Nikolett S., Cameron F., Pedler P. Predicting the severity of radiation skin reactions in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum.* 1998;25(6):1019–29. PMID: 9679261.
- Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1341–6. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
- Chan R.J., Webster J., Chung B., Marquart L., Ahmed M., Garantzios S. Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer.* 2014;14:53. doi:10.1186/1471-2407-14-53.
- Bolderston A., Lloyd N.S., Wong R.K., Holden L., Robb-Blenderman L.; Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care. The prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy: a systematic review and practice guideline. *Support Care Cancer.* 2006;14(8):802–17. doi: 10.1007/s00520-006-0063-4.
- Wong R.K., Bensadoun R.J., Boers-Doets C.B. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Support Care Cancer.* 2013;21(10):2933–48. doi: 10.1007/s00520-013-1896-2.
- Пономаренко Г.Н. Общая физиотерапия: учебник. 5-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 365 с. [Ponomarenko G.N. General Physiotherapy: textbook. 5th ed., revised. and additional M.: GEOTAR-Media, 2013. 365 p. (In Russ.)].
- Elad S., Cheng K.K.F., Lalla R.V. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy [published correction appears in *Cancer*. 2021;127(19):3700]. *Cancer.* 2020;126(19):4423–31. doi: 10.1002/ncr.33100.
- Tran T.N., Hoang M.V., Phan Q.A. Fractional epidermal grafting in combination with laser therapy as a novel approach in treating radiation dermatitis. *Semin Cutan Med Surg.* 2015;34(1):42–7. doi: 10.12788/sder.2015.0141.
- Saei S., Sahebnaasagh A., Ghasemi A. Efficacy of sucralfate ointment in the prevention of acute proctitis in cancer patients: A randomized controlled clinical trial. *Caspian J Intern Med.* 2020;11(4):410–8. doi: 10.22088/cjim.11.4.410.
- Kouvaris J.R., Kouloulas V.E., Plataniotis G.A., Kokakis J.D., Vlahos L.J. Topical granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for radiation dermatitis of the vulva. *Br J Dermatol.* 2001;144(3):646–7. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04115.x.
- Dunst J., Semlin S., Pigorsch S., Müller A.C., Reese T. Intermittent use of amifostine during postoperative radiochemotherapy and acute toxicity in rectal cancer patients. *Strahlenther Onkol.* 2000;176(9):416–21. doi: 10.1007/pl00002350.
- Viswanath L., Bindhu J., Krishnamurthy B., Suresh K.P. Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) accelerates healing of radiation induced moist desquamation of the skin. *Klin Onkol.* 2012;25(3):199–205. PMID: 22724569.
- Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0 (May 28, 2009) [Электронный ресурс: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf]. US Department of Health and Human Services; National Institute of Health, National Cancer Institute v.4.03. 2010.

Клинический случай первичной множественной гемангиоэндотелиомы у ребенка с поражением центральной нервной системы

М.А. Колчева^{1,2}, Э.В. Кумирова^{1,3,4}, М.И. Лившиц¹, Д.А. Скобеев¹, В.Н. Умеренков¹,
Б.И. Олейников^{1,2}, А.А. Кузнецова^{1,5}, Г.Е. Чмутин^{1,2}

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

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117977, Москва, ул. Профсоюзная, 86;

⁴ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

⁵ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 115419, Москва, ул. Донская, 43

Контактные данные: Элла Вячеславовна Кумирова k_ella2004@mail.ru

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома (ЭГЭ) — редчайшая опухоль сосудистого ряда, встречающаяся в головном мозге. В педиатрической группе пациентов доля ЭГЭ составляет всего 0,02 % всех новообразований головного мозга, в связи с чем онкогенез и причины возникновения данного новообразования в настоящий момент изучены недостаточно. Внутрочерепная локализация ЭГЭ чрезвычайно редка, тем не менее данный вид новообразования должен быть включен в дифференциально-диагностический ряд при выявлении на магнитно-резонансной томографии множественных внутримозговых образований небольшого размера с гипointенсивным МР-сигналом в режиме T2. Специфической терапии в настоящее время для данного заболевания не разработано, оптимальным способом лечения является хирургическое удаление объемного образования при возможности выполнения данного вида лечения. В нашей статье представлен клинический случай первичного множественного поражения центральной нервной системы у ребенка 14 лет с длительным анамнезом эпилепсии.

По нашим данным, представленный клинический случай первичной множественной ЭГЭ головного мозга в педиатрической популяции является единственным зарегистрированным в мире.

Ключевые слова: эпителиоидная гемангиоэндотелиома, опухоли мозга, множественные внутрочерепные образования, сосудистая опухоль

Для цитирования: Колчева М.А., Кумирова Э.В., Лившиц М.И., Скобеев Д.А., Умеренков В.Н., Олейников Б.И., Кузнецова А.А., Чмутин Г.Е. Клинический случай первичной множественной гемангиоэндотелиомы у ребенка с поражением центральной нервной системы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(4):88–95.

Информация об авторах

М.А. Колчева: ординатор по направлению «нейрохирургия» на базе Морозовской ДГКБ, кафедры нервных болезней и нейрохирургии РУДН, e-mail: masha20101997@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6460-5234>

Э.В. Кумирова: д.м.н., врач-детский онколог, заместитель главного врача по онкологии Морозовской ДГКБ, главный научный сотрудник РНЦРР, научный консультант НИИ ДООГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>
М.И. Лившиц: к.м.н., врач-нейрохирург, заведующий отделением нейрохирургии Морозовской ДГКБ, e-mail: milivshitz@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7010-0101>

Д.А. Скобеев: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Морозовской ДГКБ, e-mail: dmitry.skobeev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6446-9201>

В.Н. Умеренков: врач-нейрохирург отделения нейрохирургии Морозовской ДГКБ, e-mail: wicnic@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7821-0997>
Б.И. Олейников: врач-нейрохирург отделения нейрохирургии Морозовской ДГКБ, клинический аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии РУДН, e-mail: 4ar5@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5954-5505>

А.А. Кузнецова: врач-невролог отделения нейрохирургии Морозовской ДГКБ, младший научный сотрудник НПЦ им. З.П. Соловьева, e-mail: nevrolog.kuznetsova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0344-9765>

Г.Е. Чмутин: д.м.н., профессор, врач-нейрохирург, руководитель нейрохирургической службы Морозовской ДГКБ, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии РУДН, e-mail: chmutin_ge@pfur.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3323-508X>

Вклад авторов

М.А. Колчева, Э.В. Кумирова: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи

Э.В. Кумирова, М.И. Лившиц, А.А. Кузнецова: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, одобрение текста рукописи

В.Н. Умеренков, Д.А. Скобеев, Б.И. Олейников, Г.Е. Чмутин: сбор и обработка данных

Clinical case of primary multiple hemangioendothelioma in a child with CNS lesions

M.A. Kolcheva^{1,2}, E.V. Kumirova^{1,3,4}, M.I. Livshits¹, D.A. Skobeev¹, V.N. Umerenkov¹, B.I. Oleynikov^{1,2},
A.A. Kuznetsova^{1,5}, G.E. Chmutin^{1,2}

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

²Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; ³Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow, 117977, Russia; ⁴N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; ⁵Scientific and Practical Psychoneurological Center named after Z.P. Solovyov of the Moscow City Healthcare Department; 43 Donskaya St., Moscow, 115419, Russia

Epithelioid hemangioendothelioma (EHE) is one of the rarest vascular tumor found in the brain. In the pediatric group of patients, the proportion of EHE is only 0.02% of all brain neoplasms, and therefore oncogenesis and the causes are currently not well understood. Intracranial localization of EHE is extremely rare, nevertheless, this type of neoplasm should be included in the differential diagnostic series when multiple small intracerebral masses with hypointense MR signal in T2 mode are detected on magnetic resonance imaging. No specific therapy is currently developed for this disease, the optimal treatment is surgical removal of the volumetric mass if this type of treatment is possible. This article presents a clinical case of a primary multiple CNS lesion in a 14-year-old child with a long history of epilepsy.

According to our data, the presented clinical case is the only one registered in the world, with primary multiple CNS EHE of the brain in the pediatric population.

Key words: epithelioid hemangioendothelioma, brain tumor, multiple intracranial masses, vascular tumor

For citation: Kolcheva M.A., Kumirova E.V., Livshits M.I., Skobeev D.A., Umerenkov V.N., Oleynikov B.I., Kuznetsova A.A., Chmutin G.E. Clinical case of primary multiple hemangioendothelioma in a child with CNS lesions. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(4):88–95.

Information about the authors

M.A. Kolcheva: Resident in Neurosurgery at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery at the Peoples' Friendship University of Russia, e-mail: masha20101997@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6460-5234>

E.V. Kumirova: Dr. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Deputy Chief Physician for Oncology Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, Chief Lead Officer Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia, Scientific Consultant 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>

M.I. Livshits: Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon, Head of the Neurosurgery Department at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: milivshitz@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7010-0101>

D.A. Skobeev: Pathologist Pathology Department at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: dmitry.skobeev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6446-9201>

V.N. Umerenkov: Neurosurgeon Neurosurgery Department at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: wicnic@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7821-0997>

B.I. Oleinikov: Neurosurgeon Neurosurgery Department at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, Clinical Postgraduate Student, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery at the Peoples' Friendship University of Russia, e-mail: 4ar5@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5954-5505>

A.A. Kuznetsova: Neurologist Neurosurgery Department at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, Junior Researcher at the Scientific and Practical Psychoneurological Center named after Z.P. Solovyov of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: nevrolg.kuznetsova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0344-9765>

G.E. Chmutin: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Neurosurgeon, Head of Neurosurgical Service at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, Head of Department of Nervous Diseases and Neurosurgery at the Peoples' Friendship University of Russia, e-mail: chmutin_ge@pfur.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3323-508X>

Authors' contributions

M.A. Kolcheva, E.V. Kumirova: research design development, data collection, analysis of data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article

E.V. Kumirova, M.I. Livshits, A.A. Kuznetsova: research design development, data collection, analysis of data obtained, approval text of the article

V.N. Umerenkov, D.A. Skobeev, B.I. Oleynikov, G.E. Chmutin: data collection and processing

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

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома (ЭГЭ) является редкой опухолью сосудистого происхождения, сочетающей некоторые признаки гемангиомы и ангиосаркомы одновременно. Впервые данное новообразование было описано Weiss и Enzinger [1] в 1982 г. и гистологически классифицировано в виде 4 вариантов: эпителиоидный, веретенообразный, папиллярный и капозиформный. ЭГЭ встречается во всех возрастных группах. У женщин отмечается большая предрасположенность в отличие от мужчин (2:1), корреляция между возрастом и частотой развития ЭГЭ достоверно не выявлена.

ЭГЭ демонстрирует патологические характеристики, присущие как доброкачественным, так и злокачественным новообразованиям. Злокачественными признаками ЭГЭ являются способность к инвазии в окружающие ткани и метастазированию, а также склонность к развитию рецидивов, причем эти признаки более выражены при локализации образования в веществе головного мозга. Первичный очаг, как правило, локализуется в печени (21%) или печени и легких (18%), или легких (12%), или костной ткани (14%). В классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2007 г. ЭГЭ классифицировалась как новообразование I степени (низкая степень)

злокачественности. По классификации опухолей центральной нервной системы (ЦНС) ВОЗ 2021 г. ЭГЭ относится к промежуточным опухолям III степени злокачественности [2], что меняет тактику послеоперационного ведения больных, предполагая более интенсивное наблюдение и обязательное рассмотрение вопроса о необходимости проведения адъювантной терапии.

Прогноз у пациентов с ЭГЭ неясен, поскольку течение заболевания и исходы широко варьируют, от длительной полной ремиссии до стремительного прогрессирования, развития рецидивов и метастазирования [3–5].

Исходя из существующих литературных источников, внутричерепная ЭГЭ в подавляющем большинстве случаев представлена единичным поражением, всего описано 47 подобных случаев. Мультифокальное первичное поражение вещества головного мозга во взрослой когорте пациентов встречается крайне редко [3], в педиатрической группе сообщений о множественном первичном поражении головного мозга, по нашим данным, нет.

В представленном клиническом случае мы описываем клиническое течение первичного мультифокального поражения головного мозга ЭГЭ у девочки 14 лет с длительным анамнезом эпилепсии.

Клинический случай

В нейрохирургическое отделение ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» обратилась **девочка 14 лет** с жалобами на приступы подергивания в правой руке, постепенно переходящие в дистоническую установку конечности без нарушения сознания. Из анамнеза известно, что с 7 лет пациентка страдает эпилепсией, отмечались пароксизмальные эпизоды в виде резкого испуга, крика, поворота головы и глаз вправо с переходом в билатеральный тонико-клонический приступ, длительно принимала антиэпилептическую терапию (АЭТ) — препарат вальпроевой кислоты, на фоне терапии в течение 4 лет отмечалась ремиссия, в 12 лет АЭТ полностью отменена. Однако вскоре после отмены эпилептические приступы вернулись, поэтому АЭТ была возобновлена: вальпроевая кислота не позволяла достичь контроля над приступами, проводился подбор АЭТ, на момент поступления получала леветирацетам и окскарбазепин. Несмотря на проведение противосудорожной терапии, частота приступов увеличивалась, в связи с чем амбулаторно выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга.

При обращении в стационар отмечалась резистентность приступов к проводимой АЭТ, стойкая гипокальциемия. Других неврологических отклонений не отмечалось. Эпидемиологический анамнез не отягощен, перенесенных инфекционных заболеваний, оперативных вмешательств не было, хронические заболевания за исключением эпилепсии отсутствовали.

При МРТ головного мозга выявлено множественное очаговое поражение полушарий головного мозга, преимущественно затылочной доли, с выраженным перифо-

кальным отеком. Кроме затылочной доли отмечалось также поражение премоторной и моторной коры, и в меньшей степени других функциональных зон головного мозга. В стационаре при проведении повторной МРТ головного мозга с контрастным усилением подтверждено первично-множественное внутримозговое опухолевое поражение с низкой интенсивностью на T2-взвешенных изображениях, очаги интенсивно накапливали контрастное вещество, без динамики в сравнении с предыдущим исследованием (рис. 1).

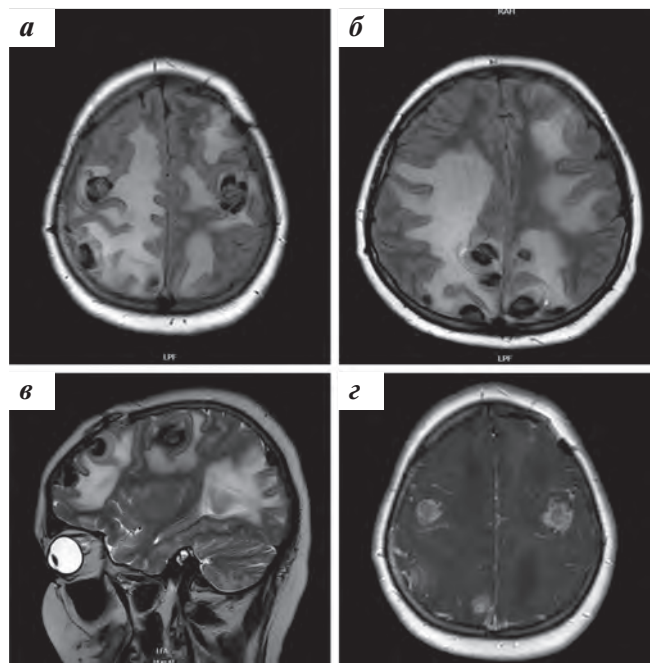


Рис. 1. МРТ пациентки: а, б, в — МР-картина множественных внутримозговых опухолевых образований лобной, теменной и затылочной областей, с выраженным перифокальным отеком в режиме T2, срединная дислокация мозговых структур; г — интенсивное накопление контрастного вещества опухолевыми узлами

Fig. 1. MRI of the patient: а, б, в — MRI picture of multiple intracerebral tumor formations in the frontal, parietal and occipital regions, with severe perifocal edema in T2 mode, median dislocation of brain structures; г — intensive accumulation of contrast agent by tumor nodes

При оценке МР-картины проводился дифференциальный диагноз между множественными каверномами головного мозга, паразитарной инвазией, метастатическим поражением опухолевым процессом. В общем анализе крови и коагулограмме без значимых изменений, в биохимическом анализе крови отмечалась стойкая гипокальциемия, корригируемая на фоне инфузии препаратов кальция, генез которой остался невыясненным. Исследование крови и цереброспинальной жидкости методом иммуноферментного анализа исключило паразитарную инвазию. При проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства не выявлено первичного очага и метастазов. В офтальмологическом статусе на глазном дне отмечались застойные диски зрительных нервов, быстрое снижение остроты зрения в течение 10 дней, вероятнее всего, вследствие двустороннего поражения затылочной доли. Проводилась дальнейшая коррекция АЭТ без существенного эффекта, приступы меняли латерализацию.

Учитывая объем поражения и распространенность опухолевого процесса, тотальная резекция не представлялась возможной. В целях установления окончательного диагноза была выполнена биопсия опухолевого узла лобной доли слева. Интраоперационно наблюдалось пролабирование вещества мозга в трепанационное окно, достоверно свидетельствующее о повышении внутричерепного давления. Под контролем интраоперационной навигации удалено одно из образований, располагавшееся субкортикально в правой лобной доле. По результатам гистологического исследования: темно-багровый узел плотнотканной консистенции с пролиферацией эпителиоидных и веретеновидных клеток среднего и крупного размера в интактных участках. Гистологическое заключение — экстрагенитальный эндометриоз. В целях подтверждения диагноза были проведены дополнительные методы исследования (ультразвуковое исследование органов малого таза, исследование крови на хорионический гонадотропин человека, альфа-фетопротеин, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон) — патологических изменений получено не было.

Повторно изучен опухолевый материал с выполнением гистологического и иммуногистохимического исследований в лаборатории патологоанатомического отделения Морозовской ДГКБ. Характеристики стромы достоверно определить не представлялось возможным из-за обширных кровоизлияний и гемосидероза, в клетках образования выявлена экспрессия CD31, Fli1, ERG, Vimentin (рис. 2–4). Окончательно верифицирован диагноз: эпителиоидноклеточная/веретенноклеточная сосудистая опухоль с высокой митотической активностью (до 2–3 фигур митозов), без убедительных признаков вазоформации.

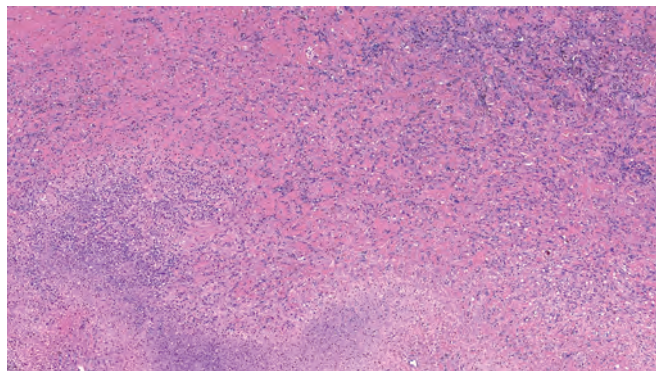


Рис. 2. Опухолевая ткань представлена пролиферацией эпителиоидных и веретеновидных клеток среднего и крупного размера. Клеточные элементы с обильной эозинофильной цитоплазмой, в части клеток определяются немногочисленные интрацитоплазматические вакуоли. Окраска гематоксилином и эозином, × 10

Fig. 2. The tumor tissue is represented by the proliferation of epithelioid and fusiform cells of medium and large size. Cellular elements with abundant eosinophilic cytoplasm, few intracytoplasmic vacuoles are determined in some cells. Stained with hematoxylin and eosin, × 10

Опухолевый материал также был изучен с помощью методики профилей метилирования ДНК в зарубежной референс-лаборатории German Cancer Research Center, Германия (руководитель отдела нейропатологии Института патологии профессор А. von Deimling), где

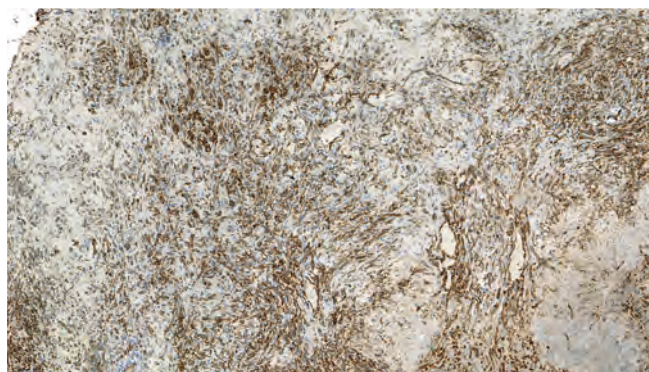


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование с анти-CD31 демонстрирует позитивную реакцию в клетках образования, × 10

Fig. 3. Immunohistochemical study with anti-CD31 shows a positive reaction in the formation cells, × 10



Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование с анти-ERG демонстрирует позитивную реакцию в клетках образования, × 10

Fig. 4. Immunohistochemical study with anti-ERG shows a positive reaction in the formation cells, × 10

геномную ДНК выделяли из фиксированной формалином залитой парафином ткани опухоли (FFPE) в соответствии со стандартными процедурами и использовали для профилирования метилирования ДНК. Были использованы профили метилирования ДНК на платформах Infinium HumanMethylation850 BeadChip или Infinium MethylationEPIC Kit (Illumina, Сан-Диего, США). Результаты метилирования были классифицированы по версии V12.2 классификатора сарком (www.molecularneuropathology.org), что подтвердило ранее установленный диагноз. Результат молекулярно-генетического исследования демонстрирует принадлежность опухоли к метилиционному классу ЭГЭ с высоким индексом корреляции (более 0,9) (рис. 5).

Method:	
Analysis using Illumina Human Methylation 850 (850k) Array and internal sarcoma classifier V12.2.	
Mutational analysis on tumor DNA via "Next Generation Sequencing" on Illumina NextSeq platform for 160 brain tumor-related genes applying the panel NPHD2019A, enriched with Agilent SureSelect method. The data were filtered for exonic alterations, which are not reported in the 1000-genome database.	
Findings:	
Classification "sarcoma classifier"	methylation class epithelioid haemangi endothelioma
Version "sarcoma classifier"	V12.2 Score: 0.98
Copy number variations:	
focal loss on chromosome 12q	

Рис. 5. Результат молекулярно-генетического исследования демонстрирует принадлежность опухоли к метилиционному классу ЭГЭ с высоким индексом корреляции (более 0,9)

Fig. 5. The result of a molecular genetic study demonstrates that the tumor belongs to the methylation class of the EHE with a high correlation index (more than 0.9)

Стоит отметить, что иммуногистохимические исследования на мембранный белок межклеточных контактов эндотелиальных клеток — CD31 и фактор транскрипции сосудистых новообразований — ERG, выполненные в лаборатории патологоанатомического отделения Морозовской ДГКБ, также обладают высокой чувствительностью и специфичностью и могут быть использованы для достоверного подтверждения эндотелиального генеза данных новообразований. Уникальным признаком ЭГЭ является наличие молекулярного маркера — хромосомной транслокации, приводящей к слиянию генов *WWTR1-CAMTA1*, что используется в качестве подтверждения ЭГЭ в сомнительных случаях [6]. Гены *WWTR1-CAMTA1* играют важную роль в онкогенезе [7]. Их слияние посредством транслокации является отличительной чертой ЭГЭ любой локализации [8]. В опухолевом материале нашего клинического случая, исследованного дополнительно с помощью РНК-секвенирования, данного слияния выявлено не было. Тем не менее данный факт не влияет на окончательный диагноз в случае наличия подтверждения методикой ДНК-метилирования.

В течение 3 нед после поступления пациентки в Морозовскую ДГКБ ее состояние постепенно ухудшалось за счет прогрессирующей потери зрения с развитием амавроза, учащения резистентных к терапии эпилептических приступов. Учитывая невозможность осуществления радикального оперативного вмешательства и использования лучевой терапии ввиду выраженного перифокального отека, проводилась таргетная терапия препаратом группы ингибиторов тирозинкиназ, гормональная терапия глюкокортикостероидами (ГКС), противоотечная терапия фуросемидом и АЭТ в виде постоянного приема леветирацетама, окскарбазепина, топирамата. При попытках деэскалации гормональной терапии наблюдалось учащение судорожных приступов.

С учетом данных зарубежной литературы о потенциальной эффективности пазопаниба [9] — мультикиназного ингибитора протеинкиназ (в том числе тирозинкиназ рецепторов эндотелиальных факторов роста-1, -2, -3 (VEGFR-1, -2, -3) в отношении ЭГЭ препарат был использован и у нашей пациентки. Проведено лечение таргетным препаратом пазопаниб в дозе 400 мг 1 раз в течение 60 дней. Ингибитор m-TOR в нашем случае не использовался, однако имеются данные об удовлетворительных клинических результатах применения таких препаратов [8, 10]. В течение первого месяца отмечалась положительная динамика в виде снижения частоты судорожных приступов, некоторого уменьшения перифокального отека на контрольном МРТ-исследовании, что, вероятнее всего, было связано с использованием ГКС, чем с приемом таргетного препарата. Однако в дальнейшем состояние пациентки вновь ухудшилось: появились головная боль, резистентные к терапии эпилептические приступы, эпизоды нарушения сознания. Контрольная МРТ головного мозга через 2 мес от начала приема пазопаниба свидетельствовала о нарастании перифокального отека без видимого увеличения размеров образований, с появлением одного

нового очага поражения в головном мозге. Проводимая симптоматическая терапия (ГКС, противоотечная, антиэпилептическая) не имела значимого эффекта. Летальный исход наступил в результате прогрессии заболевания, нарастания отека и дислокации головного мозга. Общий срок наблюдения за пациенткой составил 1,5 года с момента поступления в стационар.

Обсуждение

Термин ЭГЭ был впервые предложен Weiss и Enzinger в 1982 г. для обозначения сосудистой опухоли с промежуточными признаками гемангиомы и ангиосаркомы, имеющей эпителиоидные черты [1]. Данная опухоль, как правило, развивается в легких, печени, костях и мягких тканях. В литературе описано 47 случаев внутричерепной локализации ЭГЭ у взрослых пациентов [4, 5, 11–28], по которым Zheng et al. представили литературный обзор [28].

Случаи педиатрической ЭГЭ чрезвычайно редки. В мировой литературе описано не более 10 случаев у детей [14–18, 29–32]. Средний возраст пациентов широко варьирует от 1 года до 80 лет. О наследственных случаях не сообщается. Было предположено несколько факторов риска развития ЭГЭ печени, включая пероральные контрацептивы, винилхлорид [21], асбест, алкоголь, торотраст, травму печени, вирус гепатита и хроническое заболевание печени. Тем не менее не сообщалось о выявлении факторов риска развития именно внутричерепной ЭГЭ. Когорта пациентов детского возраста с внутричерепной ЭГЭ [12] представлена в таблице.

Надо отметить, что типичных исключительно для ЭГЭ КТ или МРТ рентгенологических признаков не существует. В нашем случае были продемонстрированы многочисленные небольшие узлы в головном мозге с низкой интенсивностью на T2-взвешенных изображениях, что может быть характерно для широкого спектра патологий, таких как множественные каверномы, метастатическое поражение, паразитарная инвазия. В литературе обсуждается привлекательность метода позитронной эмиссионной томографии/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, но для опухолей, локализующихся экстракраниально [33]. Однако чувствительность данного радиофармпрепарата (РФП) не изучена в силу редкости ЭГЭ в ЦНС, так же, как и традиционно используемых для оценки опухолей мозга РФП (^{11}C -метионин и тирозин). Хотя ЭГЭ встречается редко, следует помнить о существовании данного новообразования в классификации и включать его в дифференциально-диагностический ряд при ведении пациентов с множественными внутримозговыми образованиями [34]. Данный клинический случай также интересен тем, что первично-множественное распространение опухоли не метастатического характера в детском возрасте ранее не описывалось в литературе.

Клиническое течение ЭГЭ также вариабельно. В некоторых сообщениях представлены случаи без прогрессирования с длительным периодом наблюде-

Случаи внутричерепной ЭГЭ в педиатрической группе пациентов, опубликованные в литературе

Cases of intracranial EHE in the pediatric patient group published in the literature

№	Описанные в литературе детские случаи <i>Children's cases described in the literature</i>	Возраст, пол <i>Age, gender</i>	Зона поражения ЭГЭ <i>EHE damage zone of the brain</i>	Проведенное хирургическое лечение <i>Performed surgical treatment</i>	Адьювантная терапия в послеоперационном периоде <i>Adjuvant therapy in the postoperative period</i>	Исход <i>Outcome</i>
1	Chen et al. [14]	7 лет, девочка <i>7 years old, girl</i>	Правый Гассеров узел <i>Right Gasser knot</i>	Тотальное удаление <i>Total removal</i>	Нет <i>No</i>	Нет признаков остаточной опухоли (катамнез 5 лет) <i>No signs of residual tumor (follow-up 5 years)</i>
2	Chen et al. [14]	3 месяца, мальчик <i>3 months, boy</i>	Продолговатый мозг <i>Medulla</i>	Субтотальное удаление <i>Subtotal removal</i>	Химиотерапия <i>Chemotherapy</i>	Уменьшение размеров опухоли (катамнез 4 года) <i>Reducing the size of the tumor (follow-up 4 years)</i>
3	Chow et al. [15]	4 месяца, мальчик <i>4 months, boy</i>	Правая лобно-височная область <i>Right frontotemporal region</i>	Субтотальное удаление, 4 раза <i>Subtotal removal, 4 times</i>	Нет <i>No</i>	Рецидив дважды, далее выпал из группы наблюдения <i>Relapsed twice, then dropped out of the observation group</i>
4	Hodaie et al. [16]	4 месяца, мальчик <i>4 months, boy</i>	Левая височная доля <i>Left temporal lobe</i>	Тотальное удаление <i>Total removal</i>	Нет <i>No</i>	Нет признаков остаточной опухоли (катамнез 1 год) <i>No signs of residual tumor (follow-up 1 year)</i>
5	Liena et al. [17]	2 недели, мальчик <i>2 weeks, boy</i>	Правая височно-затылочная область <i>Right temporo-occipital region</i>	Тотальное удаление <i>Total removal</i>	Нет <i>No</i>	Летальный, на следующий день после операции <i>Lethal, the day after surgery</i>
6	Mohan et al. [18]	15 лет, девочка <i>15 years old, girl</i>	Правая лобно-височно-теменная область <i>Right frontotemporal-parietal region</i>	Тотальное удаление <i>Total removal</i>	Лучевая терапия <i>Radiation therapy</i>	Рецидив в течение 3 нед, летальный исход в течение 4 нед с момента операции <i>Relapse within 3 weeks, death within 4 weeks of surgery</i>
7	Tamman et al. [29]	4 года, мальчик <i>4 years old, boy</i>	Левый церебропонтинный угол <i>Left cerebropontine angle</i>	Субтотальное удаление <i>Subtotal removal</i>	Лучевая терапия <i>Radiation therapy</i>	Остаточный фрагмент опухоли, без роста (катамнез 2 мес) <i>Residual fragment of the tumor, without growth (follow-up 2 months)</i>
8	Taratuto et al. [30]	4 года, мальчик <i>4 years old, boy</i>	Правая теменная доля <i>Right parietal lobe</i>	Субтотальное удаление <i>Subtotal removal</i>	Нет <i>No</i>	Остаточный фрагмент опухоли, без роста (катамнез 6 лет) <i>Residual fragment of the tumor, without growth (follow-up 6 years)</i>
9	Venizelos et al. [31]	11 месяцев, мальчик <i>11 months, boy</i>	Правая височно-теменно-затылочная область <i>Right temporo-parieto-occipital region</i>	Тотальное удаление, 2 раза <i>Total removal, 2 times</i>	Нет <i>No</i>	Рецидив в течение 6 мес, нет признаков остаточной опухоли после 2-й операции <i>Recurrence within 6 months, no evidence of residual tumor after 2nd operation</i>
10	Aniba et al. [32]	3 года, девочка <i>3 years old, girl</i>	Орбита, кавернозный синус, левый верхний носовой ход <i>Orbit, cavernous sinus, left superior nasal passage</i>	Субтотальное удаление <i>Subtotal removal</i>	Нет <i>No</i>	Рецидив в течение 2 мес, летальный исход в течение 2 мес с момента операции <i>Relapse within 2 months, death within 2 months of surgery</i>

ния [17], в то время как в других — случаи с быстрым ухудшением состояния [3, 4, 11].

При анализе клинических случаев в педиатрической практике отсутствуют случаи с множественным церебральным поражением, летальность отмечалась в случаях тотального и субтотального удаления, однако независимо от проведения адьювантной терапии после оперативного вмешательства часть наблюдаемых пациентов детского возраста выжили с одним внутричерепным очагом. В нашем клиническом наблюдении мы предполагаем, что агрессивное течение ЭГЭ у нашей пациентки было связано с невозможностью оперативного лечения, множественной локализацией очагов с перифокальным отеком и смещением сре-

динных структур, что приводило к прогрессирующему повышению внутричерепного давления.

Несмотря на отсутствие единых рекомендаций по лечению пациентов с ЭГЭ ввиду ее редкости, основным методом терапии остается удаление солитарных и полностью резектабельных внутричерепных поражений [14, 22]. В то же время опубликованы случаи выраженного интраоперационного кровотечения из опухолевого узла [15–17], а также летального исхода во время операции [26]. Хирургические возможности при множественных внутричерепных поражениях могут быть ограниченными, как это наблюдается в нашем примере. В некоторых случаях опубликовано применение лучевой или химиотерапии, но эффек-

тивность такого лечения не доказана [9]. В качестве таргетной терапии могут быть применены ингибиторы протеинкиназ, блокирующие ангиогенез сосудов опухоли и ее рост, а также mTOR-ингибитор (рапамицин — препарат сиролимус) [8], что в сочетании с приемом ГКС имеет удовлетворительный эффект в виде стабилизации заболевания сроком до 5 лет [8, 10] или незначительного уменьшения опухолевого узла в размерах [33]. В нашем случае в качестве таргетной терапии использовался ингибитор протеинкиназ [9], что, возможно, в сочетании с ГКС стабилизировало заболевание у пациентки на непродолжительное время, но не имело значимого позитивного эффекта.

Заключение

ЭГЭ головного мозга у детей — экстремально редкая патология. Может проявляться в виде одиночных или множественных внутримозговых образований, что затрудняет диагностику и раннюю верификацию опухоли. Клинические проявления ЭГЭ могут быть весьма разнообразны, а течение заболевания — стремительным, что в случае множественного поражения головного мозга является плохим прогностическим

признаком и может свидетельствовать об агрессивности роста опухоли. Данный вид опухоли следует включать в дифференциально-диагностический ряд при наличии множественных внутримозговых поражений с низкой интенсивностью сигнала на T2-взвешенных изображениях при МРТ. Молекулярно-генетическое исследование в целях выявления слияния генов *WWTR1-CAMTA1* с использованием современных высокотехнологичных методик, таких как ДНК-метилирование и РНК-секвенирование, рекомендовано для проведения дифференциальной диагностики ЭГЭ. В мировой литературе описано положительное влияние таргетной терапии ингибиторами протеинкиназ (тирозинкиназ), однако значимых успехов в увеличении продолжительности жизни пациентов на сегодняшний день не получено. В последнее время предлагается терапия mTOR-ингибиторами, имеющая более позитивный эффект на продолжительность жизни по сравнению с другими предложенными способами терапии. Однако случаев излечения заболевания при использовании данного вида терапии на сегодняшний день не зарегистрировано, прогноз остается крайне неблагоприятным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Weiss S.W., Enzinger F.M. Epithelioid hemangioendothelioma. A vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer*. 1982;50(5):970–81. doi: 10.1002/1097-0142(19820901)50:5<970::aid-cncr2820500527>3.0.co;2-z.
- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Ellison D.W., Figarella-Branger D., editors. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (IARC WHO Classification of Tumours), revised 4th edn., Agency for Research on Cancer, World Health Organization 2016-05-13, Pp. 11, 258. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Díaz R., Segura Á., Calderero V., Cervera I., Aparicio J., Jordá M.V., Pellín L. Central nervous system metastases of a pulmonary epithelioid haemangioendothelioma. *Eur Respiratory J*. 2004;23:483–6. doi: 10.1183/09031936.04.00060104.
- Endo T., Su C.C., Numagami Y., Shirane R. Malignant intracranial epithelioid hemangioendothelioma presumably originating from the lung: Case report. *J Neurooncol*. 2004;67:337–43. PMID: 23759830.
- Fernandes A.L., Ratilal B., Mafra M., Magalhaes C. Aggressive intracranial and extra-cranial epithelioid hemangioendothelioma: A case report and review of the literature. *Neuropathology*. 2006;26:201–5. doi: 10.11477/mf.1436203671.
- Gu H.L., Zeng S.X., Chang Y.B., Lin Z., Zheng Q.J., Zheng X.Q., Peng Z.W., Zhan S.Q. Multidisciplinary treatment based on surgery leading to long-term survival of a patient with multiple asynchronous rare primary malignant neoplasms: a case report and literature review. *Oncol Lett*. 2015;9(3):1135–41. doi: 10.3892/ol.2014.2833.
- Soape M.P., Verma R., Payne J.D., Wachtel M., Hardwicke F., Cobos E. Treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma: finding uses for thalidomide in a new era of medicine. *Case Rep Gastrointest Med*. 2015;2015:326795. doi: 10.1155/2015/326795.
- Engel E.R., Cournoyer E., Adams D.M., Stapleton S. A retrospective review of the use of sirolimus for pediatric patients with epithelioid hemangioendothelioma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42:e826–9. PMID: 31714437. doi: 10.1097/MPH.0000000000001643.
- Rosenberg A., Agulnik M. Epithelioid Hemangioendothelioma: Update on Diagnosis and Treatment. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(4):19. doi: 10.1007/s11864-018-0536-y.
- Ji Y., Chen S., Yang K., Xia C., Li L. Kaposiform hemangioendothelioma: current knowledge and future perspectives. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):39. doi: 10.1186/s13023-020-1320-1.
- Fryer J.A., Biggs M.T., Katz I.A., Brazier D.H., Shakespeare T.P. Intracranial epithelioid hemangioendothelioma arising at site of previously excised atypical meningioma. *Pathology*. 1998;30(2):95–9. doi: 10.1080/00313029800169026.
- Baehring J.M., Dickey P.S., Bannykh S.I. Epithelioid hemangioendothelioma of the suprasellar area: A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128:1289–93. PMID: 27656318.
- Chan Y.L., Ng H.K., Poon W.S., Cheung H.S. Epithelioid haemangioendothelioma of the brain: A case report. *Neuroradiology*. 2001;43:848–50. PMID: 11688702.
- Chen T.C., Gonzalez-Gomez I., Gilles F.H., McComb J.G. Pediatric intracranial hemangioendotheliomas: Case report. *Neurosurgery*. 1997;40:410–4. PMID: 9007881.
- Chow L.T., Chow W.H., Fong D.T. Epithelioid hemangioendothelioma of the brain. *Am J Surg Pathol*. 1992;16:619–25. PMID: 1376023.
- Hodaie M., Becker L., Teshima I., Rutka J.T. Total resection of an intracerebral hemangioendothelioma in an infant. Case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg*. 2001;34:104–12. PMID: 11287811. doi: 10.1159/000056003.
- Llena J.F., Hirano A., Inoue A. Vasoformative tumor of the brain – Immunohistology and ultrastructure. *Clin Neuropathol*. 1984;3:155–9. PMID: 6434214.
- Mohan S.M., Symms N.P., Pande A., Chakravarthy V.M., Ramamurthi R. Intracranial epithelioid hemangioendothelioma. *Childs Nerv Syst*. 2008;24:863–8. PMID: 15218955. doi: 10.1023/b:neon.0000027760.84461.c7.
- D'Annibale M., Piovanello P., Carlini P., Del Nonno F., Sciarretta F., Rossi M., Berloco P., Iappelli M., Lonardo M.T., Perrone R., Donnorso R. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: case report and review of the literature. *Transplant Proc*. 2002;34:1248–51. doi: 10.1016/s0041-1345(02)02751-3.
- Gelin M., Van de Stadt J., Rickaert F., Adler M., Lambilliotte J.P. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver following contact with

- vinyl chloride. Recurrence after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol.* 1989;8(1):99–106. doi: 10.1016/0168-8278(89)90168-2.
21. Golash A., Strang F.A., Reid H. Intracranial haemangioendothelioma mimicking a meningioma. *Br J Neurosurg.* 1999;13:594–7. PMID: 10715730. doi: 10.1080/026886999943123.
 22. Hamlat A., Casallo-Quilliano C., Saikali S., Lesimple T., Brassier G. Epithelioid hemangioendothelioma of the infundibular-hypothalamic region: Case report and literature review. *J Neurooncol.* 2004;67:361–6. PMID: 15164993. doi: 10.1023/b:neon.0000024240.97378.d0.
 23. Hurley T.R., Whisler W.W., Clasen R.A., Smith M.C., Bleck T.P., Doolas A., Dampier M.F. Recurrent intracranial epithelioid hemangioendothelioma associated with multicentric disease of liver and heart: Case report. *Neurosurgery.* 1994;35:148–51. PMID: 7936138. doi: 10.1227/00006123-199407000-00024.
 24. Kitaichi M., Nagai S., Nishimura K., Itoh H., Asamoto H., Izumi T., Dail D.H. Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma in 21 patients, including three with partial spontaneous regression. *Eur Respir J.* 1998;12:89–96. PMID: 9701420. doi: 10.1183/09031936.98.12010089.
 25. Kubota T., Sato K., Takeuchi H., Handa Y. Successful removal after radiotherapy and vascular embolization in a huge tentorial epithelioid hemangioendothelioma: A case report. *J Neurooncol.* 2004;68:177–83. PMID: 15218955. doi: 10.1023/b:neon.0000027760.84461.c7.
 26. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Burger P.C., Jouvett A., Scheithauer B.W., Kleihues P. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol.* 2007;114:97–109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4.
 27. Mistry A.M., Gordon D.L., Busler J.F., Coogan A.C., Kelly B.S. Diagnostic and therapeutic challenges in hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *J Gastrointest Cancer.* 2012;43:521–5. PMID: 22544493. doi: 10.1007/s12029-012-9389-y.
 28. Zheng J., Liu L., Wang J., Wang S., Cao Y., Zhao J. Primary intracranial epithelioid hemangioendothelioma: A low-proliferation tumor exhibiting clinically malignant behavior. *J Neurooncol.* 2012;110:119–27. doi: 10.1007/s11060-012-0945-x.
 29. Tammam A.G., Lewis P.D., Crockard H.A. Cerebellopontine angle epithelioid haemangioendothelioma in a 4-year-old boy. *Childs Nerv Syst.* 1997;13:648–50. PMID: 9454988. doi: 10.1007/s003810050162.
 30. Taratuto A.L., Zurbriggen G., Sevlever G., Saccoliti M. Epithelioid hemangioendothelioma of the central nervous system. Immunohistochemical and ultrastructural observations of a pediatric case. *Pediatr Neurosci.* 1998;14:11–4. PMID: 3217280. doi: 10.1159/000120355.
 31. Venizelos I.D., Paradinas F.J. Primary paediatric intracranial epithelioid haemangioendothelioma. *Histopathology.* 2002;41:172–4. PMID: 12147098. doi: 10.1046/j.1365-2559.2002.01424_3.x.
 32. Aniba K., Laghmari M., Lmejjati M., Ghannane H., Ait Benali S. A tragical paediatric case history of intraorbital and intracranial epithelioid hemangioendothelioma. *Case Rep Neurol Med.* 2012;2012:396097. doi: 10.1155/2012/396097. PMID: 23133764.
 33. Frota Lima L.M., Packard A.T., Broski S.M. Epithelioid hemangioendothelioma: evaluation by ¹⁸F-FDG PET/CT. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;11(2):77–86. PMID: 34079637.
 34. Parajón A., Vaquero J. Meningeal intracranial epithelioid hemangioendothelioma: Case report and literature review. *J Neurooncol.* 2008;88:169–73. PMID: 18278439. doi: 10.1007/s11060-008-9543-3.

Статья поступила в редакцию: 26.08.2022. Принята в печать: 18.11.2022.

Article was received by the editorial staff: 26.08.2022. Accepted for publication: 18.11.2022.

Лапароскопическая циторедуктивная операция с гипертермической химиоперфузией брюшной полости при перитонеальном саркоматозе у ребенка с эмбриональной рабдомиосаркомой: первый отечественный опыт в педиатрической практике

Д.Г. Ахаладзе¹, Л.Л. Рабаева¹, А.А. Кривоносов¹, Н.Н. Меркулов¹, С.Р. Талыпов¹,
И.В. Твердов¹, Н.Г. Ускова¹, Г.С. Рабаев², Н.С. Грачёв¹

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

²Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117

Контактные данные: Дмитрий Гурамович Ахаладзе d.g.akhaldze@gmail.com

Перитонеальный саркоматоз/канцероматоз — редкая патология в педиатрической практике, встречающаяся, как правило, при различных саркомах, саркомоподобных опухолях, десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли. Циторедуктивная операция с последующей химиоперфузией брюшной полости зарекомендовала себя как эффективный метод лечения подобных состояний во взрослой практике и набирает популярность в детской. Лапароскопическая циторедукция с последующей гипертермической химиоперфузией, применяемая у взрослых пациентов, имеет ряд преимуществ: раннее восстановление после операции, сокращение сроков госпитализации, своевременное начало адъювантной химиотерапии, однако опыт применения малоинвазивной методики у детей ограничен.

В статье представлено первое в отечественной практике клиническое наблюдение пациента 17 лет с эмбриональной рабдомиосаркомой яичка и перитонеальным саркоматозом брюшной полости, которому проведена лапароскопическая циторедуктивная операция с гипертермической химиоперфузией.

Ключевые слова: лапароскопическая циторедуктивная операция, HIPEC, гипертермическая химиоперфузия, эмбриональная рабдомиосаркома, дети

Для цитирования: Ахаладзе Д.Г., Рабаева Л.Л., Кривоносов А.А., Меркулов Н.Н., Талыпов С.Р., Твердов И.В., Ускова Н.Г., Рабаев Г.С., Грачёв Н.С. Лапароскопическая циторедуктивная операция с гипертермической химиоперфузией брюшной полости при перитонеальном саркоматозе у ребенка с эмбриональной рабдомиосаркомой: первый отечественный опыт в педиатрической практике. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(4):96–101.

Информация об авторах

Д.Г. Ахаладзе: д.м.н., руководитель отдела торакоабдоминальной хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: d.g.akhaldze@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

Л.Л. Рабаева: врач-детский онколог НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: lilkin2013@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>

А.А. Кривоносов: врач-детский хирург отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: bronhh@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2636-0675>

Н.Н. Меркулов: врач-детский хирург отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dr.mernick@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>

С.Р. Талыпов: к.м.н., врач-детский хирург отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: riumych@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5308-6544>

И.В. Твердов: врач-детский хирург отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: twerdoviwan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5150-1436>

Н.Г. Ускова: к.м.н., врач-детский хирург отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nataliyauskova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9424-1646>

Г.С. Рабаев: врач-детский хирург, детский онколог РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: rabaevgesha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5691-2522>

Н.С. Грачёв: д.м.н., доцент, заместитель генерального директора и директор Института онкологии и детской хирургии, заведующий отделением онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nick-grachev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Вклад авторов

Д.Г. Ахаладзе: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи

А.А. Кривоносов: сбор данных, подготовка списка литературы, подготовка визуализации пациентов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, составление резюме

Л.Л. Рабаева, Н.Н. Меркулов, С.Р. Талыпов, И.В. Твердов, Н.Г. Ускова, Г.С. Рабаев, Н.С. Грачёв: научное редактирование статьи

Laparoscopic cytoreductive surgery with hyperthermic chemoperfusion of the abdominal cavity for peritoneal sarcomatosis in a child with embryonal rhabdomyosarcoma. The first Russian experience in pediatric practice

D.G. Akhaladze¹, L.L. Rabaeva¹, A.A. Krivososov¹, N.N. Merkulov¹, S.R. Talypov¹,
I.V. Tverdov¹, N.G. Uskova¹, G.S. Rabaev², N.S. Grachev¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia

Peritoneal sarcomatosis/carcinomatosis is a rare observation in pediatric practice. It occurs, as a rule, with various sarcomas, sarcomatoid tumors, desmoplastic small round cell tumors. Cytoreductive surgery followed by abdominal chemoperfusion has established itself as an effective method of treating such conditions in adult practice and is gaining popularity in pediatric practice. Laparoscopic cytoreduction followed by hyperthermic chemoperfusion used in adult patients has a number of advantages: early recovery after surgery, reduced hospital days, timely initiation of adjuvant chemotherapy, however, the experience of using a minimally invasive technique in children is limited.

The article presents the first clinical observation in Russian practice of a 17-year-old patient with embryonal testicular rhabdomyosarcoma and peritoneal sarcomatosis of the abdominal cavity, which underwent laparoscopic cytoreductive surgery with hyperthermic chemoperfusion.

Key words: laparoscopic cytoreductive surgery, HIPEC, hyperthermic chemoperfusion, embryonal rhabdomyosarcoma, children

For citation: Akhaladze D.G., Rabaeva L.L., Krivososov A.A., Merkulov N.N., Talypov S.R., Tverdov I.V., Uskova N.G., Rabaev G.S., Grachev N.S. Laparoscopic cytoreductive surgery with hyperthermic chemoperfusion of the abdominal cavity for peritoneal sarcomatosis in a child with embryonal rhabdomyosarcoma. The first Russian experience in pediatric practice. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(4):96–101.

Information about the authors

D.G. Akhaladze: Dr. of Sci. (Med.), Head of Thoracoabdominal Surgery Group at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: d.g.akhaladze@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

L.L. Rabaeva: Pediatric Oncologist of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lilkin2013@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>

A.A. Krivososov: Pediatric Surgeon of the Department of Oncology and Pediatric Surgery at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: bronhh@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2636-0675>

N.N. Merkulov: Pediatric Surgeon of the Department of Oncology and Pediatric Surgery at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.mernick@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>

S.R. Talypov: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Surgeon of the Department of Oncology and Pediatric Surgery at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: riumych@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5308-6544>

I.V. Tverdov: Pediatric Surgeon of the Department of Oncology and Pediatric Surgery at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: twerdov.iwan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5150-1436>

N.G. Uskova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Surgeon of the Department of Oncology and Pediatric Surgery at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nataliyauskova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9424-1646>

G.S. Rabaev: Pediatric Surgeon, Pediatric Oncologist at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: rabaevgesha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5691-2522>

N.S. Grachev: Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy General Director and Director of the Institute of Oncology and Pediatric Surgery, Head of the Department of Oncology and Pediatric Surgery at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nick-grachev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Authors' contributions

D.G. Akhaladze: article design development, data collection, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article

A.A. Krivososov: data collection, preparation of a list of references, preparing the visualization of patients, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, composing a resume

L.L. Rabaeva, N.N. Merkulov, S.R. Talypov, I.V. Tverdov, N.G. Uskova, G.S. Rabaev, N.S. Grachev: 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

Рабдомиосаркома (РМС) — 3-я по частоте встречаемости экстракраниальная злокачественная опухоль у детей [1]. Абдоминальная диссеминация данного типа опухоли встречается редко — в 10–12 % наблюдений [2]. При перитонеальном саркоматозе, как правило, применяют паллиативные схемы полихимиотерапии (ПХТ) и тотальное облучение брюшной полости [3]. На приведенное клиническое наблюдение нами экстраполирован опыт циторедуктивной хирургии и применения интраабдоминальной гипертермической химиоперфузии (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) при десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли (ДМКО) и прочих сарко-

матозах брюшной и грудной полостей, накопленный в нашем Центре. Ребенку выполнена лапароскопическая циторедуктивная операция с последующей гипертермической химиоперфузией брюшной полости. Преимуществом минимально инвазивной методики является раннее восстановление после операции, сокращение срока госпитализации, своевременное начало адъювантной ПХТ [4].

В представленном клиническом наблюдении продемонстрирован первый отечественный опыт применения лапароскопической циторедуктивной операции с последующей гипертермической химиоперфузией брюшной полости у ребенка 17 лет, страдающего эмбриональной РМС правого яичка с саркоматозом брюшной полости.

Клиническое наблюдение

В возрасте 17 лет ребенок обратился к детскому хирургу по месту жительства с жалобами на увеличение правого яичка. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) выявлены признаки гидроцеле справа с наличием солидного компонента в правом яичке, накапливающего контрастный препарат, усиление кровотока в правом яичке, скопление жидкости в полости малого таза и брюшной полости. По месту жительства проведена скрототомия, биопсия оболочек яичка. Морфологически верифицирована эмбриональная РМС, при иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия Desmin, Myf4, MyoD1 (референс гистологического материала осуществлялся в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России). По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) брюшной полости и малого таза выявлены лентовидные зоны утолщения брюшины по левому фланку брюшной полости, за печенью и по передней поверхности передней брюшной стенки толщиной до 32 мм. В правом яичке обнаружено крупное солидное новообразование гетерогенной структуры, накапливающее контрастный препарат, размерами 52 × 46 × 98 мм, с распространением через правый паховый канал в брюшную полость (размер данного компонента — 71 × 28 × 48 мм) (рис. 1).

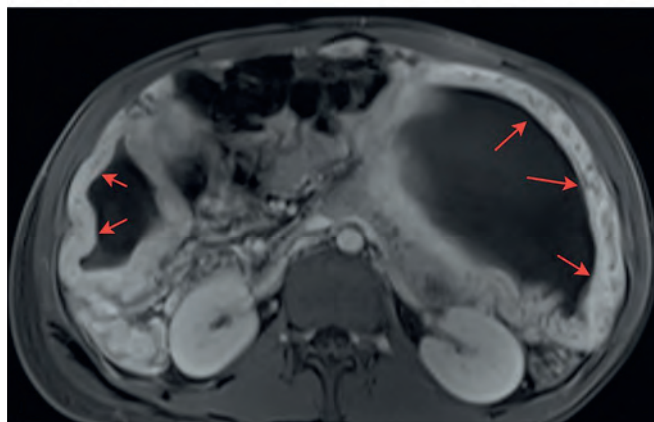
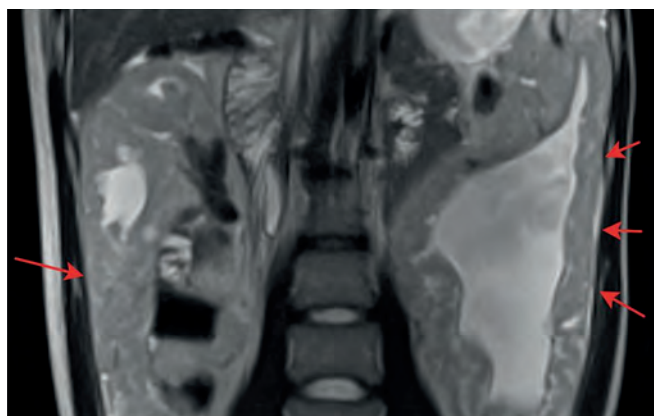


Рис. 1. Перитонеальный саркоматоз на инициальной МРТ брюшной полости

Fig. 1. Peritoneal sarcomatosis on initial abdominal MRI

После проведенного дообследования (миелограмма, КТ грудной клетки) установлен диагноз: эмбриональная РМС правого яичка, саркоматоз брюшной полости, T2bNxM1, стадия IV по IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study). По месту жительства начата специфическая терапия по схеме CEVAE в рамках протокола CWS 2009 (Cooperative Weichteilsarkom Study). В региональном центре суммарно проведено 4 курса ПХТ по схеме I3VA (ифосфамид, винкристин, актиномицин) × 2, I3VE (ифосфамид, винкристин, этопозид) × 1 и CEV × 1 (карбоплатин, эпирубицин, винкристин). По данным контрольного обследования после 3 курсов ПХТ отмечено выраженное сокращение основного опухолевого компонента и уменьшение размеров опухолевых очагов брюшины. После завершения неoadъювантной терапии ребенок переведен в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России для проведения оперативного этапа лечения. На контрольной МРТ брюшной полости выявлены увеличенные мезентериальные лимфатические узлы (ЛУ) в среднем и правом мезогастрии (0-й и 8-й регионы по системе оценки PCI — Peritoneal Cancer Index) с выраженным повышением сигнала на DWI (diffusion weight imaging), поражения брюшины не выявлено (рис. 2).

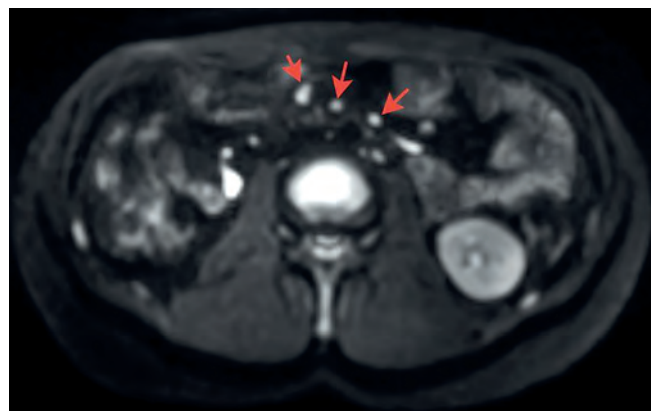


Рис. 2. Пораженные мезентериальные ЛУ на предоперационной МРТ брюшной полости

Fig. 2. Affected mesenteric lymph nodes on preoperative abdominal MRI

При КТ брюшной полости патологических изменений не обнаружено. Результаты обследования обсуждены совместно с детскими онкологами, рентгенологами и лучевыми терапевтами. Учитывая отсутствие саркоматоза по данным предоперационной визуализации, решено выполнить орхофуникулектонию справа паховым доступом, далее провести диагностическую лапароскопию, биопсию подозрительных очагов в брюшной полости с последующим срочным гистологическим исследованием для принятия окончательного решения об объеме операции и необходимости проведения гипертермической химиоперфузии брюшной полости.

Для диагностической лапароскопии в инфраумбиликальную область установлен оптический троакар 10 мм. На большом сальнике, париетальной брюши-

не левой половины купола диафрагмы, в малом тазу, в мезогастррии с обеих сторон, в проекции подвздошных сосудов справа и на висцеральной брюшине мочевого пузыря и слепой кишки выявлены множественные белесовато-желтого цвета очаговые изменения неправильной формы, размерами от 1 до 4 мм в максимальном измерении. В брюшную полость установлены рабочие троакары: в левой мезогастральной области, правой мезо- и эпигастральной областях по среднеключичным линиям (5 мм), над лоном (10 мм). Выполнена биопсия очагов большого сальника и париетальной брюшины (рис. 3).

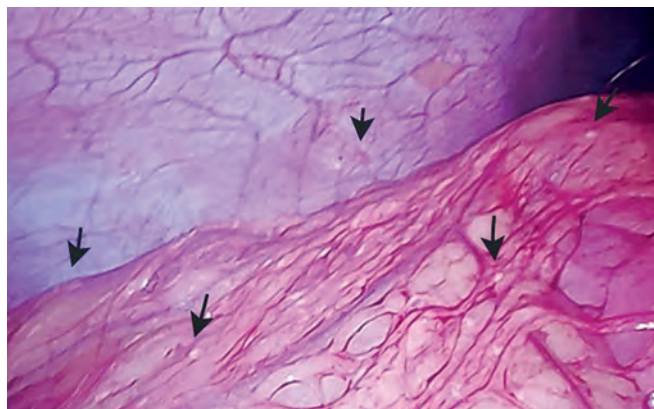


Рис. 3. Опухолевые очаги на большом сальнике

Fig. 3. Tumor lesions on the greater omentum

При срочном гистологическом исследовании обнаружены атипичные клетки. С использованием биполярной коагуляции выполнена оментэктомия, перитонэктомия с удалением очагов в указанных анатомических областях. Выделен левый мочеточник, удалена брюшина в области дна мочевого пузыря и подвздошных сосудов справа, удалены очаги купола слепой кишки и дистального отдела подвздошной кишки. Макропрепараты удалены в эндомешке через доступ по Пфannenитиллю (рис. 4). Визуально макроскопически удалены все очаги, completeness of cytoreduction (CC) 0. Ребенок располагался на операционном столе в стандартном положении на спине, хирурги — по левую сторону от пациента, эндоскопический монитор — по правую сторону. Интраоперационно осуществлялось движение операционного стола для более удобного доступа к левому и правому латеральному каналам, малому тазу. Для тракции тканей использовались 2 окончатых зажима, по одному у хирурга и ассистента. Диссекция тканей осуществлялась ультразвуковым диссектором, гемостаз и частично диссекция — биполярной коагуляцией.

Учитывая саркоматоз по брюшине, подтвержденный срочным гистологическим исследованием, выполнена гипертермическая химиоперфузия брюшной полости. Через троакарные отверстия в латеральные каналы, поддиафрагмальное пространство справа и слева установлены страховочные дренажи. Через контрпертуры брюшной полости в малый таз и под диафрагму установлены температурные датчики (рис. 5).



Рис. 4. Вид макропрепарата

Fig. 4. View of the macropreparation

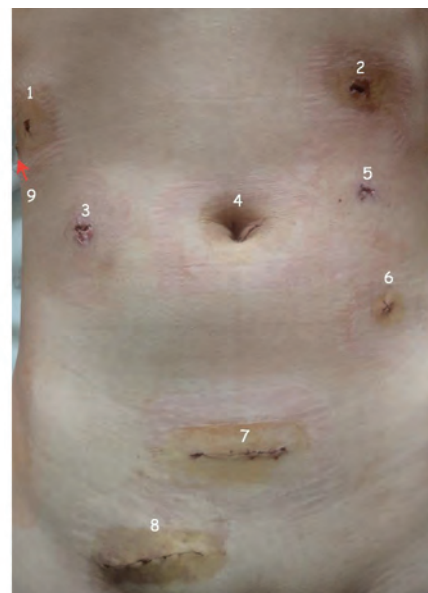


Рис. 5. Расстановка троакаров и девайсов для гипертермической химиоперфузии: 1 — рабочий троакар (5 мм)/вводной дренаж в правое поддиафрагмальное пространство; 2 — рабочий троакар (5 мм)/вводной дренаж в левое поддиафрагмальное пространство; 3 — термодатчик в полость малого таза; 4 — оптический троакар (10 мм); 5 — термодатчик в поддиафрагмальное пространство; 6 — рабочий троакар (5 мм)/выводной дренаж из левого латерального канала; 7 — рабочий троакар (10 мм)/разрез для извлечения гистологического материала; 8 — разрез для удаления правого яичка с опухолью паховым доступом; 9 — выводной дренаж из правого латерального канала

Fig. 5. Arrangement of trocars and devices for hyperthermic chemoperfusion: 1 — working trocar (5 mm)/introductory drainage into the right subdiaphragmatic space; 2 — working trocar (5 mm)/introductory drainage into the left subdiaphragmatic space; 3 — temperature sensor in the pelvic cavity; 4 — optical trocar (10 mm); 5 — temperature sensor in the subdiaphragmatic space; 6 — working trocar (5 mm)/drainage from the left lateral canal; 7 — working trocar (10 mm)/incision for extracting histological material; 8 — incision for removal of the right testicle with a tumor inguinal access; 9 — outlet drainage from the right lateral canal

Процедура гипертермической химиоперфузии проводилась растворами цисплатина 100 мг/м² (180 мг) и доксорубицина 15 мг/м² (26 мг). Общий объем перфузии составил 3560 мл, объем перфузата для пациента — 2300 мл, температура раствора — 43 °С, время циркуляции — 60 мин. Послеоперационный период протекал без особенностей, страховочные дренажи удалены в течение первых 4 послеоперационных суток. Пациент выписан на 7-е послеоперационные сутки для продолжения ПХТ по месту жительства.

Обсуждение

Перитонеальный саркоматоз в педиатрической практике наблюдается редко, в настоящий момент точных статистических данных о частоте встречаемости данной патологии не существует [3]. Наибольшее количество наблюдений пациентов с диссеминацией опухоли по брюшине проанализированы A. Hayes-Jordan et al., в исследование включены 50 детей и молодых взрослых до 21 года с перитонеальной диссеминацией, из которых только 7 пациентов страдали РМС [5]. Также D.L. Casey et al. опубликовали серию наблюдений из 10 детей с абдоминальным саркоматозом, из которых только 1 пациент был с первичным перитонеальным саркоматозом при РМС [6]. Среди всех подтипов РМС у детей эмбриональный вариант является самым частым (60 %) и имеет наиболее благоприятный прогноз, что требует щадящего и тщательного локального контроля [7]. В последнее время набирающим популярность методом локального контроля при метастатической диссеминации по брюшной полости как у взрослых, так и у детей является циторедуктивная операция с последующей гипертермической химиоперфузией. Наибольшим опытом проведения данной процедуры у детей обладает MD Anderson Cancer Center: из 50 пациентов большую часть составили дети с ДМКО, которым провели HIPEC [5]. Исследователи продемонстрировали, что у пациентов с PCI < 16 медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) составляет 34 мес, в то время как при PCI > 16 — 20 мес. В продемонстрированном нами клиническом наблюдении PCI на предоперационной визуализации по данным МРТ (4) и интраоперационно (8) отличался, а наличие очагов именно опухолевой природы было подтверждено результатами срочного гистологического исследования. Также A. Hayes-Jordan et al. показали, что при наличии остаточных очагов размером менее 2,5 мм (CC-0) медиана БСВ составляет 31,4 мес, а при более крупных очагах — 7,1 мес [5]. В данном наблюдении все макроскопически видимые проявления болезни были удалены (CC-0). Стоит также отметить, что важной особенностью для планирования HIPEC является локализация опухолевой диссеминации в пределах одной анатомической полости (брюшной или грудной), в связи с чем в целях верификации системного характера заболевания мы выполняем КТ грудной и брюшной полостей. Для подсчета PCI мы используем данные МРТ брюшной полости и малого

таза. В своем исследовании C.-N. Lin et al. на примере 62 пациентов с канцероматозом брюшины при раке червеобразного отростка, яичников, желудка и ободочной кишки показали, что МРТ имеет преимущество для оценки PCI при планировании объема циторедуктивной операции [8]. Учитывая щадящий и органосохраняющий подходы в детской онкохирургической практике, в нашем Центре мы стремимся использовать минимально инвазивный доступ без ущерба для абластики выполняемого хирургического пособия. Лапароскопическая циторедуктивная операция с последующей гипертермической химиоперфузией зарекомендовала себя как эффективный аналог «открытым» циторедуктивным операциям, имеющий ряд преимуществ: сокращение длительности стационарного лечения, снижение степени выраженности болевого синдрома, своевременное начало адъювантной ПХТ [4]. Малоинвазивный доступ при циторедукции наиболее часто используют во взрослой практике, однако нами в литературе не было обнаружено упоминаний применения данной методики в педиатрической популяции пациентов. Онкологические центры, выполняющие данную процедуру у взрослых, рекомендуют тщательный отбор больных для лапароскопической циторедукции по следующим критериям: PCI < 10, отсутствие ранее проведенных обширных открытых операций, отсутствие объемных опухолей в брюшной полости, распространенной инвазии диафрагмы и множественного поражения мезентериальных ЛУ [9, 10].

Исследователи из университетской клиники University Hospital Reina Sofia (Испания) сравнили ближайшие и отдаленные результаты 2 групп пациентов, которым была проведена циторедуктивная операция и гипертермическая химиоперфузия из открытого ($n = 38$) и лапароскопического ($n = 17$) доступов. После лапароскопической циторедукции медиана послеоперационного нахождения в стационаре по сравнению с открытыми вмешательствами составила 4 (2–10) и 9 (2–19) сут соответственно. Выявлена достоверная разница в сроках начала адъювантной ПХТ, медиана при открытых циторедукциях составила 8 (4–36) нед, при лапароскопических — 4 (3–7) нед. Показатели краткосрочной выживаемости (90 дней) были одинаковы в обеих группах. Однолетняя БСВ в группе открытых операций составила 63,7 % против 71,4 % после лапароскопических циторедукций [4].

Заключение

Применение минимально инвазивного доступа при циторедуктивной операции с последующей процедурой HIPEC в педиатрической практике является перспективным методом, так как имеет ряд описанных преимуществ. Однако небольшое число пациентов с опухолевой диссеминацией по брюшине и ограниченный мировой опыт использования данной техники у детей требуют дальнейших исследований и тщательного подбора пациентов, к которым будет применима данная методика.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Institute USD of HAHSNC, US Department of Health and Human Services; National Cancer Institute. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995. PsycEXTRA Dataset, 1999. doi: 10.1037/e407432005-001.
2. Cecchetto G., Bisogno G., Treuner J., Ferrari A., Mattke A., Casanova M., Dall'Igna P., Zanetti I., Volpato S., Siracusa F., Scarzello G., Boglino C., Carli M. Role of surgery for nonmetastatic abdominal rhabdomyosarcomas: a report from the Italian and German Soft Tissue Cooperative Groups Studies. *Cancer*. 2003;97:1974–80. doi: 10.1002/cncr.11285.
3. Kazi M., Qureshi S.S. Primary Peritoneal Rhabdomyosarcomatosis in a 2-Year-Old Child Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy – Case Report and Review of Literature. *Indian J Surg Oncol*. 2021;12:322–6. doi: 10.1007/s13193-021-01351-3.
4. Rodríguez-Ortiz L., Arjona-Sánchez A., Ibañez-Rubio M., Sánchez-Hidalgo J., Casado-Adam A., Rufián-Peña S., Briceño-Delgado J. Laparoscopic cytoreductive surgery and HIPEC: a comparative matched analysis. *Surg Endosc*. 2021;35:1778–85. doi: 10.1007/s00464-020-07572-x.
5. Hayes-Jordan A., Green H., Lin H., Owusu-Agyemang P., Mejia R., Okhuysen-Cawley R., Cortes J., Fitzgerald N.E., McAleer M.F., Herzog C., Huh W.W., Anderson P. Cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for children, adolescents, and young adults: the first 50 cases. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:1726–32. doi: 10.1245/s10434-014-4289-y.
6. Casey D.L., Wexler L.H., LaQuaglia M.P., Meyers P.A., Wolden S.L. Favorable outcomes after whole abdominopelvic radiation therapy for pediatric and young adult sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:1565–9. doi: 10.1002/pbc.25088.
7. Kaseb H., Kuhn J., Babiker H.M. Rhabdomyosarcoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. PMID: 29939543.
8. Lin C.N., Huang W.S., Huang T.H., Chen C.Y., Huang C.Y., Wang T.Y., Liao Y.S., Lee L.W. Adding Value of MRI over CT in Predicting Peritoneal Cancer Index and Completeness of Cytoreduction. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11. doi: 10.3390/diagnostics11040674.
9. Mercier F., Jeremie G., Alyami M., Delphine V., Vahan K., Pascal R., Sylvie I., Guillaume P., Olivier G. Long-term results of laparoscopic cytoreductive surgery and HIPEC for the curative treatment of low-grade pseudomyxoma peritonei and multicystic mesothelioma. *Surg Endosc*. 2020;34:4916–23. doi: 10.1007/s00464-019-07280-1.
10. Arjona-Sanchez A., Esquivel J., Glehen O., Passot G., Turaga K.K., Labow D., Rufian-Peña S., Morales R., van der Speeten K. A minimally invasive approach for peritonectomy procedures and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in limited peritoneal carcinomatosis: The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) multi-institution analysis. *Surg Endosc*. 2019;33:854–60. doi: 10.1007/s00464-018-6352-4.

Статья поступила в редакцию: 30.08.2022. Принята в печать: 09.11.2022.

Article was received by the editorial staff: 30.08.2022. Accepted for publication: 09.11.2022.

Саркома правой бедренной кости с гетерогенной морфологией, схожей с миоэпителиальной карциномой и амплификацией гена *EWSR1* у мальчика 15 лет. Клиническое наблюдение и обзор литературы

И.В. Сидоров¹, А.С. Федорова², Е.И. Коноплёва¹, А.С. Шарлай¹, Д.М. Коновалов¹

¹ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ГУНУ «Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова»; Россия, 119192, Москва, Ломоносовский просп., 27, корп. 1

Контактные данные: Илья Владимирович Сидоров ilya93sidorov@gmail.com

Саркома Юинга (СЮ) является одной из самых частых первичных опухолей костей и имеет под собой хорошо изученную и известную диагностически важную генетическую подоплеку. Однако встречаются первично-костные круглоклеточные опухоли с атипичной морфологией, отличной от конвенциональной СЮ, опухоли с перестройкой гена *EWSR1* с генами партнерами не из семейства генов *ETS*, опухоли с необычными изменениями гена *EWSR1* по типу амплификации или делеции, что может вызывать значительные диагностические трудности. В данной статье нами описан случай первичной костной опухоли с нетипичной морфологией, схожей с миоэпителиальной карциномой, где была выявлена амплификация гена *EWSR1*. По совокупности морфологических, иммунологических, генетических и клинических признаков данная опухоль была классифицирована как саркома из группы *EWSR1::nonETS* круглоклеточных сарком, а именно саркома с перестройкой *EWSR1::NFATC2*, впервые формализованная в классификации опухолей мягких тканей Всемирной организации здравоохранения в 2020 г.

Ключевые слова: *EWSR1*, *EWSR1::non-ETS*, *NFATC2*, «юингоподобные» саркомы, недифференцированная круглоклеточная саркома

Для цитирования: Сидоров И.В., Федорова А.С., Коноплёва Е.И., Шарлай А.С., Коновалов Д.М. Саркома правой бедренной кости с гетерогенной морфологией, схожей с миоэпителиальной карциномой и амплификацией гена *EWSR1* у мальчика 15 лет. Клиническое наблюдение и обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(4):102–6.

Информация об авторах

И.В. Сидоров: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: ilya93sidorov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8578-6572>

А.С. Федорова: студентка 6-го курса факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, e-mail: fyodorova_hannah@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4699-1730>

Е.И. Коноплёва: младший научный сотрудник отдела исследования сарком НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: elena.konopleva@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6848-8714>

А.С. Шарлай: врач-лабораторный генетик патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: sova.vtutmane@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5354-7067>

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

Вклад авторов

И.В. Сидоров: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме, подготовка визуализации пациентов

А.С. Федорова: сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи

Е.И. Коноплёва: написание текста рукописи

А.С. Шарлай: написание текста рукописи, анализ научного материала, подготовка списка литературы, подготовка визуализации пациентов

Д.М. Коновалов: научное редактирование статьи

Sarcoma of the right femur with heterogeneous morphology similar to myoepithelial carcinoma and amplification of the *EWSR1* gene in a 14-year-old boy. Clinical observation and literature review

I.V. Sidorov¹, A.S. Fedorova², E.I. Konopleva¹, A.S. Sharlai¹, D.M. Kononov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Faculty of Fundamental Medicine at M.V. Lomonosov Moscow State University; Bld. 1, 27 Lomonosovskiy Prosp., Moscow, 119192, Russia

Ewing sarcoma (ES) is one of the most frequent primary bone tumors and has a well-studied diagnostically important genetic background. However, there are primary bone round-cell tumors with atypical morphology different from conventional ES, tumors with rearrangement of the *EWSR1* gene with partner genes not from the *ETS* gene family, tumors with unusual changes in the *EWSR1* gene (amplification or deletion), which can cause significant diagnostic difficulties. In this article, we will describe a case of a primary bone tumor with an atypical morphology similar to myoepithelial carcinoma, where an amplification of the *EWSR1* gene was detected. According to morphological, immunological, genetic and clinical signs, this tumor was classified as a sarcoma from the *EWSR1::non-ETS* group of round-cell sarcomas, namely a sarcoma with *EWSR1::NFATC2* rearrangement, first formalized in the WHO classification of soft tissue tumors in 2020.

Key words: *EWSR1*, *EWSR1::non-ETS*, *NFATC2*, “Ewing-like” sarcomas, undifferentiated round-cell sarcoma

For citation: Sidorov I.V., Fedorova A.S., Konopleva E.I., Sharlai A.S., Kononov D.M. Sarcoma of the right femur with heterogeneous morphology similar to myoepithelial carcinoma and amplification of the *EWSR1* gene in a 14-year-old boy. Clinical observation and literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(4):102–6.

Information about the authors

I.V. Sidorov: Pathologist Pathological Anatomical Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ilya93sidorov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8578-6572>

A.S. Fedorova: 6th year Student of the Faculty of Fundamental Medicine of M.V. Lomonosov Moscow State University, e-mail: fyodorova_hannah@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4699-1730>

E.I. Konopleva: Junior Researcher Department of Sarcoma Research at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena.konopleva@fcho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6848-8714>

A.S. Sharlai: Laboratory Geneticist Pathological Anatomical Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sova.vtuman@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5354-7067>

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

Authors' contributions

I.V. Sidorov: article design development, data collection, analysis of scientific material, analysis of the obtained data, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume, patient imaging preparation

A.S. Fedorova: data collection, analysis of scientific material, analysis of the obtained data, review of publications on the topic of the article

E.I. Konopleva: writing the text of the article

A.S. Sharlai: writing the text of the article, analyzing scientific material, preparation of a list of references, patient imaging preparation

D.M. Kononov: 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

Впервые группа сарком с перестройкой гена *EWSR1* с генами-партнерами не из семейства *ETS*, была обозначена в классификации опухолей костей и мягких тканей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2020 г. Стоит сразу отметить, что речь не идет о ранее известных опухолях из условной группы *EWSR1*-перестроенных, например, миоэпителиальной карциноме, ангиоматоидной фиброзной гистиоцитоме и т. д., потенциально способных возникать первично внутрикостно [1, 2]. Группа сарком *EWSR1::nonETS* на сегодняшний день официально включает две опухоли, а именно: саркому с перестройкой *EWSR1::PATZ1* и саркому с перестройкой *EWSR1::NFATC2*. Эти 2 опухоли являются совершенно разными по своим локализационным, эпидемиологическим, морфологическим и иммунологическим характеристикам. В отношении иммунологических признаков обе саркомы имеют уникальный фенотип: для *PATZ1*-перестроенной саркомы характерна коэкспрессия глионейтральных и миогенных маркеров, в том числе и ядерных, таких как MyoD1, Myogenin, что может создавать значительные трудности в дифференциальной диагностике с рабдомиосаркомой. Саркома с перестройкой гена *NFATC2*, помимо CD99 и Papanicolaou, экспрессирует довольно редкие маркеры, такие как NKX3.1 и AGGRECAN и возникает преимущественно в костях, что также может вызвать диагностические ошибки.

Клинический случай

В возрасте 15 лет у ребенка возникли жалобы на боли в правой нижней конечности, умеренной интенсивности, беспокоящие в вечернее время в покое. На фоне симптоматической терапии отмечалось усиление болевого синдрома, присоединилось прихрамывание при

ходьбе. По результатам рентгенографии правой нижней конечности у ребенка выявлено кистозное образование проксимального отдела правой бедренной кости. В целях уточнения характера образования выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) правой бедренной кости с захватом 2 смежных суставов с контрастным усилением, по результатам которой у ребенка подтверждено наличие объемного образования проксимального метадиафиза правой бедренной кости с признаками периостальной реакции, экстраоссеального компонента, а также патологического перелома кости на уровне образования. В целях оценки распространенности опухолевого процесса пациенту проведены компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки с контрастным усилением, позитронно-эмиссионная томография/КТ всего тела, костномозговые пункции из 4 точек. Выполнена открытая биопсия образования проксимального отдела правой бедренной кости.

При морфологическом исследовании определялся инвазивный рост в резидуальную костную ткань патологической ткани преимущественно солидного строения (рис. 1а), где клетки не образовывали каких-либо гистологических структур. Очагово клетки формировали одно- и двухрядные тонкие трабекулы или цепочки, которые располагались в соединительнотканной строме с миксоматозом (рис. 1б). Клетки опухоли имели средний размер, небольшое количество эозинофильной гранулярной цитоплазмы и округлые гиперхромные ядра. Некрозов выявлено не было. Учитывая вышеописанную морфологическую картину дифференциально-диагностический ряд включал миоэпителиальную карциному, саркому Юинга (СЮ) с нетипичной морфологией, другие так называемые «юингоподобные» саркомы, опухоли эндотелиального гистогенеза. При иммуногистохимическом исследовании получены негативные реакции с CD31, CD34, SATB2, S100, EMA, BCOR, TLE1, p63, SMA,

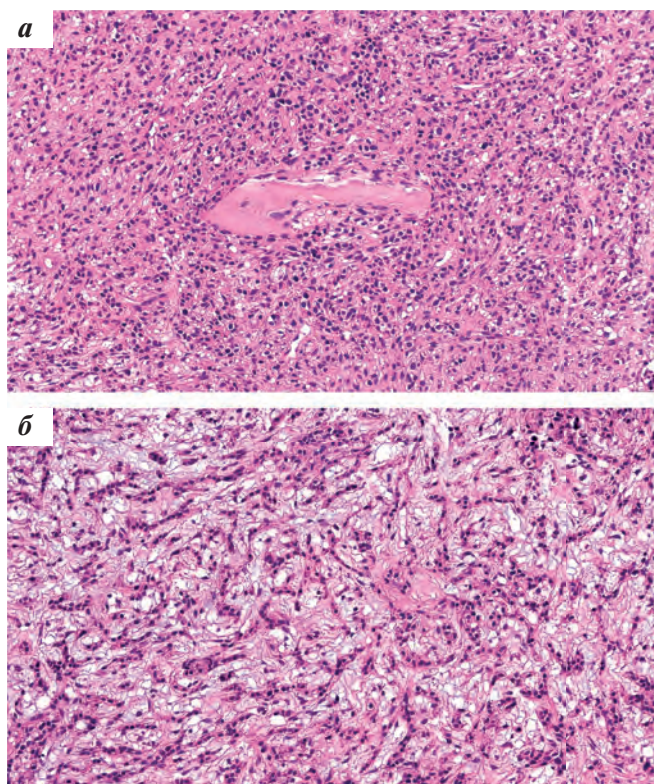


Рис. 1. Морфологическая картина круглоклеточной саркомы с перестройкой *EWSR1::NFATC2*: а — отмечается солидное расположение клеточных элементов опухоли, а также виден инвазивный рост в резидуальную костную ткань, $\times 200$; б — расположение клеток в виде тонких цепочек и трабекул среди миксоидной стромы напоминает миоэпителиальную карциному, $\times 400$

Fig. 1. Micrograph of round-cell sarcoma with *EWSR1::NFATC2* rearrangement: а — there is a solid arrangement of the cellular elements of the tumor, invasive growth into the residual bone tissue, $\times 200$; б — the arrangement of cells in the form of thin chains and trabeculae among the myxoid stroma resembles myoepithelial carcinoma, $\times 400$

Calponin. Была выявлена экспрессия клетками опухоли *CD99*, *PanCK* (dot-like), *NKX2.2*, *WT1* (ядерный локус, слабо), *ETV4*, *CyclinD1*, *ERG* (рис. 2). Таким образом, учитывая иммунофенотип (коэкспрессия *ETV4*, *WT1*), первоначально диагноз был сформулирован как «юинго-подобная» саркома, наиболее вероятно, с перестройкой гена *SIC*. Из-за низкого качества ДНК провести молекулярно-генетическое исследование не удалось. При проведении флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) была выявлена амплификация гена *EWSR1* (рис. 3), после чего было выполнено иммуногистохимическое исследование с антителом против *NKX3.1*, получена позитивная реакция (см. рис. 2). Учитывая морфологию опухоли, которая была схожа с миоэпителиальной карциномой, ее иммунофенотип и локализацию, амплификацию гена *EWSR1*, диагноз был изменен на «круглоклеточная саркома с перестройкой *EWSR1::NFATC2*».

Обсуждение

Эпидемиология и локализация

Круглоклеточные саркомы с *EWSR1::nonETS*-перестройками по сравнению с СЮ являются редкими опухолями (по данным на 2018 г.) [3], описано всего несколько десятков случаев (13 случаев с перестройкой *EWSR1-NFATC2*, однако это не единственный

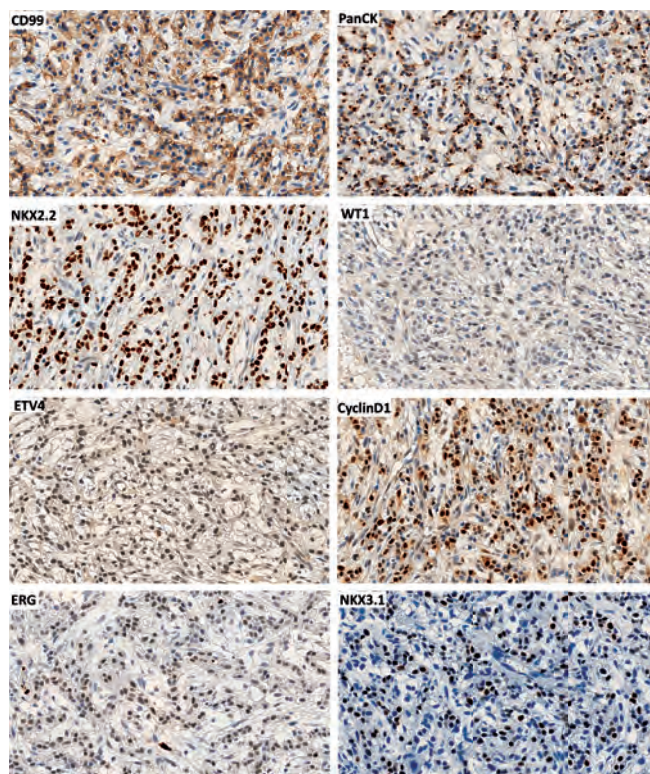


Рис. 2. Результаты иммуногистохимического исследования ткани опухоли, $\times 400$

Fig. 2. Results of immunohistochemical examination of tumor tissue, $\times 400$

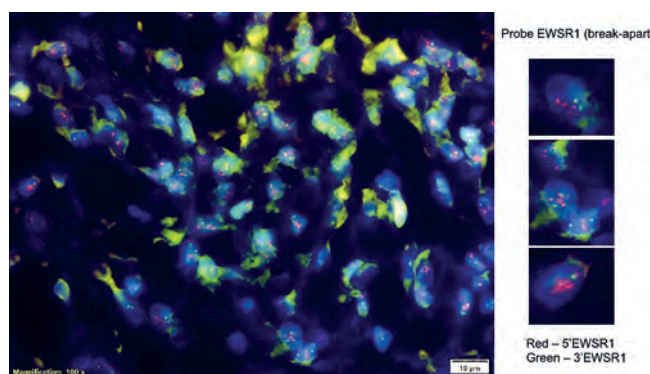


Рис. 3. Микрофотография результата FISH с ДНК-зондом к гену *EWSR1*. ДНК-зонд — *ZytoLight SPEC EWSR1 Dual Color Break Apart*. Проксимальный (5'-) конец *EWSR1* — красный, дистальный (3') конец *EWSR1* — зеленый. Выявлена транслокация с вовлечением локуса гена *EWSR1* в сочетании с амплификацией 5' конца, $\times 1000$

Fig. 3. Micrograph of the results of a FISH with a DNA probe to the *EWSR1* gene. DNA Probe — *ZytoLight SPEC EWSR1 Dual Color Break Apart*. The proximal (5'-) end of *EWSR1* is red, the distal (3') end of *EWSR1* is green. Translocation involving the *EWSR1* gene locus in combination with amplification of the 5' end was revealed, $\times 1000$

вариант химерного транскрипта, возможный в этом типе опухолей). Однако столь небольшое число связано не только с редкостью опухоли, но и с тем, что она была описана только в 2009 г. В отличие от СЮ, круглоклеточная саркома с *EWSR1::nonETS*-перестройками поражает преимущественно людей более старшего возраста — подростков и взрослых (средний возраст пациентов с опухолями, несущими перестройки *EWSR1::NFATC2* и *FUS::NFATC2*, составляет 32,3 года [4–6], перестройку *EWSR1::PATZ1* — 42 года [7], но в целом опухоль может обнаруживать-

ся у пациентов любого возраста). В случае опухолей с перестройками *EWSR1::NFATC2* и *FUS::NFATC2* преобладают лица мужского пола (соотношение 5:1) [4–6], при перестройке *EWSR1::PATZ1* распределение по полу равномерное [7].

Саркома с перестройкой *EWSR1::NFATC2*, как и СЮ, поражает преимущественно метафизы и диафизы длинных костей конечностей [8]. Также возможна локализация в мягких тканях головы, шеи, грудной стенки, живота [9–12]. Круглоклеточная саркома с перестройкой *FUS::NFATC2* описана только в длинных костях [5, 8, 13]. Для *PATZ1*-перестроенной саркомы костная локализация крайне редка, опухоль возникает преимущественно в мягких тканях [14].

Морфологическая картина

Морфология круглоклеточных сарком с *EWSR1::nonETS*-перестройками более гетерогенна, чем у СЮ, что объединяет ее с другими так называемыми «юингоподобными» саркомами [15]. Гистологическая картина в отличие от конвенциональной СЮ характеризуется вариативностью, реализованной большим разнообразием строения и их сочетанием. Для саркомы с *EWSR1::NFATC2* в большинстве наблюдений характерна морфология, схожая с миоэпителиальной карциномой. Строма фиброгиалиновая или миксогиалиновая, содержит в себе округлые или веретеновидные клетки, организованные в тяжи, небольшие гнезда, трабекулы или псевдоацинарные структуры. Могут встречаться крупные эпителиоидные клетки. Наблюдается высокая вариативность по форме и размеру ядер, которые могут быть мноморфными, могут быть выражено плеоморфными, с неровными контурами, плотным гиперхромным или везикулярным хроматином, маленькими или ярко выраженными ядрышками. Саркомы с перестройкой *EWSR1::PATZ1* также состоят из мелких округлых или веретеновидных клеток. Строма часто скудная, состоит из соединительной ткани. Митотическая активность непостоянна, от относительно низкой до высокой в различных случаях, выраженность некрозов также различна, от редких фокусов до обширных географических очагов [6, 16–19].

Иммуногистохимическая картина

Круглоклеточные саркомы с *EWSR1::nonETS*-перестройками характеризуются непостоянной экспрессией CD99. Частота выявления этого маркера в саркомах с перестройками *EWSR1::NFATC2* и *FUS::NFATC2* наблюдается в интервале от 50 % [16] до выраженной диффузной экспрессии в 100 % случаев [3, 20, 21]. При этом в саркомах с перестройкой *EWSR1::PATZ1* экспрессия CD99 наблюдается не во всех случаях [16]. В саркомах с перестройками *EWSR1::NFATC2* и *FUS::NFATC2* также могут экспрессироваться PAX7, NKX2-2, NKX3.1, AGGRECAN, CD138, CD10, EMA, CD117, BCL-2, встречается фокальная точечная цитоплазматическая экспрессия (dot-like) кератина AE1/AE3 [5, 15, 20, 22–24]. В целом уникальными в диагностическом плане является сочетание экспрессии NKX3.1, AGGRECAN [25]. В саркомах с перестройкой

EWSR1::PATZ1 выявляется различная степень коэкспрессии миогенных (Desmin, Myogenin, MYOD1) и нейрогенных (S100, SOX10, MITF, GFAP) маркеров, также возможна экспрессия CD34 [7, 12–14].

Генетические особенности

К химерным генам, которые могут выявляться в круглоклеточных саркомах с *EWSR1::nonETS*-перестройками, относятся *EWSR1::NFATC2* (t(20;22)(q13.2;q12)), *FUS::NFATC2* (t(20;16)(q13.2;p11.2)) либо *EWSR1::PATZ1* (inv(22)(q12; q12)) [17]. В саркомах с перестройкой *EWSR1::PATZ1* описаны дополнительные делеции CDKN2A, CDKN2B, амплификация MDM2 [7].

Любопытно, что в случаях с транслокацией *EWSR1::NFATC2* (t(20;22)(q13.2;q12)) наблюдается часто повторяющийся амплификационный паттерн химерного гена, который, вероятнее всего, свидетельствует о сложном механизме перестройки между 20-й и 22-й хромосомами.

Вышеописанная закономерность (амплификация химерного гена) является необычным явлением для опухолей, ассоциированных с транслокациями гена *EWSR1*, и на данный момент описана только для случаев с *EWSR1::NFATC2*, что можно считать диагностически значимым признаком в контексте этой нозологии. Амплификация может быть ответственна за эффект дозы гена, указывая таким образом на потенциально более слабый трансформирующий потенциал описанной хромосомной аберрации.

Прогноз

На настоящий момент в связи с малым количеством случаев и ограниченным сроком наблюдения после постановки диагноза данные о прогнозе неоднозначны и еще требуют коррекции. Однако уже сейчас можно сказать, что в отличие от СЮ круглоклеточные саркомы с *EWSR1::non-ETS*-перестройками демонстрируют худший ответ на химиотерапию [6, 7].

Заключение

Условно выделенные в одну группу в классификации ВОЗ 2020 г. саркомы с перестройками *EWSR1::PATZ1* и *EWSR1::NFATC2* являются совершенно разными нозологиями как в отношении своего биологического поведения, так и в отношении своих локализационных, морфологических и иммунологических характеристик, достоверно оценить прогностические признаки на сегодняшний день затруднительно из-за небольшого количества случаев. Несомненным «преимуществом» в диагностике этих 2 опухолей является, по крайней мере, их уникальная иммунофенотипическая картина, о чем было сказано выше, а в отношении саркомы с *EWSR1::NFATC2* таким «преимуществом» может служить ее морфологическая картина (напоминающая миоэпителиальную карциному) в совокупности с локализацией (длинные кости конечностей) и определенными генетическими аномалиями (амплификация гена *EWSR1* в части случаев). Корректная диагностика и накопление опыта об этих опухолях крайне важны для дальнейшей оптимизации терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kobayashi H., Makise N., Shinozaki-Ushiku A., Ishibashi Y., Ikegami M., Kohsaka S., Ushiku T., Oda K., Miyagawa K., Aburatani H., Mano H., Tanaka S. Scapular Angiomatoid Fibrous Histiocytoma with *EWSR1-CREB1* Fusion in an Adult Patient. *Case Rep Orthop.* 2021;2021:9434222. doi: 10.1155/2021/9434222.
- Kannadasan K., Shenoy V.K., Kengagsubbiah S., Kumar S., Sathyabhama V. Intraosseous myoepithelial carcinoma of mandible – a case report with clinical, radiological, histopathologic and immuno-histochemical features. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(8):ZD46–8. doi: 10.7860/JCDR/2014/10174.4762.
- Grünwald T.G.P., Cidre-Aranaz F., Surdez D., Tomazou E.M., de Álava E., Kovar H., Sorensen P.H., Delattre O., Dirksen U. Ewing sarcoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):5. doi: 10.1038/s41572-018-0003-x.
- Machado I., Yoshida A., Morales M.G.N., Abrahão-Machado L.F., Navarro S., Cruz J., Lavernia J., Parafioriti A., Picci P., Llombart-Bosch A. Review with novel markers facilitates precise categorization of 41 cases of diagnostically challenging, “undifferentiated small round cell tumors”. A clinicopathologic, immunophenotypic and molecular analysis. *Ann Diagn Pathol.* 2018;34:1–12. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2017.11.011.
- Bode-Lesniewska B., Fritz C., Exner G.U., Wagner U., Fuchs B. *EWSR1-NFATC2* and *FUS-NFATC2* Gene Fusion-Associated Mesenchymal Tumors: Clinicopathologic Correlation and Literature Review. *Sarcoma.* 2019;2019:9386390. doi: 10.1155/2019/9386390.
- Wang G.Y., Thomas D.G., Davis J.L., Ng T., Patel R.M., Harms P.W., Betz B.L., Schuetz S.M., McHugh J.B., Horvai A.E., Cho S.J., Lucas D.R. *EWSR1-NFATC2* Translocation-associated Sarcoma Clinicopathologic Findings in a Rare Aggressive Primary Bone or Soft Tissue Tumor. *Am J Surg Pathol.* 2019;43(8):1112–22. doi: 10.1097/PAS.0000000000001260.
- Bridge J.A., Sumegi J., Druta M., Bui M.M., Henderson-Jackson E., Linos K., Baker M., Walko C.M., Millis S., Brohl A.S. Clinical, pathological, and genomic features of *EWSR1-PATZ1* fusion sarcoma. *Mod Pathol.* 2019;32(11):1593–604. doi: 10.1038/s41379-019-0301-1.
- Diaz-Perez J.A., Nielsen G.P., Antonescu C., Taylor M.S., Lozano-Calderon S.A., Rosenberg A.E. *EWSR1/FUS-NFATC2* rearranged round cell sarcoma: clinicopathological series of 4 cases and literature review. *Hum Pathol.* 2019;90:45–53. doi: 10.1016/j.humpath.2019.05.001.
- Szuhai K., Ijszenga M., Tanke H.J., Taminiau A.H., de Schepper A., van Duinen S.G., Rosenberg C., Hogendoorn P.C. Detection and molecular cytogenetic characterization of a novel ring chromosome in a histological variant of Ewing sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 2007;172(1):12–22. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2006.07.007.
- Cohen J.N., Sabnis A.J., Krings G., Cho S.J., Horvai A.E., Davis J.L. *EWSR1-NFATC2* gene fusion in a soft tissue tumor with epithelioid round cell morphology and abundant stroma: a case report and review of the literature. *Hum Pathol.* 2018;81:281–90. doi: 10.1016/j.humpath.2018.03.020.
- Sadri N., Barroeta J., Pack S.D., Abdullaev Z., Chatterjee B., Puthiyaveetil R., Brooks J.S., Barr F.G., Zhang P.J. Malignant round cell tumor of bone with *EWSR1-NFATC2* gene fusion. *Virchows Arch.* 2014;465(2):233–9. doi: 10.1007/s00428-014-1613-7.
- Chougule A., Taylor M.S., Nardi V., Chebib I., Cote G.M., Choy E., Nielsen G.P., Deshpande V. Spindle and Round Cell Sarcoma With *EWSR1-PATZ1* Gene Fusion: A Sarcoma With Polyphenotypic Differentiation. *Am J Surg Pathol.* 2019;43(2):220–8. doi: 10.1097/PAS.0000000000001183.
- Watson S., Perrin V., Guillemot D., Reynaud S., Coindre J.M., Karanian M., Guinebretière J.M., Freneaux P., Le Loarer F., Bouvet M., Galmiche-Rolland L., Larousserie F., Longchamp E., Ranchere-Vince D., Pierron G., Delattre O., Tirode F. Transcriptomic definition of molecular subgroups of small round cell sarcomas. *J Pathol.* 2018;245(1):29–40. doi: 10.1002/path.5053.
- Mastrangelo T., Modena P., Tornelli S., Bullrich F., Testi M.A., Mezzelani A., Radice P., Azzarelli A., Pilotti S., Croce C.M., Pierotti M.A., Sozzi G. A novel zinc finger gene is fused to *EWS* in small round cell tumor. *Oncogene.* 2000;19(33):3799–804. doi: 10.1038/sj.onc.1203762.
- Сидоров И.В., Федорова А.С., Макарова Н.П., Коноплева Е.И., Шарлай А.С., Панферова А.В., Друй А.Е., Коновалов Д.М. Саркома с альтерациями гена *BCOR (BCOR-ITD)* с изолированным поражением L3-позвонка у мальчика 8 лет. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022;21(3):84–9. doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-84-89. [Sidorov I.V., Fedorova A.S., Makarova N.P., Konopleva E.I., Sharlai A.S., Panferova A.V., Drui A.E., Konovalov D.M. Sarcoma with *BCOR* gene alterations (*BCOR-ITD*) of the L3 vertebra in an 8-year old boy. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2022;21(3):84–9. (In Russ.).]
- The WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours Soft Tissue and Bone Tumours, 5th ed. Lyon: IARC Press; 2020.
- Sbaraglia M., Righi A., Gambarotti M., Dei Tos A.P. Ewing sarcoma and Ewing-like tumors. *Virchows Arch.* 2020;476(1):109–19. doi: 10.1007/s00428-019-02720-8.
- Antonescu C. Round cell sarcomas beyond Ewing: emerging entities. *Histopathology.* 2014;64(1):26–37. doi: 10.1111/his.12281.
- Yau D.T.W., Chan J.K.C., Bao S., Zheng Z., Lau G.T.C., Chan A.C.L. Bone Sarcoma With *EWSR1-NFATC2* Fusion: Sarcoma With Varied Morphology and Amplification of Fusion Gene Distinct From Ewing Sarcoma. *Int J Surg Pathol.* 2019;27(5):561–7. doi: 10.1177/1066896919827093.
- Szuhai K., Ijszenga M., de Jong D., Karseladze A., Tanke H.J., Hogendoorn P.C. The *NFATC2* gene is involved in a novel cloned translocation in a Ewing sarcoma variant that couples its function in immunology to oncology. *Clin Cancer Res.* 2009;15(7):2259–68. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2184.
- Le Loarer F., Pissaloux D., Coindre J.M., Tirode F., Vince D.R. Update on Families of Round Cell Sarcomas Other than Classical Ewing Sarcomas. *Surg Pathol Clin.* 2017;10(3):587–620. doi: 10.1016/j.path.2017.04.002.
- Charville G.W., Wang W.L., Ingram D.R., Roy A., Thomas D., Patel R.M., Hornick J.L., van de Rijn M., Lazar A.J. *EWSR1* fusion proteins mediate PAX7 expression in Ewing sarcoma. *Mod Pathol.* 2017;30(9):1312–20. doi: 10.1038/modpathol.2017.49.
- Toki S., Wakai S., Sekimizu M., Mori T., Ichikawa H., Kawai A., Yoshida A. PAX7 immunohistochemical evaluation of Ewing sarcoma and other small round cell tumours. *Histopathology.* 2018;73(4):645–52. doi: 10.1111/his.13689.
- Kinkor Z., Vaneček T., Svajdlar M. Jr, Mukenšabl P., Veselý K., Baxa J., Kokavec M. Where does Ewing sarcoma end and begin – two cases of unusual bone tumors with t(20;22)(*EWSR1-NFATC2*) alteration. *Cesk Patol.* 2014;50(2):87–91. PMID: 24758504.
- Le Loarer F., Baud J., Azmani R., Michot A., Karanian M., Pissaloux D. Advances in the classification of round cell sarcomas. *Histopathology.* 2022;80(1):33–53. doi: 10.1111/his.14547.

Статья поступила в редакцию: 03.10.2022. Принята в печать: 03.11.2022.

Article was received by the editorial staff: 03.10.2022. Accepted for publication: 03.11.2022.

Острый лейкоз из ранних Т-клеток-предшественников: вопросы диагностики, лечения, описание собственного клинического наблюдения

Ю.С. Коркина, Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

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

Контактные данные: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Острый лейкоз из ранних Т-клеток (early T-cell precursor, ETP-ОЛЛ) является новым подвариантом острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Для опухолевых бластов характерен уникальный фенотип, включающий признаки как стволовой, так и миелоидной клетки, что значительно усложняет дифференциальную диагностику. Важнейшими диагностическими критериями являются цитогенетические и молекулярно-биологические особенности клеток при ETP-ОЛЛ. На сегодняшний день ведущие международные группы по изучению детского лейкоза проводят исследования в целях разработки новых протоколов лечения ETP-ОЛЛ или оптимизации уже существующих схем химиотерапии за счет включения таргетных препаратов (бортезомиб, руксолитиниб, венетоклакс). В настоящее время проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток является обязательной опцией в лечении ETP-ОЛЛ. К одним из перспективных методов лечения (особенно при рецидиве ETP-ОЛЛ) относится CAR-T-клеточная терапия (chimeric antigen receptor of T-cells). В статье обобщены данные о диагностике и терапии, а также описан клинический случай успешного лечения пациентки с ETP-ОЛЛ.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, ETP-ОЛЛ, дети, диагностика, лечение, клиническое наблюдение

Для цитирования: Коркина Ю.С., Валиев Т.Т., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Острый лейкоз из ранних Т-клеток-предшественников: вопросы диагностики, лечения, описание собственного клинического наблюдения. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(4):107–13.

Информация об авторах

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>

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

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

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

Вклад авторов

Ю.С. Коркина: разработка концепции и дизайна статьи, обзор литературы по теме статьи, сбор данных, анализ данных, написание текста рукописи, составление резюме

Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна статьи, анализ данных, написание текста рукописи, составление резюме

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

Все авторы: научное редактирование статьи и окончательное одобрение рукописи

Early T-cell precursor leukemia: questions of diagnosis, treatment and description of own clinical case

Yu.S. Korkina, T.T. Valiev, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva

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

Early T-cell precursor leukemia (early T-cell precursor, ETP-ALL) is a new subvariant of acute lymphoblastic leukemia (ALL). Tumor blasts have a unique phenotype, including signs of both stem and myeloid cells. This fact significantly complicates differential diagnosis. Cytogenetic and molecular biological features of cells in ETP-ALL are the most important diagnostic criteria. Nowadays the leading scientific international groups of pediatric leukemia conduct researches to develop new treatment protocols for ETP-ALL or to optimize existing chemotherapy regimens by including targeted drugs (bortezomib, ruxolitinib, venetoclax). Currently, hematopoietic stem cell transplantation is a mandatory option in the treatment of ETP-ALL. Targeted drugs and CAR-T-cell (chimeric antigen receptor of T-cells) therapy are the most perspective ways of possible treatment. In this article there are summarized data on diagnosis and therapy and a description of a successful treatment of a patient with ETP-ALL.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, early T-cell precursor leukemia, children, diagnosis, treatment, clinical case

For citation: Korkina Yu.S., Valiev T.T., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Early T-cell precursor leukemia: questions of diagnosis, treatment and description of own clinical case. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(4):107–13.

Information about the authors

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 the 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>

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

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

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

Authors' contributions

Yu.S. Korkina: concept development and article design, literature review on the topic of the article, data collection, data analysis, writing the text of the article, composing a resume

T.T. Valiev: concept development and article design, data analysis, writing the text of the article, composing a resume

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.

В 2016 г. Всемирной организацией здравоохранения в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей лейкоз из ранних предшественников Т-клеток (ЕТР — early T-cell precursor, ЕТР-ОЛЛ) был выделен как отдельный подвариант Т-линейного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ). Частота встречаемости ЕТР-ОЛЛ варьирует от 5 до 36 % всех случаев Т-ОЛЛ. Средний возраст заболевших составляет 12 лет, среди мальчиков ЕТР-ОЛЛ встречается существенно чаще по сравнению с девочками в соотношении 4:1 [1]. Ранние Т-клеточные предшественники — это лимфоидные клетки, рано мигрирующие из костного мозга в тимус и сохраняющие способность как к Т-линейной, так и к миелоидной дифференцировке. Случаи дифференцировки в направлении В-лимфопоэза не описаны, но у небольшого числа пациентов с ЕТР-ОЛЛ отмечена коэкспрессия В-клеточных маркеров.

Лимфобласты ЕТР-ОЛЛ имеют уникальный иммунофенотип с признаками стволовой клетки. Для них характерна экспрессия CD7, CD2 и CD3, а также маркеров миелоидной линии, таких как CD34, CD117, CD13, CD11b, HLA-DR и CD65. Миелопероксидаза отсутствует. Чаще, чем при неЕТР-ОЛЛ определяют антигены CD33 и CD123. Отсутствует экспрессия антигенов CD1a и CD8. CD5 экспрессируется редко или слабо (определяется менее чем в 75 % бластных клеток). Из-за особенностей лейкозогенеза ЕТР-ОЛЛ возникают сложности в определении данной нозологии при помощи стандартных цитологических и цитохимических методов, в связи с чем цитогенетические и молекулярно-биологические данные являются решающими для дифференциальной диагностики [2, 3]. У пациентов с ЕТР-ОЛЛ встречаются мутации *EZH2*, *RAS* и *RUNX1*, редко наблюдаемые при других подвариантах ОЛЛ. По сравнению со случаями ОЛЛ из зрелых Т-клеток, при ЕТР-ОЛЛ отмечается более высокая частота мутаций сигнального пути FLT3, делеции *NPM1*, мутаций, активирующих ген *HOXA* и слияние *PICALM-MLLT10* [2]. В отличие от Т-ОЛЛ, характеризующегося активацией изменений в *NOTCH1*, ЕТР-ОЛЛ связан с возникновением aberrаций в генах, кодирующих рецепторы цитокинов и сигнальные молекулы *RAS*, а также поликомб-репрессивного комплекса 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2).

PRC2 состоит из основных субъединиц *EZH2*, *EED* и *SUZ12*. *EZH2* является ферментом PRC2, катализирующим триметилирование гистона H3 по лизину 27 (H3K27me3) и поддерживающим процесс подавления важнейших генов дифференцировки гемопоэза. Мутации в одноименном гене *EZH2*, приводящие к нарушению работы всего ферментативного комплекса, первоначально были идентифицированы у пациентов с клональными миелоидными злокачественными новообразованиями. В дальнейшем изменения структурных составляющих комплекса PRC2 были выявлены с высокой частотой у пациентов с ЕТР-ОЛЛ (16 % *EZH2*, 17 % *SUZ12* и 13 % *EED*) и намного реже при неЕТР-ОЛЛ (5 % *EZH2* и 2–4 % *SUZ12*). Делеция *EZH2* индуцирует гиперметилирование ДНК в клетках-предшественниках тимуса и подавляет экспрессию важных регуляторов дифференцировки ранних Т-клеток. Таким образом, *EZH2* защищает ключевые гены регуляции развития Т-клеток, поддерживает их готовность к активации на последующих фазах дифференцировки. Нарушение функции данного фермента инициирует лейкозогенез на этапе развития ранних предшественников Т-клеток [4, 5].

В 20 % случаев ЕТР-ОЛЛ обнаруживаются мутации фактора транскрипции *RUNX1* [5]. Ген *RUNX1* кодирует альфа-субъединицу фактора связывания ядра (CBFa) гетеродимерного фактора транскрипции, который участвует в нормальной дифференцировке стволовых кроветворных клеток и обладает онкосупрессорными свойствами. Мутации данного гена приводят к образованию и функции аномальных белков, что способствует онкогенезу [6].

Генетические aberrации, приводящие к нарушению цитокинового рецептора и сигнального пути *RAS* (*NRAS*, *KRAS*, *FLT3*, *IL7R*, *JAK3*, *JAK1*, *SH2B3* и *BRAF*), присутствуют в 67,2 % случаев ЕТР-ОЛЛ и только в 19 % при неЕТР-ОЛЛ. Например, ген *IL7R* кодирует альфа-цепь рецептора *IL7R*. Данный рецептор участвует в лимфопоэзе на ранних этапах. Изменения в *IL7R* приводят к усиленной экспрессии антиапоптотических белков семейства *BCL2*. Данные мутации генов и эпигенетическая модификация являются общим признаком острого миелоидного лейкоза, но менее распространены при Т- или В-линейных ОЛЛ [7, 8]. На рис. 1 представлены основные этапы развития ЕТР-ОЛЛ [5].

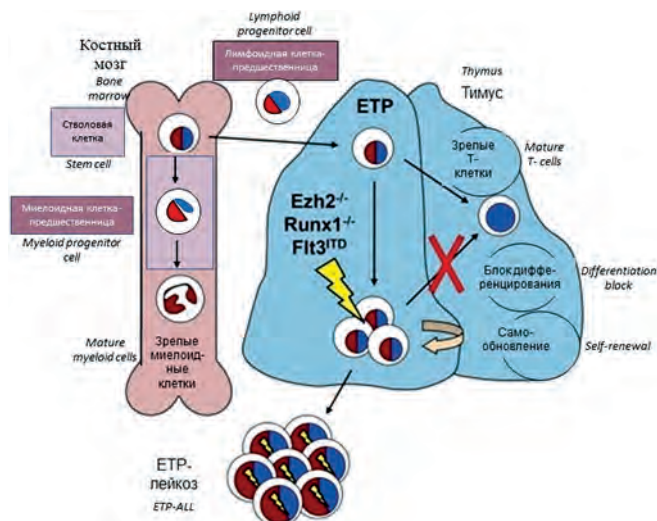


Рис. 1. Схема патогенеза ETP-ОЛЛ [5]

Fig. 1. The scheme of ETP-ALL pathogenesis [5]

Клиническая картина и течение ETP-ОЛЛ аналогичны другим вариантам ОЛЛ: лейкоцитоз (лейкоциты менее $100 \times 10^9/\text{л}$ в 26 % случаев), наличие опухолевого образования средостения (приблизительно в 25 % наблюдений), поражение центральной нервной системы (ЦНС) (в 12 %) [1]. Часто отмечается рефрактерное течение заболевания к проводимой химиотерапии (ХТ). Пациенты имеют крайне высокий риск развития рецидива. При достижении полной морфологической ремиссии может сохраняться персистенция минимальной остаточной болезни (МОБ) на

42-й и 84-й дни [2]. Отсутствие делеции гамма-участка биаллельного Т-клеточного рецептора (T-cell receptor, TCR) на опухолевых клетках коррелирует с плохим ответом при проведении фазы индукции [8–10].

На сегодняшний день оптимальная схема ХТ для пациентов с ETP-ОЛЛ не определена. Лечение по стандартным протоколам ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. В табл. 1 приведены результаты общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости для пациентов с ETP-ОЛЛ и неETP-ОЛЛ после проведенного лечения согласно программам различных исследовательских групп [9].

За последние несколько десятилетий отмечается значительный прогресс в лечении как ОЛЛ в целом, так и отдельных подвариантов, в том числе ETP-ОЛЛ. Проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в первую ремиссию коррелирует с более высокими показателями выживаемости. По результатам единичных исследований пациенты с ETP-ОЛЛ не достигли статистически значимой разницы в показателях БСВ и ОВ по сравнению с пациентами с неETP-ОЛЛ, несмотря на то, что у них персистенция МОБ отмечалась в течение более длительного времени от начала лечения [1]. Следовательно, предварительные данные указывают на то, что риск-адаптированная терапия и возможное проведение алло-ТГСК существенно улучшают прогноз пациентов с ETP-ОЛЛ.

При развитии рецидива или рефрактерном течении ETP-ОЛЛ прогноз становится крайне неблагоприятным.

Таблица 1. Сравнительные результаты терапии пациентов с ETP-ОЛЛ и неETP-ОЛЛ [9, 11–14]

Table 1. Comparative results of ETP-ALL and nonETP-ALL treatment [9, 11–14]

Страна Country	Протокол Protocol	Возраст Age	Доза цитарабина Dose of cytarabine	ОВ, % OS, %		БСВ, % EFS, %	
				ETP ETP	неETP nonETP	ETP ETP	неETP nonETP
Италия Italy	AIEOP	62 %: 1–9 лет, 38 %: > 10 лет 62 %: 1–9 years, 38 %: > 10 years	И: 75 мг/м ² 4-дневный блок, 4 раза К: СД = 4 г/м ² 1,4 курс, СД = 10 г/м ² 3,6 курс Р: 75 мг/м ² 4-дневный блок, 4 раза I: 75 мг/м ² four-day block, 4 times C: TD = 4 г/м ² 1,4 courses, TD = 10 г/м ² 3,6 courses R: 75 мг/м ² four-day block, 4 times	45	90	22	71
США The USA	SJCRH	0,5–18,9 года 0,5–18,9 years	И: 300 мг/м ² 3 дня Р: 300 мг/м ² 1 день ПД: 300 мг/м ² на 3-й и 7-й неделе I: 300 мг/м ² 3 days R: 300 мг/м ² 1 day MT: 300 мг/м ² at 3 and 7 weeks	19	84	22	69
Япония Japan	TCCSG L99-15	1–18 лет 1–18 years	И: 2 г/м ² 8 введений К: 75 мг/м ² 15 введений, 3 г/м ² 4–6 введений I: 2 г/м ² 8 administrations C: 75 мг/м ² 15 administrations, 3 г/м ² 4–6 administrations	68	72	40	70,9
Велико- британия Great Britain	UKALL2003	1–25 лет 1–25 years	И: 75 мг/м ² 4-дневный блок, 4 раза К: 75 мг/м ² 4-дневный блок, 2 раза, 2 г/м ² 6 введений Р: 75 мг/м ² 4-дневный блок, 2 раза I: 75 мг/м ² four-day block, 4 times C: 75 мг/м ² four-day block, 2 times, 2 г/м ² 6 administrations R: 75 мг/м ² four-day block, 2 times	82	91	77	85

Примечание. И – фаза индукции ремиссии; К – фаза консолидации; Р – фаза реиндукции ремиссии; ПД – поддерживающая терапия; СД – суммарная курсовая доза; медиана наблюдения указана при оценке выживаемости от 2 до 10 лет.

Note. I – induction of remission phase; C – consolidation phase; R – reinduction of remission phase; MT – maintenance therapy; TD – total dose; median follow-up survival from 2 to 10 years.

гоприятным, в связи с чем необходимо проводить дальнейшие молекулярно-биологические исследования лейкогенеза и разрабатывать новые таргетные подходы в лечении. В табл. 2 приведены данные о перспективных лекарственных средствах и методах терапии [8, 15, 16].

Венетоклакс

Венетоклакс представляет собой пероральный ингибитор белков семейства BCL-2 и используется у пациентов с хроническим лимфолейкозом и при неходжкинских лимфомах. BCL-2 экспрессируется на стадии DN1 ранних Т-клеточных предшественников (CD44⁺/CD25⁻/CD4⁻ и CD8⁻). Возможность использования венетоклакса при ЕТР-ОЛЛ была продемонстрирована в моделях ксенотрансплантатов лейкозных клеток ЕТР-ОЛЛ, полученных от пациентов. В настоящее время ведется исследование взаимодействия и эффективности применения комбинации венето-

клакса с метотрексатом и цитарабином [2, 8]. При проведении комбинированного лечения венетоклакса с навитоклаксом показатель достижения полной клинико-гематологической ремиссии составил 38 %, из них у 66,7 % пациентов отмечен МОБ-негативный статус.

Руксолитиниб

Гиперактивация пути JAK/STAT часто встречается при ЕТР-ОЛЛ. Фармакологическое действие руксолитиниба заключается в ингибировании как JAK1, так и JAK2, что позволяет использовать данное лекарственное средство в качестве монотерапии. В настоящее время проводится рандомизированное контролируемое исследование среди пациентов детского возраста с впервые установленным диагнозом ОЛЛ, в том числе Т-ОЛЛ, получающих руксолитиниб в сочетании со стандартной программой ХТ [2, 8].

Таблица 2. Новые препараты и методы лечения пациентов с ЕТР-ОЛЛ

Table 2. New drugs and treatments for patients with ETP-ALL

Фармакологическая группа <i>Pharmacological group</i>	Название <i>Name</i>	Механизм действия <i>Mechanism of action</i>	Мишень <i>Target</i>	Режим терапии <i>Therapy method</i>
Ингибиторы JAK <i>JAK inhibitors</i>	Руксолитиниб <i>Ruxolitinib</i>	Гиперактивация сигнального пути JAK/STAT (часто встречается при ЕТР-ОЛЛ) <i>Hyperactivation of the JAK/STAT signaling pathway (often in ETP-ALL)</i>	Сигнальный путь JAK <i>JAK signaling pathway</i>	Монотерапия <i>Monotherapy</i>
Анти-CD33 <i>Anti-CD33</i>	Гемтузумаб озогамин <i>Gemtuzumab ozogamycin</i>	Моноклональное антитело против CD33 (часто экспрессируется при ЕТР-ОЛЛ) <i>Monoclonal antibody against CD33 (often expressed in ETP-ALL)</i>	CD33	Монотерапия <i>Monotherapy</i>
Анти-CD38 <i>Anti-CD38</i>	Даратумумаб <i>Daratumumab</i>	Моноклональное антитело против CD38 (часто экспрессируется при ЕТР-ОЛЛ) <i>Monoclonal antibody against CD38 (often expressed in ETP-ALL)</i>	CD38	Монотерапия или в комбинации с неларабином <i>Monotherapy or in combination with nelarabine</i>
CAR-T	—	Опухоль-специфичные цитотоксические Т-клетки пациента, модифицированные для распознавания различных антигенов клеток ЕТР-ОЛЛ например (CD7, CD5) <i>Tumor-specific cytotoxic patient's T-cells modified to recognize various antigens of ETP-ALL cells, for example (CD7, CD5)</i>	CD5, CD7	Монотерапия <i>Monotherapy</i>
Гипометилирующие средства <i>Hypomethylating agents</i>	Децитабин Азациитидин <i>Decitabine Azacitidine</i>	Регуляция транскрипции генов <i>Regulation of gene transcription</i>	Гиперметилирование ДНК, связанное с мутациями PRC2 <i>DNA hypermethylation associated with PRC2 mutations</i>	Комбинированная терапия, в том числе с венетоклаксом <i>Combination therapy, including with venetoclax</i>
Ингибитор BCL-2 <i>BCL-2 inhibitor</i>	Венетоклакс <i>Venetoclax</i>	Подавление BCL-2, который участвует в лейкогенезе ЕТР-ОЛЛ <i>Suppression of BCL-2, which is involved in ETP-ALL</i>	BCL-2	Монотерапия или комбинированная со стандартными протоколами ХТ ОЛЛ в сочетании с гипометилирующими препаратами, бортезомибом, навитоклаксом <i>Monotherapy or combined with standard ALL chemotherapy protocols of ALL, in combination with hypomethylating drugs, bortezomib, navitoclax</i>
Ингибитор FLT3 <i>FLT3 inhibitor</i>	Гилтеритиниб <i>Gilteritinib</i>	Нарушает передачу сигнала от рецептора FLT3, что приводит к ингибированию пролиферации опухолевых бластных клеток <i>Disrupts signal transmission from FLT3 receptor, which leads to inhibition of the tumor blast cells proliferation</i>	FLT3-ITD, FLT3-D835Y, FLT3-ITD-D835Y	Монотерапия <i>Monotherapy</i>

Гемтузумаб озогамидин

Экспрессия CD33 при ЕТР-ОЛЛ встречается чаще, чем при неЕТР-ОЛЛ (63 % и 17,9 % соответственно). Использование конъюгата, нацеленного на CD33 (гемтузумаб озогамидин), приводит к усилению апоптоза и гибели опухолевой клетки [2].

Даратумумаб

Даратумумаб представляет собой моноклональное антитело к CD38. Возможно применение препарата при рецидивах ЕТР-ОЛЛ, в том числе после алло-ТГСК, с достижением клинко-гематологической ремиссии и МОБ-негативного статуса [8].

Децитабин

Данный препарат является ДНК-деметилирующим агентом, который восстанавливает дифференцировку клеток при ЕТР-ОЛЛ [3]. Его применение возможно при лечении случаев с мутацией PRC2 как в комбинации со стандартными схемами ХТ, так и с венетоклаксом. Он может быть использован при рецидиве заболевания или рефрактерном течении для достижения клинко-гематологической ремиссии и МОБ-негативного статуса [2, 8].

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 2 года, с диагнозом «ЕТР-ОЛЛ, делеция 3'-конца гена *ETV6*, ЦНС статус I» находилась на лечении в отделении детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Анамнез жизни пациентки без особенностей. Развивалась согласно возрастным нормам, наследственность неотягощена. Из анамнеза заболевания известно, что манифестация ОЛЛ произошла в июле 2021 г. У пациентки отмечались слабость, повышение температуры тела до фебрильных значений без тенденции к улучшению на фоне проводимой антибактериальной терапии. При выполнении общего анализа крови отмечено наличие бластных клеток в периферической крови, в связи с чем были проведены цитологические, иммунологические и генетические исследования костного мозга. Согласно данным миелограммы пунктат был инфильтрирован бластными клетками с морфологическими чертами лимфоидной дифференцировки, а также визуализировались миелобласты, составляющие 2,0 %, цитохимические характеристики не позволяли исключить наличие 2 лейкоэмических линий: миелоидной и лимфобластной (миелопероксидаза, судан (липиды) в 6–7 % бластов в виде локально расположенных гранул, PAS (гликоген) в единичных бластных клетках в диффузном виде, неспецифическая эстераза отрицательная). Иммунофенотипирование бластных клеток выявило опухолевую популяцию, несущую фенотип $CD5^+CD7^+CD11b^+CD33^+CD34^+CD45^+HLA-DR^+cytCD3^+$. Полученные данные позволили диагностировать ОЛЛ Т-II вариант (ЕТР). Опухолевая популяция характеризовалась кариотипом 46,XX,del(7q),del(12p) [3]; при исследовании методом

флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) была обнаружена делеция 3'-конца гена *ETV6*. Перестройки гена *TLX3* не выявлены. Данных за поражение ЦНС получено не было.

Принимая во внимание результаты вышеперечисленных исследований, по месту жительства был установлен диагноз ЕТР-ОЛЛ. С 14.07.2021 по 03.08.2021 проводилась полихимиотерапия (ПХТ) в рамках протокола ALL-MB-2015. На 15-й день терапии при исследовании пунктата костного мозга отмечался бластоз 90 %, в связи с чем было начато лечение по протоколу противорецидивной терапии ОЛЛ. После завершения блока F1 09.08.2021 пациентка была госпитализирована в НИИ детской онкологии и гематологии в целях дообследования и определения дальнейшей терапевтической тактики.

При поступлении отмечалась гепатоспленомегалия (печень +3 см, селезенка +2 см из-под края реберной дуги), стоматит I–II степени. Состояние пациентки было средней тяжести, температура тела в пределах нормальных значений. Кожные покровы розовые, чистые. Лимфаденопатии не было. По результатам костномозговой пункции сохранялся бластоз 24 %. Ликворограмма оставалась без признаков лейкоэмического поражения на протяжении всего лечения. Принимая во внимание биологические особенности ЕТР-ОЛЛ и высокую резистентность к стандартным протоколам ОЛЛ с последующей возможностью трансформации в ОМЛ, было решено проводить терапию в рамках протокола AML-BFM 2004, блок НАМ. После 1-го курса НАМ (цитарабин 3 г/м², митоксантрон 10 мг/м²), проведенного с 17.08.2021 по 20.08.2021, уровень МОБ составлял 0,05 % (по данным проточной цитофлуориметрии). Для достижения МОБ-негативного статуса коллегиально было принято решение о проведении блока HR3 протокола ALL IC-BFM 2009 (доза цитарабина 2 г/м²) без дексаметазона и онкаспара, так как у пациентки отмечался хороший ответ на терапию цитарабин-содержащими схемами. 21.09.2021–25.09.2021 был проведен блок HR3. После лечения по данным контрольной костномозговой пункции от 12.10.2021 в миелограмме бласты менее 5 %, МОБ – 0,004 % (негативный статус).

Учитывая достижение полной клинко-гематологической и иммунологической ремиссии после 2-го курса ПХТ, было принято решение о проведении следующего курса НАМ с последующей оценкой статуса иммунологической и молекулярной ремиссии для выполнения алло-ТГСК. Так как сиблинг пациентки оказался неполностью совместимым донором, дальнейшая тактика ведения предполагала гаплоидентичную ТГСК от отца. После 3-го курса ПХТ (15.10.2021–18.10.2021) сохранялся МОБ-негативный статус. Перед трансплантацией периферических гемопоэтических стволовых клеток в целях снижения риска развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) была проведена TCRαβ/CD19-деплеция. Комбинация треосульфан 42 г/м² (09.12.2021–13.12.2021), мелфалан 140 мг/м² (12.12.2021) и флударабин 90 мг/м² (09.12.2021–13.12.2021) использовалась

в качестве режима кондиционирования. Также для предупреждения развития выраженной РТПХ за сутки до алло-ТГСК пациентке проведено введение ритуксимаба 100 мг/сут (13.12.2021), тоцилизумаба 100 мг/сут (13.12.2021) и абатацепта 200 мг/сут (13.12.2021). 14.12.2021 выполнена алло-ТГСК от гаплоидентичного донора $TCR\alpha\beta$ $CD19^+$. Клеточность трансплантата составила $7,7 \times 10^6/\text{кг}$ по $CD34$ -клеткам.

Состояние пациентки после трансплантации сохранялось тяжелым, клинически стабильным. Осложнения после терапии проявлялись в виде треосульфановой токсикодермии II степени, орофарингеального мукозита I степени, нейтропенического энтероколита II степени, фебрильной нейтропении и кишечной формы РТПХ I степени. Больная получала антибактериальную, противовирусную, противогрибковую терапию, нуждалась в трансфузионной поддержке компонентами крови, также ей проводилась профилактика веноокклюзионной болезни печени и лечение в целях купирования РТПХ. Проводимые мероприятия

были эффективными, развившиеся осложнения купированы. В течение 13 мес после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора пациентка находится в иммунологической ремиссии.

Выводы

Таким образом, ЕТР-ОЛЛ остается малоизученной нозологией. Большое количество случаев заболевания отличается рефрактерным течением, а после завершения терапии часто возникают рецидивы. К сожалению, на сегодняшний день не существует оптимальной схемы лечения ЕТР-ОЛЛ. Мировой опыт и представленный клинический пример позволяют рекомендовать терапию по блоковой программе, основанной на высокодозном цитарабине с последующим проведением алло-ТГСК. Возможно, в ближайшем будущем появятся программы, включающие таргетные препараты (венетоклакс, руксолитиниб, бортезомиб, даратумумаб) в сочетании с высокодозной ХТ и клеточными технологиями, что повысит эффективность лечения ЕТР-ОЛЛ [17–20].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Castaneda Puglianini O., Papadantonakis N. Early precursor T-cell acute lymphoblastic leukemia: current paradigms and evolving concepts. *Ther Adv Hematol*. 2020;11:2040620720929475. doi:10.1177/2040620720929475.
2. Федюкова Ю.Г., Бойченко Э.Г., Попов А.М., Карачунский А.И. Острый лимфобластный лейкоз из ранних предшественников Т-клеток: диагностика и клинические исходы. *Евразийский Союз Ученых*. 2018;7(52):56–60. [Fediukova Yu.G., Boichenko E.G., Popov A.M., Karachunskiy A.I. Acute lymphoblastic leukemia from early T-cell precursors: diagnosis and clinical outcomes. *Yevraziyskiy Soyuz Uchenykh* = Eurasian Union of Scientists. 2018;7(52):56–60. (In Russ.)].
3. Wang C., Oshima M., Sato D., Matsui H., Kubota S., Aoyama K., Nakajima-Takagi Y., Koide S., Matsubayashi J., Mochizuki-Kashio M., Nakano-Yokomizo T., Bai J., Nagao T., Kanai A., Iwama A., Sashida G. EZH2 loss propagates hypermethylation at T cell differentiation-regulating genes to promote leukemic transformation. *J Clin Invest*. 2018;128(9):3872–86. doi: 10.1172/JCI94645.
4. Booth C.A.G., Barkas N., Neo W.H., Boukarabila H., Soilleux E.J., Giotopoulos G., Farnoud N., Giustacchini A., Ashley N., Carrelha J., Jamieson L., Atkinson D., Bouriez-Jones T., Prinjha R.K., Milne T.A., Teachey D.T., Papaemmanuil E., Huntly B., Jacobsen S., Mead A.J. *EZH2* and *RUNX1* Mutations Collaborate to Initiate Lympho-Myeloid Leukemia in Early Thymic Progenitors. *Cancer Cell*. 2018;33(2):274–91.e8. doi: 10.1016/j.ccell.2018.01.006.
5. Bernt K.M., Hunger S.P., Neff T. The functional role of PRC2 in Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ETP-ALL) – mechanisms and opportunities. *Front Pediatr*. 2016;4(49):1–7. doi: 10.3389/fped.2016.00049.
6. Zhang J., Ding L., Holmfeldt L., Wu G., Heatley S.L., Payne-Turner D., Easton J., Chen X., Wang J., Rusch M., Lu C., Chen S.C., Wei L., Collins-Underwood J.R., Ma J., Roberts K.G., Pounds S.B., Ulyanov A., Becksfort J., Gupta P., Mullighan C.G. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*. 2012;481(7380):157–63. doi: 10.1038/nature10725.
7. Шарлай А.С., Илларионова О.И., Федюкова Ю.Г., Вержбицкая Т.Ю., Фечина Л.Г., Бойченко Э.Г., Карачунский А.И., Попов А.М. Иммунофенотипическая характеристика острого лимфобластного лейкоза из ранних Т-клеточных предшественников. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2019;18(2):66–74. doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-66-74. [Sharlai A.S., Illarionova O.I., Fediukova Yu.G., Verzhbitskaya T.Yu., Fechina L.G., Boichenko E.G., Karachunskiy A.I., Popov A.M. Immunophenotypic characteristics of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2019;18(2):66–74. (In Russ.)].
8. Sin C.F., Man P.M. Early T-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: Diagnosis, Updates in Molecular Pathogenesis, Management, and Novel Therapies. *Front Oncol*. 2021;11:750789. doi: 10.3389/fonc.2021.750789.
9. Wang X.X., Wu D., Zhang L. Clinical and molecular characterization of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Two cases report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(52):e13856. doi: 10.1097/MD.00000000000013856.
10. Jain N., Lamb A.V., O'Brien S., Ravandi F., Konopleva M., Jabbour E., Zuo Z., Jorgensen J., Lin P., Pierce S., Thomas D., Rytting M., Borthakur G., Kadia T., Cortes J., Kantarjian H.M., Khoury J.D. Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia/lymphoma (ETP-ALL/LBL) in adolescents and adults: a high-risk subtype. *Blood*. 2016;127(15):1863–9. doi: 10.1182/blood-2015-08-661702.
11. Conter V., Valsecchi M.G., Parasole R., Putti M.C., Locatelli F., Barisone E., Lo Nigro L., Santoro N., Aricò M., Ziino O., Pession A., Testi A.M., Micalizzi C., Casale F., Zecca M., Casazza G., Tamaro P., La Barba G., Notarangelo L.D., Silvestri D., Basso G. Childhood high-risk acute lymphoblastic leukemia in first remission: results after chemotherapy or transplant from the AIEOP ALL 2000 study. *Blood*. 2014;123(10):1470–8. doi: 10.1182/blood-2013-10-532598.
12. Pui C.H., Sandlund J.T., Pei D., Campana D., Rivera G.K., Ribeiro R.C., Rubnitz J.E., Razzouk B.I., Howard S.C., Hudson M.M., Cheng C., Kun L.E., Raimondi S.C., Behm F.G., Downing J.R., Relling M.V., Evans W.E.; Total Therapy Study XIII at St. Jude Children's Research Hospital. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII at St. Jude Children's Research Hospital. *Blood*. 2004;104(9):2690–6. doi: 10.1182/blood-2004-04-1616.
13. Manabe A., Ohara A., Hasegawa D., Koh K., Saito T., Kiyokawa N., Kikuchi A., Takahashi H., Ikuta K., Hayashi Y., Hanada R., Tsuchida M.; Tokyo Children's Cancer Study Group. Significance of the complete clearance of peripheral blasts after 7 days of prednisolone treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Haematologica*. 2008;93(8):1155–60. doi: 10.3324/haematol.12365.
14. Vora A., Goulden N., Mitchell C., Hancock J., Hough R., Rowntree C., Moorman A.V., Wade R. Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):809–18. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70243-8.
15. Колбин А.С., Гомон Ю.М., Балькина Ю.Е., Проскурин М.А. Фармакоэкономический анализ применения гилтеритиниба в лечении взрослых пациентов с рецидивами и рефрактерным течением острых миелоидных лейкозов с мутацией гена *FLT3*. *Клиническая онкогематология*. 2022;15(1):85–96. [Kolbin A.S., Gomon Yu.M., Balykina Yu.E., Proskurin M.A. Pharmacoeconomic Analysis of Gilteritinib in the Therapy of Adult Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemias with *FLT3* Mutation. *Klinicheskaya oncogematologia* = Clinical Oncohematology. 2022;15(1):85–96. (In Russ.)].
16. Gutierrez A., Dahlberg S.E., Neuberg D.S., Zhang J., Grebliunaite R., Sanda T., Protopopov A., Tosello V., Kutok J., Larson R.S., Borowitz M.J., Loh M.L., Ferrando A.A., Winter S.S., Mullighan C.G., Silverman L.B., Chin L., Hunger S.P., Sallan S.E., Look A.T. Absence of biallelic TCRgamma deletion predicts early treatment failure in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(24):3816–23. doi: 10.1200/JCO.2010.28.3390.
17. McEwan A., Pitiyarachchi O., Viiala N. Relapsed/Refractory ETP-ALL Successfully Treated With Venetoclax and Nelarabine as a Bridge to Allogeneic Stem Cell Transplant. *Hemasphere*. 2020;4(3):e379. doi: 10.1097/H59.0000000000000379.
18. Lato M.W., Przysucha A., Grosman S., Zawitkowska J., Lejman M. The New Therapeutic Strategies in Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4502. doi: 10.3390/ijms22094502.
19. Dai H.P., Cui W., Cui Q.Y., Zhu W.J., Meng H.M., Zhu M.Q., Zhu X.M., Yang L., Wu D.P., Tang X.W. Haploidentical CD7 CAR T-cells induced remission in a patient with TP53 mutated relapsed and refractory early T-cell precursor lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Biomark Res*. 2022;10(1):6. doi: 10.1186/s40364-022-00352-w.
20. Punatar S., Gokarn A., Nayak L., Bonda A., Chichra A., Mirgh S., Bagal B., Tembhare P., Subramanian P., Khattry N. Long term outcome of a patient with relapsed refractory early thymic precursor acute lymphoblastic leukemia treated with daratumumab. *Am J Blood Res*. 2021;11(5):528–33. PMID: 34824885.

Статья поступила в редакцию: 27.06.2022. Принята в печать: 15.12.2022.

Article was received by the editorial staff: 27.06.2022. Accepted for publication: 15.12.2022.

Клинический случай: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при анемии Фанкони в дебюте рефрактерной анемии с избытком бластов

М.Е. Прокофьев¹, И.О. Костарева¹, К.А. Сергиенко², Н.Г. Степанян¹, Н.В. Сидорова³, К.И. Киргизов¹

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

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

³ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Островитянова, 1

Контактные данные: Марк Евгеньевич Прокофьев prokofyev.mark1@gmail.com

Анемия Фанкони (АФ) является наследственным генетическим заболеванием, которое характеризуется аномалиями развития, прогрессирующей костномозговой недостаточностью, повышенной чувствительностью к алкилирующим агентам, а также склонностью к гематологическим и солидным опухолям в течение жизни. Единственной куративной опцией в лечении костномозговой недостаточности у больных АФ является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В русскоязычной литературе отсутствуют подробные описания проведения алло-ТГСК пациентам с АФ. На примере клинического случая больного АФ в дебюте миелодиспластического синдрома, рефрактерной анемии с избытком бластов представлен метод лечения костномозговой недостаточности.

Ключевые слова: анемия Фанкони, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аллогенная трансплантация, гематология, рефрактерная анемия с избытком бластов

Для цитирования: Прокофьев М.Е., Костарева И.О., Сергиенко К.А., Степанян Н.Г., Сидорова Н.В., Киргизов К.И. Клинический случай: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при анемии Фанкони в дебюте рефрактерной анемии с избытком бластов. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(4):114–8.

Информация об авторах

М.Е. Прокофьев: клинический ординатор кафедры детской онкологии НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, e-mail: prokofyev.mark1@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3615-1842>

И.О. Костарева: врач-детский онколог отделения онкологии и гематологии с блоком трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

К.А. Сергиенко: клинический ординатор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: karina_s19@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>

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

Н.В. Сидорова: ассистент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: valerevna25@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3797-5808>

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>

Вклад авторов

М.Е. Прокофьев: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

И.О. Костарева: анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы

К.А. Сергиенко: написание текста статьи, подготовка списка литературы

Н.Г. Степанян: предоставление лабораторных данных, предоставление данных о технических особенностях процедуры

Н.В. Сидорова: анализ научного материала, литературное редактирование статьи

К.И. Киргизов: научное редактирование статьи

Clinical case: allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells for Fanconi anemia in the onset of refractory anemia with excess blasts

M.E. Prokofiev¹, I.O. Kostareva¹, K.A. Sergeenko², N.G. Stepanyan¹, N.V. Sidorova³, K.I. Kirgizov¹

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

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova, Moscow, 117997, Russia

Fanconi anemia (AF) is a hereditary genetic disease characterized by developmental abnormalities, progressive bone marrow failure, hypersensitivity to alkylating agents, and a tendency to hematological and solid tumors throughout life. The only curative option in the treatment of bone marrow failure in patients with AF is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). There are no detailed descriptions of allo-HSCT in patients with AF in the Russian-language literature. On the example of a clinical case with AF at the onset of myelodysplastic syndrome, a choose of method for treating bone marrow failure is presented.

Key words: Fanconi anemia, hematopoietic stem cell transplantation, allogeneic transplantation, hematology, refractory anemia with excess blasts

For citation: Prokofiev M.E., Kostareva I.O., Sergeenko K.A., Stepanyan N.G., Sidorova N.V., Kirgizov K.I. Clinical case: allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells for Fanconi anemia in the onset of refractory anemia with excess blasts. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(4):114–8.

Information about the authors

M.E. Prokofiev: Resident of the Department of Pediatric Oncology Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: prokofiev.mark1@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3615-1842>

I.O. Kostareva: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology and Hematology with a Bone Marrow Transplant Unit of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

K.A. Sergeenko: Resident of the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov at the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: karina_s19@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>

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

N.V. Sidorova: Assistant of the Department of Oncology, Hematology and Other Radiation Therapy, Faculty of Pediatrics at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: valerevna25@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>

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

Authors' contributions

M.E. Prokofiev: article design development, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

I.O. Kostareva: analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references

K.A. Sergeenko: writing the text of the article, preparation of a list of references

N.G. Stepanyan: provision of laboratory data, provision of data on the technical features of the procedure

N.V. Sidorova: analysis of scientific material, literary editing

K.I. Kirgizov: scientific edition of the article

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

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

Введение

Анемия Фанкони (АФ) — врожденное наследственное заболевание, характеризующееся аномалиями развития, прогрессирующей костномозговой недостаточностью, клеточной чувствительностью к алкилирующим агентам и повышенной склонностью к гематологическим и солидным опухолям в течение жизни [1]. Средний возраст дебюта заболевания — 7,6 года [2]. В редких случаях недостаточность костного мозга может проявляться в младенчестве и раннем детском возрасте. Встречаемость составляет 1:100 000 человек. Соотношение мужчин и женщин — 1,2:1 [3].

В популяциях евреев-ашкенази (*FANCC*, *BRCA2*), северных европейцев (*FANCC*), африканцев (*FANCA*), афроамериканцев к югу от Сахары и жителей Кореи (*FANCG*), испанских цыган (*FANCA*) частота носительства гена составляет не менее чем 1:100 [3]. В Северной Америке 1:181, Израиле 1:93 [3]. Распространенность АФ в Российской Федерации не изучена [4].

По характеру наследования АФ может передаваться по аутосомно-рецессивному типу (*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *BRIP1* и *RAD51C*); аутосомно-доминантному типу (*RAD51*); или гемизиготному типу (*FANCB*) — X-сцепленная АФ [2, 5].

АФ является одной из самых частых генетических причин развития злокачественных новообразований крови [2]. Риск развития любых гематологических аномалий составляет до 90 % к возрасту 40 лет. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) на сегодняшний день является методом выбора в лечении больных АФ. Она обеспечивает восстановление нормального гемопоэза при недостаточности костного мозга или клональной генетической аномалии. Европейское общество трансплантации костного

мозга (ЕВМТ) сообщает о 90 % выживаемости детей с АФ после аллогенной ТГСК (алло-ТГСК) в зависимости от типа донора [6]. За период с 2000 по 2009 г. общая выживаемость (ОВ) больных АФ с костномозговой недостаточностью через 5 лет после трансплантации составила 78 % от родственного донора и 65 % для неродственного донора [6]. Факторы, влияющие на результат, включают: возраст на момент трансплантации, доступность совместимых сиблингов, степень совместимости донора и реципиента, использование флударабина в режиме кондиционирования [6].

В ретроспективном анализе, опубликованном в 2008 г. в журнале *Bone Marrow Transplantation* М. Ayas et al., сообщается о проведенных алло-ТГСК 10 пациентам с АФ и признаками дисплазии костного мозга [7]. По данным анализа, у всех больных наблюдалось восстановление нормального гемопоэза после алло-ТГСК, среднее время приживления составило 16 дней, без регистрации отторжения трансплантата в поздние сроки [7]. R. Mitchell et al. в своем ретроспективном анализе описали трансплантации гемопоэтических клеток 23 пациентам, выполненные с 1988 по 2011 г. при остром лейкозе и прогрессирующем миелодиспластическом синдроме (МДС) при АФ с ОВ 38 %, неприживление было зафиксировано только у 1 больного по причине стойкого злокачественного заболевания [8]. В 2016 г. М. Ayas et al. в *Journal of Clinical Oncology* был представлен анализ пациентов с АФ, МДС, острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) и только с цитогенетическими аномалиями, которым была проведена алло-ТГСК. Было показано, что молодой возраст и отсутствие МДС определяют более благоприятный прогноз [9].

По данным ЕВМТ, при анализе данных 795 пациентов с АФ, перенесших ТГСК в период с 1972 по 2010 г.,

из которых 58 были с диагнозом МДС или ОМЛ, наиболее приоритетным оказался полностью совместимый родственный донор [10]. Российский опыт проведения успешной трансплантации продемонстрирован специалистами РДКБ и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева при проведении трансплантации пациентам с АФ, где в 2 наблюдениях присутствовали признаки вторичного МДС. Результаты исследования показали восстановление нормального кроветворения у всей когорты больных [11]. Мы хотим представить подробное описание процедуры алло-ТГСК пациенту с АФ в дебюте МДС в НИИ ДООГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Описание клинического случая

Пациент Х., 5 лет, мужского пола, с жалобами на слабость, головную боль, боль в горле, подъем температуры до 40 °С поступил в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с подозрением на острый лейкоз. Из анамнеза жизни известно, ребенок от 4-й беременности, 4-х родов путем экстренного кесарева сечения на 30–34-й неделе. Рос и развивался в соответствии возрасту, наследственность по онкологическим заболеваниям неотягощена. Полидактилия правой руки. Получал симптоматическую и антибактериальную терапию — без эффекта. В гемограмме анемия до 35 г/л, тромбоцитопения. При проведении специфического исследования убедительных данных за заболевание получено не было, ребенок направлен для динамического наблюдения по месту жительства. Продолжен динамический контроль за показателями гемограммы.

При динамическом наблюдении сохранялась анемия III степени — гемоглобин до 70–80 г/л, тромбоцитопения до 49 тыс/мкл, лейкопения до 2 тыс/мкл. С этого времени ребенку проводится заместительная гемокомпонентная терапия. В течении месяца заболевание прогрессировало — появились жалобы на одышку, осиплость голоса, повышение температуры до фебрильных цифр. В поликлинике по месту жительства введен дексаметазон в возрастной дозировке. По результатам миелограммы в июле 2021 г. пунктат беден мегакариоцитами, бластов 17 %, макро- и мезоформы с высоким и умеренным ядерно-цитоплазматическим соотношением, округлыми ядрами, умеренной выраженной базофилией цитоплазмы, в единичных бластах неясная зернистость. Количество лимфоцитов увеличено — 56 %, гранулоцитарный росток редуцирован до 9 %, эритроидный сужен — 13 %, мегакариоциты (МГКЦ) — единичные. Отмечаются явления треххростковой дисплазии. При иммуноцитофлуориметрическом исследовании костного мозга — бластные клетки характеризуются экспрессией маркеров клеток-предшественников CD34, CD117, на части клеток — TdT, общемиелоидных маркеров CD13, CD33 — часть бластов представлена эритроидными предшественниками CD36⁺CD71⁺. Миелопероксидаза негативна.

В результате цитогенетического исследования выявлен клон с комплексными перестройками, в том числе с делецией 7q. Тестирование на ломкость хромосом

с диэпоксидом (DEB) — положительное. Выполнено молекулярно-генетическое исследование методом NGS (NextSeq, Illumina) — выявлен ранее описанный вариант нуклеотидной последовательности в 41-м экзоне гена FANCA (Chr16: 89805583–89805584, c.41244125del) в гомозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания в положении 1375 (p.Thr1375SerfsTer49, ENST00000389301.8). Популяционная частота неизвестна. В международных базах данных вариант описан как патогенный. Проведен сегрегационный анализ на наличие у родственников первого родства гена FANCA.

Таким образом, на основании проведенных исследований установлен окончательный диагноз: АФ. МДС с множественной дисплазией, рефрактерная анемия с избытком бластов, del(7)(q22-q36).

Учитывая наличие признаков миелопролиферативного заболевания, по жизненным показаниям с июня 2021 г. проведено 3 курса эпигенетической терапии: децитабин 10 мг/м²/сут 1–10-й дни, азацитидин 75 мг/м² 1–5-й дни. По данным миелограммы после окончания терапии бласты — 5 %, увеличено количество лимфоцитов — до 54 %, гранулоцитарный росток снижен — до 24 %, отмечаются явления двуххростковой дисплазии. МГКЦ — единичные. При иммуноцитофлуориметрической диагностике бластные клетки представлены в основном миелоидными предшественниками CD13⁺CD117⁺CD34⁺.

Принимая во внимание данные международных исследований, единственным способом лечения костномозговой недостаточности является проведение алло-ТГСК. Источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) был неманипулированный костный мозг от HLA-идентичного родственного донора (сестры). Проведено кондиционирование в составе: бусульфан 4 мг/кг, флударабин 150 мг/м², цитарабин 500 мг/м² + антитимоцитарный глобулин 90 мг/кг. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ): ритуксимаб 100 мг, циклоспорин А 2 мг/кг/сут, метотрексат 5 мг/м²/сут на +1, +3, +6-й дни. Количество ядросодержащих клеток (MNC), использованных для трансплантации, составило 6,69 × 10⁹/кг массы тела пациента, ГСК CD34⁺ — 6,16 × 10⁶/кг массы тела пациента. Восстановление по лейкоцитарному и тромбоцитарному росту зафиксировано на +21-е сутки после ТГСК. Осложнения в раннем посттрансплантационном периоде ограничились орофарингеальным мукозитом I степени. Ребенок весь посттрансплантационный период оставался афебрилен.

В рамках +30-х суток после ТГСК проведена костномозговая пункция — пунктат среднечелюстной, полиморфный, бластные клетки — 3,6 %, эритроидный росток сохранен. МГКЦ — в достаточном количестве. Донорский химеризм сохранялся смешанным: общий — 6,5 % собственных клеток, по линии CD3⁺ — 19,5 % собственных клеток, по линии CD34⁺ — 11,0 % собственных клеток. Результат цитогенетического исследования — кариотип 46,XX. При стандартном исследовании методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) при

подсчете 300 ядер делеция 7q обнаружена в 10 ядрах клеток. При обследовании на +60-е сутки после алло-ТГСК сохраняется ремиссия по онкологическому заболеванию, показатели гемограммы в пределах нормы. По данным исследования костного мозга сохраняется смешанный характер донорского химеризма: CD3⁺ — 51,7 % собственных клеток, CD34⁺ — 31,7 % собственных клеток, химеризм общий — 18,7 % собственных клеток. При проведении цитогенетического исследования методом FISH делеция 7q не обнаружена при подсчете на 500 ядер клеток.

Учитывая удовлетворительные показатели миелограммы и гемограммы, отсутствие признаков костномозговой недостаточности и мутантного клона, принято решение о продолжении динамического наблюдения.

Обсуждение

В настоящее время одним из наиболее эффективных методов лечения МДС при АФ остается алло-ТГСК. Известно, что при развитии костномозговой недостаточности и трансфузионной зависимости 40–45 % пациентов с МДС умирают от осложнений цитопении (инфекции или кровоизлияния) без развития лейкемии [12]. При проведении стандартного цитогенетического исследования в случае пациента Х. была выявлена делеция 7q, что соответствует плохому прогнозу при оценке по Международной прогностической балльной системе (International Prognostic Scoring System, IPSS) для МДС и является показанием для проведения алло-ТГСК. Применение азациитидина в качестве циторедукции увеличивает ОВ у больных МДС. Учитывая проявления цитопении в совокупности с фенотипическими признаками дизэмбриогенеза у пациента Х., в целях дифференциальной диагностики было проведено молекулярно-генетическое исследование и обнаружена геномная последовательность *FANCA*, что соответствует критерию постановки диагноза АФ. Дифференциальную диагностику состояний, сходных с АФ, проводят с рядом других синдромов костномозговой недостаточности. При сравнении с анемией Даймонда–Блекфена отличия наблюдаются в парциальной аплазии красного ростка кроветворения [13]. Из отличительных особенностей от больных синдромом Швахмана–Даймонда — внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы в комбинации с цитопенией [14]. Синдром Эванса характеризуется хроническим гематологическим заболеванием аутоиммунной природы, проявляющимся тромбоцитопенической пурпурой, иногда иммунной нейтропенией [14, 15].

У пациентов с АФ отмечены высокая токсичность циклофосфида, отсутствие пользы фракционирования суммарной дозы гамма-облучения и аномальная тяжесть острой и хронической РТПХ [11]. Самой сложной дилеммой является трансплантация пациентов с АФ в стадии трансформации в МДС/ОМЛ, у которых низкоинтенсивные режимы, достаточные для успешной трансплантации по поводу апластической анемии, не обладают значимым антилей-

кемическим эффектом. Режим кондиционирования для таких больных должен предотвращать отторжение трансплантата, ограничивать раннюю и позднюю токсичность и минимизировать риск РТПХ. После появления в схемах флударабина кардинально поменялась тактика проведения трансплантации больным АФ. Опираясь на эти данные, в предтрансплантационное кондиционирование у пациента Х. был включен флударабин и низкие дозы алкилирующих агентов для достижения оптимального миело- и иммуноаблативного эффекта. Следующим важным моментом в отношении успешности проведения трансплантации является вопрос выбора донора. Привлечение серонегативного по цитомегаловирусной инфекции донора, возраст пациента более 10 лет и наличие длительного трансфузионного анамнеза оказывает негативное влияние на исход трансплантации [14]. В целях подбора донора проведено HLA-типирование родственников 1-й линии родства и сегрегационный анализ на предмет носительства мутации в гене *FANCA*. По результатам обследования был выбран полностью совместимый сиблинг (сестра) с отсутствием мутации в гене *FANCA*. Принимая во внимание высокие риски развития РТПХ, важное значение имеет выбор схемы иммуносупрессивной терапии. Учитывая совместимость выбранного донора для данного пациента, в качестве базисной иммуносупрессии выбран циклоспорин А с введением малых доз метотрексата в раннем посттрансплантационном периоде. Эта схема показала свою эффективность в виде отсутствия признаков РТПХ вплоть до 90-х суток после ТГСК. Пациентам с АФ после ТГСК требуется длительное регулярное наблюдение в связи с риском отдаленных неблагоприятных эффектов (позднее отторжение, хроническая РТПХ, развитие рака области головы и шеи), в особенности больным с выраженными осложнениями в раннем посттрансплантационном периоде.

Выводы

АФ — врожденное заболевание, характеризующееся врожденными пороками развития, прогрессирующей костномозговой недостаточностью, предрасположенностью к развитию злокачественных новообразований. На данный момент радикального метода лечения не существуют, но можно повлиять на костномозговую недостаточность либо когда развивается МДС/ОМЛ. На современном этапе для коррекции костномозговой недостаточности применяют проведение алло-ТГСК. Больные после проведенной трансплантации нуждаются в дальнейшем тщательном наблюдении на предмет выявления вторичных злокачественных заболеваний солидного характера и хронической РТПХ, остающихся основными причинами смерти у данной когорты пациентов. Мы надеемся, что изложенный клинический случай будет принят для накопления опыта по лечению больных с данной патологией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Auerbach A.D., Buchwald M., Joenje H. Fanconi anemia. In: Vogelstein B., Kinzler K.W., eds. *The Genetic Basis of Human Cancer*. 2nd ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2002. Pp. 317–332.
2. Mehta P.A., Ebens C. Fanconi Anemia. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1401/>.
3. Rosenberg P.S., Tamary H., Alter B.P. How high are carrier frequencies of rare recessive syndromes? Contemporary estimates for Fanconi Anemia in the United States and Israel. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(8):1877–83. doi: 10.1002/ajmg.a.34087.
4. Панферова А.В., Тимофеева Н.М., Ольшанская Ю.В. Генетическая диагностика анемии Фанкони. Обзор литературы. *Онкогематология*. 2016;11(3):76–85. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-76-85. [Panferova A.V., Timofeeva N.M., Ol'shanskaya Yu.V. Genetic diagnosis of Fanconi anemia. Literature review. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2016;11(3):76–85. (In Russ.)].
5. Howlett N.G., Taniguchi T., Olson S., Cox B., Waisfisz Q., De Die-Smulders C. Biallelic inactivation of *BRCA2* in Fanconi anemia. *Science*. 2002;297(5581):606–9. doi: 10.1126/science.1073834.
6. Díaz de Heredia C., Bierings M., Dalle J.H. Fanconi's Anemia and Other Hereditary Bone Marrow Failure Syndromes. In: Carreras E., Dufour C., Mohty M., eds. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th edition. Cham (CH): Springer, 2019. Chapter 78.
7. Ayas M., Al-Jefri A., Al-Serahi A., Al-Mahr M., Rifai S., Al-Ahmari A., Khairy A., El-Hassan I., El-Solh H. Allogeneic stem cell transplantation in Fanconi anemia patients presenting with myelodysplasia and/or clonal abnormality: update on the Saudi experience. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(3):261–5. doi: 10.1038/sj.bmt.1705903.
8. Mitchell R., Wagner J.E., Hirsch B., DeFor T.E., Zierhut H., MacMillan M.L. Haematopoietic cell transplantation for acute leukaemia and advanced myelodysplastic syndrome in Fanconi anaemia. *Br J Haematol*. 2014;164(3):384–95. doi: 10.1111/bjh.12634.
9. Ayas M., Saber W., Davies S.M., Harris R.E., Hale G.A., Socie G. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia in patients with pretransplantation cytogenetic abnormalities, myelodysplastic syndrome, or acute leukemia. *J Clin Oncol*. 2013;31(13):1669–76. doi: 10.1200/JCO.2012.45.9719.
10. Zubicaray J., Pagliara D., Sevilla J., Eikema D.J., Bosman P., Ayas M. Haplo-identical or mismatched unrelated donor hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia: Results from the Severe Aplastic Anemia Working Party of the EBMT. *Am J Hematol*. 2021;96(5):571–9. doi: 10.1002/ajh.26135.
11. Скоробогатова Е.В., Киргизов К.И., Балашов Д.Н., Трахтман П.Е., Скворцова Ю.В., Пристанкова Е.А., Новичкова Г.А., Масчан М.А., Румянцев А.Г. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с анемией Фанкони: опыт РДКБ и ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2016;3(1):23–34. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-23-34. [Skorobogatova E.V., Kirgizov K.I., Balashov D.N., Trakhtman P.E., Skvortsova Yu.V., Pristanskova E.A., Novichkova G.A., Maschan M.A., Rumyantsev A.G. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with Fanconi anemia: the experience of the Russian Children's Clinical Hospital and the Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2016;3(1):23–34. (In Russ.)].
12. Luger S., Sacks N. Bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome – who? when? and which? *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:199–206. doi: 10.1038/sj.bmt.1703610.
13. Clinton C., Gazda H.T. Diamond–Blackfan Anemia. In: *GeneReviews*®. Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., eds. University of Washington, Seattle, WA, 2009.
14. Shimamura A., Alter B.P. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev*. 2010;24:101–22. doi: 10.1016/j.blre.2010.03.002.
15. Shaikh H., Mewawalla P. Evans Syndrome. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island, FL, 2021.

Статья поступила в редакцию: 12.04.2022. Принята в печать: 23.08.2022.

Article was received by the editorial staff: 12.04.2022. Accepted for publication: 23.08.2022.

Резолюция по итогам Совета экспертов на тему: «Инфантильная гемангиома – междисциплинарная проблема, имеющая унифицированное решение: от выявления/диагностики и лечения до возмещения»

Для цитирования: Резолюция по итогам Совета экспертов на тему: «Инфантильная гемангиома – междисциплинарная проблема, имеющая унифицированное решение: от выявления/диагностики и лечения до возмещения». Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(4):119–21.

Resolution on the results of the Council of Experts on the topic: “Infantile hemangioma is an interdisciplinary problem that has a unified solution: from detection/diagnosis and treatment to reimbursement”

For citation: Resolution on the results of the Council of Experts on the topic: “Infantile hemangioma is an interdisciplinary problem that has a unified solution: from detection/diagnosis and treatment to reimbursement”. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(4):119–21.

19 октября 2022 г. Совет экспертов рассмотрел и обсудил ряд вопросов, касающихся возможностей терапии пациентов с инфантильной гемангиомой в Российской Федерации.

В совещании приняли участие:

Татьяна Сергеевна Бельшева — д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: kliinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, SPIN-код: 2645-4049;

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>;

Ирина Николаевна Захарова — д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>;

Александр Владимирович Зуев — начальник отдела методического обеспечения способов оплаты медицинской помощи ФГБУ ЦЭКМП Минздрава России, e-mail: av.zuev@rosmedex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1608-7089>;

Наталья Павловна Котлукова — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, руководитель Центра компетенций по лечению младенческих гемангиом ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», e-mail: natali130@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6776-2614>;

Юрий Александрович Поляев — д.м.н., профессор, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения Российской детской клинической ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: 9369025@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9554-6414>;

Влада Константиновна Федяева — лаборант-исследователь ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов Российской Федерации, Центр финансов в здравоохранении, e-mail: fediaeva@rosmedex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7730-1237>.

Модератор мероприятия — заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор НОДГО к.м.н. Кирилл Игоревич Киргизов.

Секретарь мероприятия — 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, ответственный секретарь НОДГО Гарик Барисович Сагоян.

Инфантильные (младенческие) гемангиомы (ИГ) — самая частая доброкачественная сосудистая опухоль детей первого года жизни, в основе которой лежит аномальная пролиферация эндотелиальных клеток под действием основных проангиогенных факторов: фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактора роста фибробластов (FGF). Наиболее быстрый рост

ИГ наблюдается в возрасте первых трех месяцев жизни ребенка. Несмотря на способность ИГ к медленной спонтанной инволюции, разрешение патологического процесса может быть неполным, оставляющим резидуальные деформации, способные оказывать негативное влияние на дальнейшее развитие ребенка [1].

Около 12 % ИГ требуют системной терапии. Консультация специалиста в первый месяц жизни ребенка позволит своевременно выявлять потенциально опасные ИГ, имеющие высокий риск развития осложнений, с последующим формированием функциональных и эстетических дефектов. Существует определенное «окно возможностей» — период времени, в течение которого может быть достигнут оптимальный результат в лечении ИГ [2].

Совет экспертов был открыт его председателем — С.Р. Варфоломеевой.

В ходе заседания был представлен опыт лечения пациентов с ИГ в ведущих российских федеральных и региональных медицинских центрах. Освещены основные подходы к выбору тактики ведения пациентов в зависимости от формы ИГ, имеющихся осложнений и достигнутого ответа на предшествующую терапию.

Ю.А. Поляевым, Н.П. Котлуковой, Т.С. Бельшевой подчеркнуто, что при наличии показаний к системной терапии ИГ с высоким риском осложнений предпочтительным методом лечения является своевременное назначение зарегистрированного в России перорального раствора неселективного бета-адреноблокатора пропранолола. В некоторых случаях для лечения очаговых и/или поверхностных ИГ может быть рекомендовано местное применение 0,5 % раствора тимолола (зарегистрированное показание для лечения ИГ отсутствует) — неселективного бета-адреноблокатора — в виде аппликаций. Наилучший ответ продемонстрировали тонкие поверхностные ИГ (толщиной < 1 мм) по сравнению со смешанными или глубокими поражениями. Для коррекции остаточных явлений ИГ после ее инволюции показано применение хирургического и/или лазерного лечения. В отдельных случаях инвазивные методы терапии могут выполняться по показаниям и раньше.

Согласно выводам недавнего российского фармакоэкономического анализа целесообразности применения лекарственного препарата Гемангиол® (пропранолол, раствор для приема внутрь) при лечении пролиферирующей ИГ, требующей системной терапии, применение данного препарата является доминирующей медицинской технологией в сравнении с использованием хирургической тактики лечения. Абсолютная разница показателей эффективности терапии пропранололом и хирургических методов лечения составляет 39 % в пользу пропранолола, чье применение позволяет повысить вероятность излечения с 57 до 94 %, что минимизирует потребность в высокочувствительной медицинской помощи для лечения таких пациентов. Применение пропранолола позволяет достичь излечения дополнительно 68,4 % больных в сравнении с хирургическими методами. При этом использование пропранолола требует меньшего объема затрат, чем применение хирургических методов лечения на 31,7 %, или на 56 486,07 руб., на 1 пациента. Исходя из вышесказанного, можно заключить,

что использование препарата пропранолол в лекарственной форме раствора для приема внутрь для лечения пациентов с пролиферирующей ИГ, требующей системной терапии, фармакоэкономически целесообразно и обосновано. Это позволит значимо повысить эффективность терапии и снизить ассоциированные с ней издержки системы здравоохранения [3].

Решением комиссии Минздрава России по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения от 27.04.2022 лекарственный препарат МНН: пропранолол, раствор для приема внутрь, 3,75 мг/мл одобрен для включения в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) с 2023 г. Включение данного препарата в перечень ЖНВЛП расширяет возможности лечения пациентов (дети первых трех лет жизни, а также дети из многодетных семей в возрасте до 6 лет) в рамках регионального льготного обеспечения субъектов Российской Федерации (РФ), а также плановой выписки и назначения лекарственных препаратов в условиях оказания специализированной медицинской помощи.

В своем докладе В.К. Федяева рассказала, что клинические рекомендации по лечению ИГ у детей в России находятся на рассмотрении в Министерстве здравоохранения РФ. Следующим шагом планируется создание Стандарта медицинской помощи «Гемангиома инфантильная», который разрабатывается на основе клинических рекомендаций, одобренных и утвержденных в соответствии со статьей 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

И.Н. Захарова в своем докладе представила разработанный единый общероссийский механизм маршрутизации, координации и сопровождения детей с ИГ на всех этапах оказания медицинской помощи с системой мониторинга.

А.В. Зуев в своем докладе продемонстрировал расчет тарифа клинко-статистических групп (КСГ) в стационаре в 2022 г. (и проекте на 2023 г.) на примере ИГ (МКБ D18.0), отметил важность междисциплинарного подхода в использовании и планировании объемов медицинской помощи по КСГ st07.001 «Детская кардиология».

Во второй части заседания все участники Совета экспертов высказали свои мнения и предложения по дальнейшим шагам и перспективам в диагностике и лечении ИГ в России.

Были получены следующие рекомендации:

1. В связи с разнообразием сосудистых патологий важны своевременная ранняя и правильная диагностика ИГ (в возрасте 1 месяца) и консультация специалиста, занимающегося лечением ИГ, которые позволят своевременно выявить потенциально опасные ИГ и рекомендовать раннее вмешательство и/или направление на лечение.

2. ИГ – междисциплинарная проблема, которая требует кросс-функционального взаимодействия разных специалистов (педиатров, детских хирургов, детских кардиологов, детских онкологов, детских челюстно-лицевых хирургов) для неупущения «окна возможностей», в течение которого может быть достигнут оптимальный результат в лечении ИГ и выстроена четкая маршрутизация пациентов с ИГ в зависимости от возможностей региона РФ.

3. Системная терапия пероральным раствором пропранолола, начатая своевременно, в большинстве случаев у пациентов с ИГ с высоким риском осложнений демонстрирует высокую эффективность и безопасность.

4. В качестве первой линии системной терапии ИГ рекомендуется пероральная терапия раствором пропранолола. При отсутствии сопутствующих патологий (например, синдрома РНАСЕ) раствор пропранолола для приема внутрь назначается в начальной дозе 1 мг/кг/сут и в терапевтической дозе 3 мг/сут, а в случае развития нежелательных реакций доза может быть снижена.

5. Для коррекции остаточных проявлений ИГ после системной терапии может применяться хирургическое и/или лазерное лечение. В отдельных случаях инвазивные методы лечения могут применяться в раннем детском возрасте.

6. Для лечения поверхностных, тонких ИГ может применяться местная терапия 0,5 % раствора тимолола – неселективного бета-адреноблокатора – в виде аппликаций и/или лазерная терапия импульсным лазером на красителе.

7. В соответствии с методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи все КСГ распределены по профилям медицинской помощи, при этом часть диагнозов, устанавливаемых

при различных заболеваниях, могут использоваться в смежных профилях, а часть являются универсальными для их применения в нескольких профилях. В настоящий момент терапия ИГ относится к профилю «Детская кардиология». Профиль не является определяющим для госпитализации в конкретное отделение медицинской организации.

8. Для своевременного и качественного лечения детей с ИГ в условиях стационара должен учитываться достаточный объем медицинской помощи на каждый плановый период любой профильной медицинской организации, входящей в перечень медицинских организаций субъекта РФ, оказывающих стационарную медицинскую помощь, в разрезе уровней оказания медицинской помощи в рамках территориальной программы ОМС с учетом региональной заболеваемости ИГ и ожидаемых случаев госпитализации пациентов с кодом МКБ D18.0. Госпитализация и оплата терапии производятся независимо от терапевтического профиля, к которому отнесена данная патология.

9. После утверждения клинических рекомендаций «Гемангиома инфантильная» требуется создание Стандарта медицинской помощи «Гемангиома инфантильная» с включением усредненных показателей частоты предоставления и кратности применения диагностических и лечебных мероприятий. Оказать содействие органам управления здравоохранением субъектов РФ с 2023 г. о необходимости своевременного включения в перечни регионального лекарственного обеспечения перорального раствора неселективного бета-адреноблокатора пропранолола после включения его в перечень ЖНВЛП.

10. Опубликовать резолюцию заседания Совета экспертов в «Российском журнале детской гематологии и онкологии».

Резолюция принята единогласно.

Д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Т.С. Бельшева

Д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

С.Р. Варфоломеева

Д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,

И.Н. Захарова

Д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова, руководитель Центра компетенций по лечению младенческих гемангиом ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ

Н.П. Котлукова

Д.м.н., профессор, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Ю.А. Поляев

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Munden A., Butschek R., Tom W.L., Marshall J.S., Poeltler D.M., Krohne S.E., Alió A.B., Ritter M., Friedlander D.F., Catanzarite V., Mendoza A., Smith L., Friedlander M., Friedlander S.F. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. Br J Dermatol. 2014;170(4):907–13. doi: 10.1111/bjd.12804.
- Krowchuk D.P., Frieden I.J., Mancini A.J., Darrow D.H., Blei F., Greene A.K., Annam A., Baker C.N., Frommelt P.C., Hodak A., Pate B.M., Pelletier J.L., Sandrock D., Weinberg S.T., Whelan M.A.; SUBCOMMITTEE ON THE MANAGEMENT OF INFANTILE

HEMANGIOMAS. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. Pediatrics. 2019;143(1):e20183475. doi: 10.1542/peds.2018-3475.

- Дьяков И.Н., Варфоломеева С.Р. Фармакоэкономическая целесообразность применения лекарственного препарата Гемангиол (пропранолол, раствор для приема внутрь) при лечении пролиферирующей инфантильной гемангиомы, требующей системной терапии. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020;13(4):356–65. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.073.



Общероссийская общественная организация «РОДОГ»

Телефон: +7 (968) 3969096

Электронный адрес: rodog2020@yandex.ru

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

Резолюция III объединенного Конгресса НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2022»

24—26 ноября 2022 г. в Москве состоялся III объединенный Конгресс НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации» (далее — Конгресс), который был организован под руководством Министерства здравоохранения Российской Федерации. В организационный комитет вошли ведущие специалисты в области детской онкологии-гематологии, главные внештатные детские специалисты по профилю, представители профессионального сообщества из федеральных клиник и субъектов РФ.

Конгресс проводился в гибридном формате и собрал 1560 делегатов практически из всех субъектов РФ, очно присутствовали 430 человек из 60 регионов страны. В работе мероприятия в качестве лекторов принимали участие представители Международного общества детской онкологии (далее — SIOP) из Китая и ОАЭ. Также с докладами на Конгрессе выступили представители Азербайджана, Армении, Таджикистана. Всего было заслушано более 170 выступлений.

Темами Конгресса стали обсуждение патогенетического лечения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, сопроводительной терапии, инновационных методов хирургии и анестезиологии-реанимации. Особое внимание было уделено индивидуализации терапии с применением инновационных препаратов.

Одним из ключевых вопросов стала организация медицинской помощи детям с онкологическими и гематологическими заболеваниями

в субъектах РФ, о чем были представлены доклады главного внештатного детского специалиста онколога-гематолога Минздрава России профессора Г.А. Новичковой и главных специалистов федеральных округов страны. В рамках пленарных сессий состоялось обсуждение деятельности профессионального сообщества, о чем был представлен доклад президента Общероссийской Общественной Организации «Российское общество детских онкологов и гематологов» (далее — РОДОГ) профессора С.Р. Варфоломеевой. Из доклада следует, что полномочия НОДГО и РОДО официально переданы РОДОГ с ноября 2021 г. Для создания реноме РОДОГ НОДГО являлось техническим организатором, а РОДОГ — идейным исполнителем мероприятий объединенного сообщества детских онкологов и гематологов России. В рамках завершения передачи полномочий основная деятельность будет переключена на РОДОГ с 2023 г., в том числе по полномочиям взаимодействия с Минздравом России и Национальной Медицинской Палатой. Косновным мероприятиям относились Конгресс, школы, круглые столы и семинары. Продолжается работа по организации выездных семинаров «Дальние регионы». Всего было проведено 38 мероприятий. Осуществляется взаимодействие с органами власти, Национальной Медицинской Палатой и другими организациями, работающими в области детской онкологии и гематологии. С августа 2022 г. организована Евразийская школа детского онколога и гематолога (далее — ЕшДОГ), в которой принимают участие

11 стран. Встречи проходят в онлайн-формате 1 раз в 2 недели на платформе РОДОГ. Цель ЕшДОГ — объединение специалистов Евразии и совместное обсуждение сложных клинических случаев.

С.Р. Варфоломеевой высказано предложение о необходимости выдвижения кандидатов на избрание на должность президента РОДОГ со сроком полномочий с июня 2024 г. по июнь 2027 г. Сами выборы необходимо провести в рамках очередного Конгресса детских онкологов-гематологов, который состоится 23–25 ноября 2023 г. в AZIMUT Сити Отель Олимпик Москва.

А.Г. Румянцевым, В.Г. Поляковым, С.Р. Варфоломеевой и Г.А. Новичковой выдвинуто предложение о создании в РОДОГ рабочих комитетов по различным направлениям и необходимости тесного взаимодействия РОДОГ с главными внештатными детскими специалистами по профилю. Как показывают результаты выездных мероприятий НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в «якорные» медицинские организации службы, основными проблемами детской онкологии-гематологии остаются:

1. Техническое состояние и оснащение детских больниц, оказывающих профильную медицинскую помощь:

а) 65 % учреждений требуют капитального ремонта или строительства новых корпусов;

б) в 70 % субъектов РФ требуются модернизация оборудования, внедрение новых методов лабораторной диагностики;

в) в 40 % медицинских учреждений нет специализированных отделений детской хирургии, в 20 % нет специализированной детской реанимации, в 25 % недоступна почечно-заместительная терапия;

г) в 40 % субъектов РФ отсутствуют бактериологические лаборатории, при этом в большей части имеющихся устарело оборудование.

2. Дефицит врачей и среднего медицинского персонала в 50 % регионов страны.

3. Недостаточное обеспечение лекарственными средствами и расходными материалами в большинстве регионов РФ.

На основании обсуждения участники Конгресса единогласно приняли следующие положения:

1. Работу Конгресса признать удовлетворительной.

2. Организационному комитету Конгресса запланировать проведение очередного Конгресса на 23–25 ноября 2023 г. в Москве (место проведения — AZIMUT Сити Отель Олимпик Москва).

3. Президиуму РОДОГ создать следующие комитеты:

1) аккредитация специалистов по профилю «детская онкология-гематология»;

2) разработка и внедрение клинических рекомендаций по профилю «детская онкология-гематология»;

3) межрегиональное и международное сотрудничество;

4) научно-организационный (проведение школ, конференций, семинаров, круглых столов, конгрессов);

5) независимая экспертиза медицинской помощи.

4. Членов комитетов обсудить и утвердить на собрании (в формате онлайн), которое состоится в январе 2023 г.

5. Членам РОДОГ представить предложения по кандидатам в члены комитетов, а также на должность президента РОДОГ на электронную почту: rodog2020@yandex.ru в срок до 21 декабря 2022 г.

6. Членам РОДОГ до 31 марта 2023 г. предоставить предложения по темам Конгресса 2023 г.

7. Поддержать продолжение работы ЕшДОГ в 2023 г.

8. Президиуму РОДОГ организовать совместные совещания (онлайн) Общества с главными внештатными детскими специалистами по профилю «детская онкология-гематология» и федеральными центрами по профилю «детская онкология-гематология» 1 раз в 3 месяца.

9. Главному внештатному детскому специалисту онкологу-гематологу Минздрава России избрать и утвердить главных внештатных детских специалистов по профилю «детская онкология-гематология» в новых субъектах РФ в целях организации помощи детскому населению и разработки маршрутизации пациентов по профилю «детская онкология-гематология» в федеральные центры для оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

10. Главному внештатному детскому специалисту онкологу-гематологу Минздрава России организовать и провести конференцию совместно с РОДОГ (с участием главных внештатных детских специалистов по профилю «детская онкология-гематология» и федеральными центрами) по актуальным вопросам организации помощи детям по профилю «детская онкология-гематология» в РФ в 2023 г.

11. Включить профили «детская онкология-гематология» и «детская онкология» (заболевания (состояния) по кодам МКБ-10: C00–C97, D00–D48) в Федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями» на 2025–2030 гг. со следующими задачами:

- строительство новых корпусов детских больниц и/или реконструкция имеющихся, где располагаются отделения по профилям «детская онкология-гематология» и «детская онкология»;

- переоснащение сети региональных медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь больным детского возраста по профилю «детская онкология-гематология» в 85 субъектах РФ в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология-гематология» (Приказ Минздрава России 05.02.2021 № 55н)

и с учетом потребностей службы детской онкологии и гематологии;

- финансовое обеспечение оказания медицинской помощи пациентам по профилям «детская онкология-гематология» и «детская онкология» проводить

в соответствии с клиническими рекомендациями и протоколами лечения;

- совершенствование кадрового обеспечения службы детской онкологии и гематологии.

Резолюция принята единогласно.

Президент РОДОГ, профессор



С.Р. Варфоломеева

Современные достижения детской онкологии и гематологии: данные 54-го Конгресса Международного общества детских онкологов (SIOP)

Т.Т. Валиев

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

Контактные данные: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Успехи в лечении детских онкологических и гематологических заболеваний позволили вылечить более 90 % детей с лейкозами и лимфомами. Возможность поделиться достижениями современной детской онкологии и гематологии, определить актуальные направления дальнейшего развития, позволить специалистам со всего мира коммуницировать и обсуждать наиболее сложные аспекты диагностики и лечения детских злокачественных новообразований (ЗНО) — основа работы Международного общества детских онкологов (SIOP). В настоящей статье приведены основные тезисы докладов, представленных на 54-м Конгрессе SIOP, проходившем с 28 сентября по 1 октября 2022 г. в Испании (Барселоне). Новые таргетные препараты (блинатумаб, инотузумаб, озогамин, динутуксимаб, венетоклакс, даратумумаб, асциминиб), клеточные (CAR-T) и иммунные подходы в лечении ЗНО, новые возможности сопроводительной терапии, психологические и социальные аспекты организации медицинской помощи детям со ЗНО — вот лишь небольшой спектр вопросов, освещенных в рамках мероприятия.

Ключевые слова: детская онкология, гематология, злокачественные новообразования, лейкозы, лимфомы, SIOP

Для цитирования: Валиев Т.Т. Современные достижения детской онкологии и гематологии: данные 54-го Конгресса Международного общества детских онкологов (SIOP). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(4):125–8.

Информация об авторе

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>

Innovative advances in pediatric oncology and hematology: data of 54th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP)

T.T. Valiev

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

The success in pediatric oncology and hematology diseases treatment opened the way to cure more than 90 % of patients with leukemias and lymphomas. The ability to share an achievements in modern paediatric oncology and hematology, to find an actual directions of development, to permit the specialists from every corner of the world to communicate and discuss the most difficult aspects in diagnosis and treatment of paediatric malignancies — the basis of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) work. In the current issue it is presented the thesis of reports of 54th SIOP Congress, which took place in Spain (Barcelona) from September 28 to October 1, 2022. New target drugs (blinatumomab, inotuzumab ozogamicin, dinutuximab, venetoclax, daratumumab, asciminib), cellular (CAR-T) and immune approaches for malignancies treatment, new achievements in supportive care, psychological and social aspects of medical care organization for paediatric patients with malignancies — only a few topics, that were discussed of the event.

Key words: pediatric oncology, hematology, malignant tumors, leukemia, lymphoma, SIOP

For citation: Valiev T.T. Innovative advances in pediatric oncology and hematology: data of 54th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(4):125–8.

Information about the author

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>

Успехи в лечении детских онкологических заболеваний невозможны без объединения усилий врачей по всему миру. Благодаря общемировой кооперации, созданию и распространению новых высокоэффективных протоколов лечения, стало возможным достижение многолетней общей выживаемости (ОВ) у 86–91,8 % больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) [1–3], 93,5–97,7 % больных лимфомой Ходжкина [4, 5] и 92,9–93,3 % пациентов с В-клеточными неходжкинскими лимфомами (с включением в режимы химиотерапии ритуксимаба), даже при распространенных (III–IV) стадиях заболевания

[6, 7]. Понимание необходимости объединения врачей, медицинских сестер, социальных работников и родителей для улучшения результатов лечения и реабилитации детей, страдающих злокачественными новообразованиями (ЗНО), стало основой создания Международного общества детских онкологов (SIOP), насчитывающего в настоящее время более 2600 членов.

Ежегодно SIOP проводит международные конгрессы, на которых мировые лидеры в диагностике и лечении детских онкологических заболеваний представляют новейшие достижения. Очередной, 54-й,

Конгресс SIOP прошел с 28 сентября по 1 октября 2022 г. в Барселоне (Испания). Более 3300 врачей из 136 стран мира приняли участие в его работе.

Одним из наиболее частых ЗНО у детей является ОЛЛ, неслучайно большое число докладов на Конгрессе было посвящено именно этому заболеванию. Mignon Loh из США представил эволюцию подходов в терапии ОЛЛ у детей, позволивших в настоящее время добиться ОВ более чем у 90 % пациентов. Подобные достижения стали возможны благодаря использованию дифференцированной, риск-адаптированной терапии и оценке минимальной остаточной болезни (МОБ). Несмотря на успехи в лечении впервые диагностированного ОЛЛ, возможности терапии рецидивов ОЛЛ существенно хуже. Так, при ранних рецидивах ОЛЛ 5-летняя ОВ составляет $27,3 \pm 2,6$ %, при поздних — $65,2 \pm 1,9$ %. Большие надежды возлагаются на препараты блинатумаб и инотузумаб озогамин, которые рекомендованы при рецидивах и рефрактерном течении (р/р) ОЛЛ. Так, возможность достижения МОБ-негативного статуса при применении блинатумаба у больных р/р ОЛЛ достигает 52 %, а при использовании инотузумаба озогамин частота полных ремиссий составляет 80,7 % [8].

Пациенты с ОЛЛ в возрасте до 1 года (всего 5 % всех случаев ОЛЛ у лиц в возрасте до 18 лет) имеют весьма неблагоприятный прогноз, поскольку для заболевания характерен гиперлейкоцитоз, более частое поражение центральной нервной системы, неблагоприятные цитогенетические перестройки (KMT2A) [9]. Результатом этого стали более низкие показатели выживаемости больных — 4-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составляет 50,9 % [10]. На Конгрессе группой COG (Children's Oncology Group) были представлены возможности применения блинатумаба у детей в возрасте до 1 года с ОЛЛ. Оказалось, что однолетняя БСВ при включении в протокол лечения блинатумаба составляет 90 %.

В целях улучшения результатов лечения Т-линейного ОЛЛ возможно применение анти-CD38 моноклонального антитела (даратумаба) и бортезомиба (с учетом результатов исследования AALL1231).

CAR-T-клеточная терапия — динамично развивающееся направление лечения р/р лейкозов и лимфом у детей. Технология создания химерных антигенных рецепторов (CAR) насчитывает 33 года. В настоящее время известно 48 мишеней для CAR-T-клеток. Благодаря CAR-T-клеточной технологии, многие больные, у которых развился 3-й и последующие рецидивы лейкозов и лимфом, получили шанс на повторную ремиссию. В докладе Andre Baruchel (Франция) были определены основные направления развития CAR-T-клеточной терапии:

- изучение потенциальных мишеней;
- совершенствование технологии создания CAR-T (моно-, би-, три-, тетраспецифичные);
- применение методов трансдукции с использованием ленти- и ретровирусов;
- сравнение эффектов непосредственно изготовленных и замороженных CAR-T-клеточных продуктов;
- исследование цитокинов, высвобождаемых при реализации противоопухолевых эффектов CAR-T-клеточной терапии;
- уточнение показаний для аутологических и аллогенных CAR-T-клеток;
- необходимость проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) после CAR-T-клеточной терапии.

Кроме того, Andre Baruchel представил современные возможности применения CAR-T-клеток при лечении рецидивов ОЛЛ и побочные эффекты, которые отмечали исследователи на фоне терапии (табл. 1).

Следовательно, несмотря на высокую эффективность CAR-T-клеточной терапии в лечении крайне неблагоприятной группы больных с рецидивами ОЛЛ (частота полных ремиссий от 68 до 93 %), основными побочными эффектами были нейротоксические осложнения (23–49 %). Оптимальной дозой CAR-T-клеток является $0,2\text{--}5,0 \times 10^6/\text{кг}$ (при массе тела пациента менее 50 кг) и $0,1\text{--}2,5 \times 10^8/\text{кг}$ (при массе тела более 50 кг). Более высокие результаты терапии CAR-T-клетками были отмечены у больных с минимальной опухолевой массой (МОБ-числом опухоле-

Таблица 1. Противоопухолевые и побочные эффекты при использовании CAR-T-клеток у больных рецидивами ОЛЛ

Table 1. Antitumor and side-effects of CAR-T-therapy in patients with relapsed ALL

Автор, год Author, year	Число больных Number of patients	Полные ремиссии Complete remission	Побочные эффекты Side-effects
Maude, 2013	30 (дети, взрослые) 30 (children, adults)	90%	43 % энцефалопатия, судороги, афазия 43 % encephalopathy, seizure, aphasia
Lee, 2015	21 (дети, молодые взрослые) 21 (children, young adults)	68 %	29 % энцефалопатия, галлюцинации 29 % encephalopathy, hallucination
Gardner, 2017	45 (дети, молодые взрослые) 45 (children, young adults)	93 %	49 % нейротоксичность (21 % — тяжелая степень) 49 % neurotoxicity (21 % — severe)
Maude, 2018	75 (дети, молодые взрослые) 75 (children, young adults)	81 %	40 % нейротоксичность (13 % — тяжелая степень) 40 % neurotoxicity (13 % — severe)
Gorashian, 2019	14 (дети, молодые взрослые) 14 (children, young adults)	86 %	43 % нейротоксичность I–II степени 43 % neurotoxicity I–2 grade
Park, 2018	53 (взрослые) 53 (adults)	83 %	43 % нейротоксичность 43 % neurotoxicity
Hay, 2019	53 (взрослые) 53 (adults)	85 %	23 % нейротоксичность тяжелой степени 23 % severe neurotoxicity

вых клеток в крови/костном мозге). Andre Baruchel сделал акцент на длительной В-клеточной аплазии и более высокой частоте CD19-негативных рецидивов после CAR-T-клеточной терапии.

Henrik Hasle (Дания) представил эволюцию терапевтических подходов в лечении острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) у детей. Современные риск-адаптированные подходы при ОМЛ позволяют достичь 5-летней ОВ у 80 % больных. Большую терапевтическую проблему представляют пациенты группы высокого риска, критерии которой постоянно уточняются (табл. 2).

Но в каждом из протоколов обязательным этапом терапии является проведение аллогенной ТГСК при ОМЛ высокого риска. В случае рецидива ОМЛ после 1-й аллогенной ТГСК необходимо проведение 2-й трансплантации, поскольку вероятность ОВ составляет 31 %, тогда как в группе больных без повторной трансплантации – 3 % ($p < 0,0001$).

Определены следующие направления совершенствования программ терапии ОМЛ:

- изучение цитогенетических и молекулярно-биологических прогностических факторов при ОМЛ;
- эпигенетическая терапия (ингибиторы менина (menin) и LSD1);
- терапия ингибиторами сигнальных путей (MEK, FLT3, SYK, CDK4/6);
- иммунотерапия (биспецифические антитела CD3/CD123, CD3/CD33, CD123-CAR-T, ниволумаб + азациитидин);
- моноклональные антитела (маглолимаб, изатуксимаб);
- изучение комбинации таргетных препаратов (FLA + гемтузумаб озогамидин ± венетоклак; селинексор + венетоклак; идазанутин + венетоклак).

Большое внимание в докладах, представленных на Конгрессе, было уделено терапии высокодозным метотрексатом (доклады Gabriela Villanueva (Аргентина), Laure Ramsey (США) и Carmelo Rizzari (Италия)). Его применение существенно улучшило результаты

лечения ОЛЛ и неходжкинских лимфом у детей, но в ряде случаев отмечены токсические эффекты терапии, в том числе и острое почечное повреждение. Ряд исследователей предполагают в качестве одной из возможных причин реализации токсических эффектов метотрексата – генетические полиморфизмы белков-транспортёров этого препарата, а также генетически детерминированные дисфункции фолатного пути в организме [11]. Препарат глюкокарпидаза, вводимый в дозе 50 Ед/кг, позволяет ускорить выведение метотрексата из организма и справиться с его токсическими эффектами.

В связи с расширением показаний к ТГСК растет число посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛПЗ), которые представляют собой гетерогенную группу лимфопролифераций, в 60–70 % случаев ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр. Lianna Marks с коллегами отметили, что в 26 % ПТЛПЗ диагностируются в течение первого года после ТГСК и локализуются в периферических лимфатических узлах (41 %), желудочно-кишечном тракте (31 %) и легких (12 %). Морфо-иммунологически ПТЛПЗ представлены диффузной В-крупноклеточной лимфомой, классической лимфомой Ходжкина и полиморфными вариантами. При лечении ПТЛПЗ следует отменить иммуносупрессанты, используемые в посттрансплантационном периоде, и назначить ритуксимаб в монорежиме или в комбинации с химиотерапией (циклофосфамид, преднизолон, винкристин и доксорубин). Подобная тактика позволяет достичь 10-летней ОВ у больных ПТЛПЗ в 50–100 % случаев (в зависимости от морфо-иммунологического варианта ПТЛПЗ).

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) является редким вариантом лейкоза у детей, на его долю приходится менее 5 % всех случаев лейкозов. Rohid Sadanand с коллегами представили изменение подходов к терапии ХМЛ у детей, осветили опыт использования ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) в детской онкогематологии. При лечении ИТК не менее 5 лет и длительности глубокого молекулярного ответа при ХМЛ

Таблица 2. Критерии высокого риска рецидива ОМЛ

Table 2. High risk criteria of AML relapse

	Протокол Protocol		
	NOPHO-DBH AML 2012	BFM-AML 2012	AIEOP
Критерии Criteria	≥ 15 % бластных клеток после 1-го курса терапии; ≥ 0,1 % бластных клеток по данным исследования МОБ после 2-го курса терапии; FLT3-ITD-WT1 ≥ 15 % blast cells after 1st course of therapy; ≥ 0,1 % blast cells by MRD after 2nd course of therapy; FLT3-ITD-WT1	Плохой ответ после 2-го курса терапии; t(4;11), t(5;11)/NUP98/NSD1, t(6;11), t(10;11), t(6;9), t(7;12), der(12p), -7, t(9;22), FLT3-ITD-WT1, комплексный кариотип Poor response after 2nd course of therapy; t(4;11), t(5;11)/NUP98/NSD1, t(6;11), t(10;11), t(6;9), t(7;12), der(12p), -7, t(9;22), FLT3-ITD-WT1, complex karyotype	> 1 % бластных клеток после 1-го курса терапии; > 0,1 % бластных клеток по данным исследования МОБ после 2-го курса терапии; t(4;11), t(5;11), t(6;11), t(10;11), t(6;9), t(7;12), der(12p), -7, t(9;22), FLT3-ITD-WT1, комплексный кариотип > 1 % blast cells after 1st course of therapy; > 0,1 % blast cells by MRD after 2nd course of therapy; t(4;11), t(5;11), t(6;11), t(10;11), t(6;9), t(7;12), der(12p), -7, t(9;22), FLT3-ITD-WT1, complex karyotype

не менее 2 лет возможна «стоп-терапия», например, на время планирования беременности. Подобный подход позволяет реализовать репродуктивную функцию пациентам детородного возраста, но у 30–50 % больных, прекративших прием ИТК, развивается молекулярный рецидив ХМЛ (как правило, в течение первых 6 мес), синдром отмены ИТК (мышечно-скелетные боли и когнитивные дисфункции). Большую терапевтическую проблему в лечении ХМЛ представляют варианты заболевания с мутацией *T315I*, при которых иматиниба мезилат, дазатиниб и нилотиниб неэффективны. Новые лекарственные препараты (понатиниб и асциминиб) позволяют надеяться на повышение эффективности лечения больных ХМЛ с мутацией *T315I*.

Особое внимание в работе Конгресса было уделено вопросам обезболивания, сестринского ухода, социальным и психологическим вопросам поддержки семей детей, больных ЗНО.

Многие доклады на мероприятии были посвящены отдаленным побочным эффектам терапии онкологических и гематологических заболеваний у детей. Отставание в росте (особенно у детей, принимающих иматиниба мезилат по поводу ХМЛ), сердечно-сосудистые, нейрокогнитивные, репродуктивные дисфункции, вторые опухоли — вот лишь немногий перечень проблем, которые предстоит решить педиатрам и детским онкологам. Полиэтиологичность отдаленных последствий терапии онкологических заболеваний у детей диктует необходимость мультидисциплинарного подхода не только в лечении, но и при последующем наблюдении лиц, излеченных в детстве от ЗНО.

Продолжая многолетние традиции, SIOP организует 55-й Конгресс, который в 2024 г. состоится 11–14 октября в Оттаве (Канада).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kowalczyk J.R., Zawitkowska J., Lejman M. Long-term treatment results of Polish pediatric and adolescent patients enrolled in the ALL IC-BFM 2002 trial. *Am J Hematol.* 2019;94(11):E307–10. doi: 10.1002/ajh.25619.
- Zdráhalová K., Štěrbá J., Domanský J. The prospects for children with acute lymphoblastic leukemia of being cured has increased in the Czech Republic in the 21st century to 90 % – outcome of the ALL IC-BFM 2002 trial. *Cas Lek Cesk.* 2015;154(2):79–89.
- 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. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные 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., 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., 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.* 2022;15(2):119–29. (In Russ.)].
- Palayullakandi A., Trehan A., Jain R. Retrospective single-center experience with OEP/COPDAC and PET-CT based strategy for pediatric Hodgkin lymphoma in a LMIC setting. *Pediatr Hematol Oncol.* 2022;39(7):587–99. doi: 10.1080/08880018.2022.2044418.
- Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. *РМЖ. Мать и дитя.* 2020;3(2):149–53. doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-149-154. [Belyaeva E.S., Susuleva N.A., Valiev T.T. The importance of intensive chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma in children. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat' i ditya = Russian Medical Journal of Woman and Child Health.* 2020;3(2):149–154. (In Russ.)].
- Zhang M., Wu P., Duan Y.L. Mid-term efficacy of China Net Childhood Lymphoma-mature B-cell lymphoma 2017 regimen in the treatment of pediatric Burkitt lymphoma. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2022;60(10):1011–8. doi: 10.3760/cma.j.cn112140-20220429-00390.
- Валиев Т.Т., Попа А.В., Левашов А.С., Беляева Е.С., Куличкина Н.С., Курдюков Б.В., Равшанова Р.С., Менткевич Г.Л. Неходжкинские лимфомы у детей: 25 лет терапии. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2016;9(4):420–37. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-420-437. [Valiev T.T., Popa A.V., Levashov A.S., Belyaeva E.S., Kulichkina N.S., Kurdyukov B.V., Ravshanova R.S., Mentkevich G.L. Non-Hodgkin's lymphomas in children: 25 years of therapy. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nyye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology.* 2016;9(4):420–37. (In Russ.)].
- von Stackelberg A., Locatelli F., Zugmaier G. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2016;34(36):4381–9. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3301.
- Tomizawa D. Evolution and optimization of therapies for acute lymphoblastic leukemia in infants. *Int J Hematol.* 2022. doi: 10.1007/s12185-022-03502-w.
- Коркина Ю.С., Валиев Т.Т., Варфоломеева С.Р. Клинические и молекулярно-биологические особенности острых лейкозов у детей до 1 года. *Онкогематология.* 2022;17(2):23–9. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-23-29. [Korkina Y.S., Valiev T.T., Varfolomeeva S.R. Clinical and molecular-biologic features of infant acute leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology.* 2022;17(2):23–9. (In Russ.)].
- Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2021;8(4):60–70. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-60-70. [Gurieva O.D., Savelyeva M.I., Valiev T.T. Genetic basis of clinical variants of chemotherapy toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review). *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2021;8(4):60–70. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 18.12.2022. Принята в печать: 24.12.2022.

Article was received by the editorial staff: 18.12.2022. Accepted for publication: 24.12.2022.

Обзор 54-го Конгресса Международного общества детских онкологов (SIOP)

Т.В. Горбунова

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

Overview of 54th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP)

T.V. Gorbunova

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

«Ни один ребенок не должен умереть от рака: исцеление многих, забота обо всех» — под этим девизом с 28 сентября по 1 октября прошел 54-й Конгресс Международного общества детских онкологов (SIOP 2022) в Барселоне (Испания). В рамках мероприятия состоялись сессии, посвященные проблемам лечения сарком костей и мягких тканей. Rejin Kebudi из Турции сообщила о результатах лечения 2260 пациентов с остеосаркомой по протоколу EURAMOS-1 (2005–2011). В рандомизированном исследовании после проведения 29 нед химиотерапии (ХТ) и резекции опухоли вводился интерферон альфа-2 с 30-й по 104-ю недели. Результаты лечения в обеих группах практически не отличались, 3-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 76 %. Следующее исследование (1990–2021) касалось группы пациентов с локализованной стадией остеосаркомы, которым после выполнения макроскопически радикального удаления опухоли вводился mifamurtide. Mifamurtide — липосомальная формула мурамил трипептида фосфатидил этаноламина (L-MTP-PE), представляет собой природный иммунный препарат, полученный из клеточной стенки микобактерий. В исследовании приняли участие 99 больных в возрасте от 2 до 30 лет. В 1-й группе 40 пациентам дополнительно вводился Mifamurtide, во 2-й группе — проводилась стандартная терапия: 3 предоперационных курса ифосфамида 1,8 г/м²/сут, 3 дня; доксорубин 90 мг/м², 1 день и цисплатин 100 мг/м², 1 день, затем выполнялось хирургическое лечение и далее еще 3 аналогичных послеоперационных курса ХТ. В 1-й группе параллельно с тремя послеоперационными курсами ХТ внутривенно вводился Mifamurtide в дозе 2 мг/м² дважды в неделю первые 12 нед после операции, затем 1 раз в неделю 24 нед. Показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) были 62,2 %, 5-летней БСВ — 52,2 % у всей когорты пациентов. При сравнении этих показателей в 1-й группе (с Mifamurtide) 5-летняя ОВ и 5-летняя БСВ оказались недостоверно выше по сравнению с группой контроля — 69 % vs 56,8 % ($p = 0,14$) и 62,6 % vs 48,7 % ($p = 0,075$) соответственно. Однако

в группе пациентов, где применялся Mifamurtide, реже отмечались локальные рецидивы — 20 % vs 37,2 %, $p = 0,069$. Автор сделала выводы, что Mifamurtide обладает хорошей переносимостью при совместном введении с трехкомпонентной ХТ, при этом результаты, которые получены в исследуемой группе, имели тренд к улучшению по сравнению с группой контроля.

На Конгрессе были доложены результаты исследования влияния метода локальной терапии (хирургическое лечение vs комбинированное лечение vs лучевая терапия (ЛТ)) на показатель ОВ у пациентов с локализованной саркомой Юинга (СЮ). В исследовании EWING 2008 были включены 863 пациента, из них 375 проведено хирургическое лечение и ЛТ, удаление опухоли — у 331 больного. Анализ результатов 5-летней ОВ показал, что в группе пациентов, которым проводилось удаление опухоли, этот показатель не отличался от тех, у которых применялась комбинированная локальная терапия — 84 %. Однако у пациентов, которые облучались без предшествующего хирургического лечения, уровень 5-летней ОВ оказался ниже — 77 %. Сопоставление результатов в различных клинических группах показало, что проведение комбинированного локального лечения улучшает результаты в группе пациентов с плохим ответом на ХТ ($p = 0,002$) и снижает риск неблагоприятного исхода при локализации опухоли на конечностях ($p = 0,01$).

S.K. Zolliner представил результаты изучения вторичной СЮ у 44 пациентов, которые были включены в исследования EICESS92, Euro-E.W.I.N.G.99 и EWING 2008. Период наблюдения составил 27 лет, суммарно были зарегистрированы 3874 пациента. В 16 (36,4 %) из 44 случаев вторичной СЮ предшествовало лечение по поводу гемобластозов, в 5/44 — сарком, в 1/44 — был подтвержден синдром Ли–Фраумени. Период до возникновения вторичной СЮ составил 7,4 года. Результаты лечения пациентов со вторичной СЮ не зависели от первичной опухоли (солидная vs гемобластоз). Другая часть исследования касалась вторых опухолей, которые возникли после достижения ремиссии СЮ. Средний период до развития

вторых опухолей был 5,4 года. Сплошные опухоли развивались позже по сравнению с гемобластомами — через 8,4 и 2,4 года, $p < 0,001$. При этом вторые опухоли диагностировались чаще у девочек ($p = 0,03$) и были представлены диссеминированными стадиями ($p = 0,01$). Показатель ОВ был выше у пациентов со вторичными сплошными опухолями по сравнению с теми, у кого выявлялись вторичные гемобласты, $p < 0,001$. Основные выводы, сделанные автором: вторичная СЮ возникла у 1 % пациентов, которые ранее излечились от сплошной опухоли/гемобластома, при этом не удалось достоверно выявить факторы риска. Вторые опухоли после лечения СЮ возникают у 2 % больных, имеют плохой прогноз, особенно у пациентов, у которых были установлены вторичные гемобласты. На развитие вторых опухолей влияют вид и дозы химиолучевой терапии. Кумулятивный риск развития вторичной сплошной опухоли повышается после 10 лет наблюдения за пациентами, которым проводилось лечение по поводу первичной СЮ.

На постерной сессии был представлен доклад исследовательской группы из Италии о вторичной остеосаркоме. Авторы сообщили о серии из 26 наблю-

дений. Вторичная остеосаркома развивалась одинаково часто у мальчиков и девочек, медиана периода до развития опухоли — 7,3 года. В 24 случаях при лечении первичной опухоли проводилось облучение, в 19 — в схемы ХТ был включен доксорубин. При развитии вторичной остеосаркомы чаще поражались бедренная кость и кости черепа. Уровни 5- и 10-летней ОВ составили 50 % и 38,9 % соответственно, а уровень 5- и 10-летней выживаемости без прогрессии — 47 % и 35,2 % соответственно.

В сообщении Estela Prada и коллег из Детского онкологического центра в Барселоне показаны результаты исследования потенциальных биомаркеров на клетках рабдомиосаркомы (РМС), которые могут указывать на чувствительность к ингибиторам рап-АКТ — Ipatasertib. В исследовании было обнаружено, что таким маркером является ген *PRKG1*. Этот ген экспрессируется на клетках скелетной мускулатуры. Исследователи сообщили, что высокий уровень экспрессии гена *PRKG1* на клетках РМС является показателем чувствительности к Ipatasertib, а также ассоциирован с высоким уровнем пролиферации и низкой дифференцировкой клеток РМС.

III объединенный Конгресс НОДГО и РОДО

24–26 ноября 2022 г. в гибридном формате состоялся уже традиционный III объединенный Конгресс НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации — 2022». Основной задачей мероприятия традиционно явилось объединение научных школ центров и городов страны, представление передового опыта и обсуждение вопросов организации медицинской помощи детям с онкологическими и гематологическими заболеваниями. В Конгрессе участвовали лекторы из России, ОАЭ, КНР, Азербайджана, Армении, Беларуси, Таджикистана и других стран.

В Конгрессе приняли участие более 400 человек очно, а всего — более 1500 (учитывая онлайн-подключения).

Видеозапись мероприятия доступна на сайте 1med.tv.



I Школа по диагностике и лечению ретинобластомы у детей с международным участием

14 октября 2022 г. в гибридном формате состоялась I Школа по диагностике и лечению ретинобластомы (РБ) у детей с международным участием. Ее слушателями стали 350 врачей из России, Израиля, Индии, Италии и Казахстана. Доклады о современных тенденциях в области РБ у детей были представлены ведущими специалистами России. Обсуждены критерии направления пациентов с РБ на медико-генетическое консультирование и молекулярно-генетическое тестирование. В рамках Школы были рассмотрены новые подходы к терапии и возможные осложнения у пациентов с данным диагнозом. Международными экспертами выступили Д. Хаджистилиану (Италия), С. Калики (Индия), Д. Фабиан (Израиль), С.А. Аубакирова (Казахстан).

Видеозапись Школы доступна на сайте 1med.tv.



Научно-образовательный семинар «Дальние регионы»

1–2 ноября 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 Вологодской области. Мероприятие прошло в очном формате на базе Вологодской областной детской клинической больницы. В его рамках ведущие специалисты НИИ ДООГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НИИ ДООГ 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.



II встреча «Российской группы BFM»

11–12 ноября 2022 г. в гибридном формате состоялась II встреча «Российской группы BFM» с международным участием. Слушателями стали более 400 специалистов из России, Азербайджана, Армении, Венгрии и Казахстана. Доклады о современных тенденциях в области лейкозов у детей были представлены ведущими специалистами и международными экспертами — К. Кисс (Венгрия), Л.А. Вагаршакян

(Ереван), С.Н. Джалиловой (Баку). Особое место занимал на Школе вопрос мультицентрового взаимодействия в рамках группы, новых методов диагностики и лечения у детей, направления в федеральные центры на этапы терапии. А.М. Ковригина представила новую классификацию лимфом Всемирной организации здравоохранения. Видеозапись Школы доступна на сайте 1med.tv.

Евразийская Школа детского онколога и гематолога

В августе 2022 г. РОДОГ организовало Евразийскую Школу детского онколога и гематолога, в которой принимают участие 11 стран. Цель Школы — объединение специалистов Евразии в области детской онкологии-гематологии и обсуждение сложных клинических случаев. Школа проходит 1 раз в 2 недели онлайн на платформе РОДОГ. Мероприятие проводится при поддержке компании «Фармамондо».

Мы благодарим участников нашей Школы:

М.В. Рубанская (Россия),
М.В. Минасян (Армения),
Е.М. Головина (Россия),
П.В. Шевелева (Россия),
Х.Х. Киемидинов (Беларусь),
Д.А. Негматова (Таджикистан),
А.М. Сулейманова/Г.Б. Сагоян (Россия),
Е.А. Пристанкова (Россия),
И.О. Костарева/Г.Б. Сагоян (Россия)

и надеемся на дальнейшее сотрудничество.

Видеозапись Школы доступна на сайте РОДОГ (www.rodog.ru).

Победители премии «За верность профессии – 2022»



Уважаемые коллеги!

В этом году в очередной раз была вручена премия «За верность профессии». Традиционно мы знакомим вас с ее лауреатами. В подготовленном нами материале вы найдете автобиографии победителей и ответы на вопросы нашего мини-интервью.



Врач-педиатр, детский онколог, гематолог, заведующая отделением гематологии и детской онкологии ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», главный внештатный детский специалист онколог Ставропольского края, к.м.н. Галина Витальевна Быкова

Родилась 30 мая 1973 г. в Ставрополе в семье потомственных врачей. Бабушки и дедушки со стороны матери и отца также были врачами и ушли на фронты Великой Отечественной войны с последних курсов мединституты. В 1996 г. окончила с красным дипломом педиатрический факультет Ставропольского государственного медицинского института. Затем там же прошла клиническую ординатуру по специальности «педиатрия». В 1998 г. была принята на работу в отделение гематологии КДКБ г. Ставрополя, которое вскоре было переименовано в отделение гематологии и детской онкологии. В 1999 г. прошла курс повышения квалификации по специальности «детская онкология», а в 2001 г. получила первичную переподготовку в НИИ детской онкологии и гематологии Онкоцентра им. Н.Н. Блохина. В 2013 г. получила первичную переподготовку по специальности «гематология» на базе Ростовского государственного медицинского университета. В 2007 г. защитила кандидатскую диссертацию. Имею высшие квалификационные категории по специальностям «детская онкология», «гематология» и «педиатрия». С 2018 г. — заведующая отделением гематологии и детской онкологии ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», главный внештатный детский онколог Ставропольского края.

Расскажите, почему Вы захотели стать врачом?

Я выросла в медицинской среде, поэтому вопрос: «кем стать?» остро не стоял. С детства мечтала научиться разговаривать на непонятном ребенку «медицинском языке».

Какое событие в Вашей профессиональной деятельности Вы считаете наиболее значимым?

Из остро запомнившегося в моей практике — это, наверное, слова моего учителя Татьяны Владимировны Грядской (1962–2014), которые она произнесла после того, как стабилизировалась моя первая тяжелая пациентка с острым лейкозом — девушка-подросток: «Поздравляю, ты становишься врачом...».

О чем Вы мечтаете?

Так как я врач-клиницист, мечтаю о том, чтобы врач мог позволить посвящать себя пациентам, а не горам бумаг. А еще мечтаю, конечно же, о том, чтобы достижения и прорывы в области лечения детской онкологии происходили и дальше — стремительными шагами продвигались вперед, а помощь была доступной всем пациентам.



Врач-педиатр, детский онколог, гематолог, заведующая детским онкологическим отделением ГАУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины» Саргылана Афанасьевна Кондратьева

Родилась в Якутске в семье служащих. В семье было пятеро детей, из которых являлась старшей. Отец рано ушел из жизни после продолжительной болезни. С детства в связи с болезнью отца мечтала стать медицинским работником, помогать спасать жизни людей.

Окончила среднюю школу в 1981 г. В школе любимым предметом была химия.

После окончания школы работала санитаркой в клинической лаборатории поликлиники № 1, где помогала медсестрам проводить анализы мочи на наличие белка, кислотность, измерять удельный вес. Смотрела в микроскоп на клетки крови.

В 1984 г. поступила на педиатрический факультет Читинского государственного медицинского института, который окончила в 1991 г.

Трудовую деятельность начинала участковым педиатром детской поликлиники № 3 г. Якутска. В те времена участковых педиатров не хватало, поэтому приходилось вести по 2–3 участка.

С 1995 г. работала педиатром приемного отделения Детской республиканской больницы. Работать там было интересно. Я увидела весь спектр заболеваний педиатрии. Это была хорошая школа по дифференциальной диагностике. Работая в приемном отделении, я не видела конечного результата, поскольку не являлась лечащим врачом тех детей, которых я госпитализировала. И это оставляло чувство неудовлетворенности. Когда главный врач Детской республиканской больницы Юрий Михайлович Тарасов сделал мне предложение пройти обучение на врача-офтальмолога, я отказалась, поскольку хотела стать гематологом. На это он мне ответил, что будет очень тяжело, поскольку практически все пациенты умирают. На тот период смертность от острого лимфобластного лейкоза была очень высокой.

С 2003 г. работала врачом-гематологом в онкогематологическом отделении Республиканской больницы № 1. Именно здесь я по-настоящему почувствовала себя врачом. В этом отделении, благодаря моим коллегам и наставникам, я стала специалистом. Мой самый главный наставник – заведующая отделением Мария Васильевна Самаркина – мудрый, благородный, интеллигентный учитель. Она всегда занималась научной работой: то писала статьи, то участвовала в научных исследованиях, увлекая за собой и нас.

В 2007 г. прошла специализацию по детской онкологии. С этого момента все дети с онкологической солидной патологией стали получать лечение в онкогематологическом отделении Педиатрического центра ГАУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины». Ранее дети со злокачественными новообразованиями лечились в онкологическом отделении для взрослых, где было всего 5 коек. Многих детей тогда отправляли в медицинские учреждения Москвы и Санкт-Петербурга.

С 2011 г. являюсь заведующей детским онкологическим отделением ГАУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», врач высшей квалификационной категории по детской онкологии, гематологии, педиатрии. Награждена нагрудным знаком «Отличник здравоохранения Республики Саха (Якутия)», Почетной грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Расскажите, почему Вы захотели стать врачом?

Врачом мечтала стать с детства, потому что мой отец сильно болел и умер в молодом возрасте. Я хотела помочь ему и другим людям поскорее победить болезнь.

Какое событие в Вашей профессиональной деятельности Вы считаете наиболее значимым?

Значимым является открытие детского онкологического отделения в нашей Республике – с 2008 г. все дети стали получать специализированную помощь, не покидая пределы Якутии.

О чем Вы мечтаете?

Мечтаю, чтобы не было войн и наступил МИР. Мечтаю, чтобы детство было в приоритете и все старались сделать для них все самое лучшее, в том числе и в медицине. Не на словах, а на деле! Чтобы, наконец-то, появилась программа по детской онкологии и гематологии, которая включала бы в себя все, начиная от лекарственного обеспечения, до новейшего медицинского оборудования и современных методов диагностики.



Заведующая отделением онкогематологии для детей Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, внештатный специалист Минздрава ДНР по гематологии педиатрического профиля Светлана Александровна Юлдашева

Окончила в 1991 г. Донецкий государственный медицинский институт им. М. Горького. После окончания института с 1991 по 1992 г. проходила интернатуру в Областной детской клинической больнице г. Донецка. После ее окончания работала врачом-ординатором отделения онкогематологии для детей (ООГД) Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (ИНВХ). В 1993 г. проходила специализацию по детской гематологии в Киевском институте усовершенствования врачей. С 1992 по 2003 г. работала в Донецком онкогематологическом центре Донецкого областного лечебно-клинического объединения (ДОЛКО; бывшее название ИНВХ) врачом-ординатором.

В 1996 г. по линии «Общества дружбы Бохум—Донецк» в течение 2 месяцев находилась на обучении на рабочем месте в отделении онкогематологии для детей в Университетской клинике г. Эссен (Западная Германия).

С 2003 по 2005 г. работала в Городской детской клинической больнице № 1 г. Донецка в должности городского врача-детского гематолога. С 2005 г. по август 2014 г. работала врачом-детским гематологом консультативного приема ООГД ИНВХ. В сентябре 2014 г. в связи с событиями на юго-востоке Украины переехала в г. Запорожье, где работала в течение года врачом-гематологом отделения гематологии Запорожской областной детской больницы.

В сентябре 2015 г. вернулась в Донецк, где работала врачом консультативного приема и врачом-ординатором ООГД ИНВХ. С ноября 2018 г. по сентябрь 2019 г. исполняла обязанности заведующей ООГД, с сентября 2019 г. занимаю должность заведующей данным отделением, являюсь внештатным специалистом Минздрава ДНР по гематологии педиатрического профиля. Имею высшую категорию по специальности «гематология» с 2004 г.

Расскажите, почему Вы захотели стать врачом?

Я мечтала стать врачом с детства, потому что моя мама работала заведующей отделением детских инфекций и все мое детство прошло у мамы на работе. Она много работала и прямо из школы я шла к ней в больницу. Другого выбора профессии я даже не представляла. Правда, в гематологию я попала по стечению обстоятельств. Во время прохождения интернатуры меня заметила заведующая II соматическим отделением Областной детской больницы г. Донецка и предложила работать в новом отделении. В то время гематологические больные находились там совместно с педиатрическими пациентами. В 1991–1992 гг. детская гематология в Украине была выделена в отдельную службу и наша заведующая решила вопрос о создании отдельного детского онкогематологического центра (ДОГЦ) в ДОЛКО — большой многопрофильной больнице областного уровня. Руководителем ДОЛКО был профессор В.К. Гусак. Екатерина Викторовна Вильчевская, заведующая ДОГЦ, имела тесные связи с «Обществом дружбы Бохум—Донецк», через них состоялся контакт с Университетской клиникой г. Эссена, а именно с профессором Хаверсом — руководителем детской онкогематологической клиники. Врачи нашего отделения вместе с некоторыми медицинскими сестрами ежегодно проходили там стажировку на рабочем месте. Благодаря такому тесному сотрудничеству ДОГЦ одним из первых в Украине начал внедрение в клиническую практику протокольной терапии острых лейкозов, а затем и лимфом у детей по программе BFM. Мы первыми в Украине начинали лечение острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL-BFM-1998.

Какое событие в Вашей профессиональной деятельности Вы считаете наиболее значимым?

Наверное, стажировку в Университетской клинике г. Эссена. Было очень трудно (преодолеть языковой барьер), но безумно интересно и полезно.

О чем Вы мечтаете?

Конечно, о мире. Очень хочется сохранить коллектив отделения, влить в него молодые кадры, обучить их, повысить квалификацию самим. Без больших трудностей перейти на новые формы работы, принятые в Российской Федерации, особенно это касается страховой медицины. Для нас это *terra incognita*. Очень хочется выйти на новый уровень — в будущем внедрить трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток в Донецке. Впереди очень много работы!

Информация для авторов

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. Иллюстративный материал:

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

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

Названия генов выделяются курсивом, названия белков пишутся обычным шрифтом.

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

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

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

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

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

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

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

Все поступающие статьи рецензируются. Присланные материалы обратно не возвращаются.

Авторы, публикующие статьи в журнале, соглашаются на следующее:

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

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

Авторы могут присылать свои материалы на электронный адрес info@nodgo.org с обязательным указанием названия журнала.

ОТКРЫВАЯ ДОСТУП К ИННОВАЦИОННЫМ ПРЕПАРАТАМ

100+ **70+**
ЛЕТ ОПЫТА СТРАН

3000+
ГЛОБАЛЬНАЯ СЕТЬ
МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНТАКТОВ

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

НАШИ ПАРТНЕРЫ



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ КОМПАНИИ

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



ПАЦИЕНТСКИЕ ОРГАНИЗАЦИИ

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



МЕДИЦИНСКИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ И АПТЕКИ

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



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ СООБЩЕСТВА

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

SWITZERLAND

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

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

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

По вопросам качества, нежелательных явлений
и фармаконадзора: safety@farmamondo.ru
По иным вопросам: info@farmamondo.ru
2018 v1 Copyright FarmaMondo® Все права защищены
РЕКЛАМА. FM-RU-2020-0001