

Ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал

Quarterly scientific-and-practical
peer-reviewed journal

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

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ
и ОНКОЛОГИИ

Russian Journal of
Pediatric Hematology and Oncology

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

1' **2023**
TOM/VOL. 10

Издаётся с 2014 года

В НОМЕРЕ:

**Оригинальные исследования
и обзоры литературы**

Original studies
and literature reviews

Клинические наблюдения

Clinical cases

**Новости нашего
сообщества**

News of our community



Фото к материалу из рубрики «От редакции»



РОДОГ

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ И ГЕМАТОЛОГОВ

Детская дерматоонкология Руководство для врачей

- В руководстве представлены современные данные в области диагностики и лечения широкого спектра заболеваний с дерматологическими проявлениями у пациентов детского возраста. Различные новообразования, в том числе злокачественные, у детей отличаются большой вариабельностью и могут являться как признаками самостоятельных заболеваний, так и симптомами комплексных патологий.
- Дифференциальная диагностика в детской дерматоонкологии до сих пор представляет сложности из-за отсутствия у врачей онкологической настороженности и низкой осведомленности о разнообразии нозологий среди пациентов детского возраста. В настоящем руководстве представлены клинические, гистологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические характеристики пигментных и сосудистых новообразований кожи, лимфо- и миелопролиферативных заболеваний с дерматологическими проявлениями. Широко обсуждаются методы ведения этой сложной группы пациентов, которые, помимо традиционных методов — лучевой терапии и хирургического лечения, могут включать лекарственную терапию, сопряженную с различными вариантами дерматологической токсичности. Особое внимание уделено генодерматозам высокого онкологического риска, для которых характерен длительный преддиагностический этап. Книга прекрасно иллюстрирована — содержит 400 уникальных фотографий собственных клинических наблюдений авторов.
- Руководство предназначено широкому кругу врачей-клиницистов: педиатрам, детским онкологам, гематологам, дерматологам, детским хирургам, генетикам, иммунологам, аллергологам и другим специалистам. Издание также представляет несомненный интерес для научных сотрудников, занятых фундаментальными исследованиями в области молекулярной генетики и разработки инновационных методик в диагностике и лечении онкологических заболеваний.



Научно-практическое издание



Под редакцией

Т.С. Бельшевой,
Т.Т. Валиева,
С.Р. Варфоломеевой



2023 г., 280 с.



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
geotar.ru



Где купить книгу

medknigaservis.ru

Интернет-магазин «Медкнигасервис»: бесплатный номер телефона 8-800-555-999-2

Магазины в Москве:

м. «Новокузнецкая»,
м. «Третьяковская»
ул. Садовническая, д. 13, стр. 11
тел. +7 (495) 921-39-07, доб. 602, 603
Пн.–Вс. 9.00–20.00

м. «Фрунзенская»
Комсомольский пр-т, д. 28 (подъезд 3)
тел. +7 (916) 877-06-84
тел. +7 (499) 685-12-47
Пн.–Вс. 9.00–20.00



Ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал

1' 2023

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 им. акад. РАМН Л.А. Дурнова 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 им. акад. РАМН Л.А. Дурнова 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 им. акад. РАМН Л.А. Дурнова 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, 2023
© ООО «Графика», 2023

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. Клюковкин
E-mail: vak@nodgo.org

Заведующая редакцией Т.В. Клюковкина
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.
2023. Том 10. № 1. 1—88.

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 им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии им. акад. 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 КГБУЗ «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 НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей 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 НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова 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 им. акад. РАМН Л.А. Дурнова 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., заведующая детским онкологическим отделением (химиотерапия опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова 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

Виллих Норман, профессор Университетской клиники (Мюнстер, Германия)

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

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

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

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



"RUSSIAN SOCIETY OF PEDIATRIC
ONCOLOGISTS AND HEMATOLOGISTS"

Quarterly scientific-and-practical
peer-reviewed journal

1' 2023

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

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, 2023

© JSC "Graphica", 2023

ISSN 2311-1267 (Print)

ISSN 2413-5496 (Online)

Manuscripts should be presented to:

5 Novolensnaya St., Moscow, Russia, 127055

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

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

E-mail: info@nodgo.org

CHIEF EDITOR

Varfolomeeva Svetlana R., *Dr. of Sci. (Med.)*, Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at 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 named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at 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 named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at 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)

Founder:

National Society of Pediatric Hematologists and
Oncologists (NSPHO).
<https://nodgo.org/>

Publisher:

JSC "Graphica",
5 Novolensnaya St., Moscow, Russia, 127055
<https://journal.nodgo.org/jour>

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

The editorial board is not responsible
for advertising content.

Project Head, advertising V.A. Klyukovkin
E-mail: vak@nodgo.org

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
2023. Vol. 10. № 1. 1—88.

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 named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov 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 the Research Institute of Experimental Diagnostics and Tumor Therapy at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kulyova 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 Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov at 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)

Polyakov 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 named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov 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.), Head of the Pediatric Oncology Department (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov 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)

Tutelyan Alexey V., Corresponding Members of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Infections Associated with Health Care, Central Research Institute of Epidemiology, Head of the Department of Molecular Immunology, Infectology and Pharmacotherapy, and the Laboratory of Molecular Imaging of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Chairman of the problem commission "Nosocomial infections" of the Scientific Council of the Russian Academy of Sciences on epidemiology, infectious and parasitic diseases (Moscow, Russia)

Fechina Larisa G., Cand. of Sci. (Med.), Honored Doctor of the Russian Federation, Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology of Region Children's Clinical Hospital № 1, Head of the Interregional Center for Pediatric Oncology and Hematology (Yekaterinburg, Russia)

Yudina Natalia B., Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncohematology of Chemical Therapy at Voronezh Regional Children Clinical Hospital № 1, Chief Freelance Pediatric Oncologist and Hematologist of the Voronezh region (Voronezh, Russia)

FOREIGN EDITORS

Willich Norman, Professor, Munster University Clinic (Germany)

Henze Gunter, Professor, Clinic of Children Hematology and Oncology Charité (Berlin, Germany)

Lipton Jeffrey, Professor, Head of the Children Hematology and Oncology Service at North Shore University Clinic (USA)

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

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

ИНФАНТИЛЬНАЯ ГЕМАНГИОМА*

ОДОБРЕН
К ПРИМЕНЕНИЮ**



Гемангиол® ПРОПРАНОЛОЛ

Современный стандарт терапии¹



Pierre Fabre

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

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

Торговое название: Гемангиол®. МНН: пропранолол. Показания: пролиферирующая инфантильная гемангиома, требующая системной терапии. Способ применения: внутрь. Противопоказания: возраст ребенка менее 5 недель на день начала лечения; дети на грудном вскармливании, если мать принимает ЛП, противопоказанные для совместного применения с пропранололом; гиперчувствительность к компонентам ЛП; бронхиальная астма, бронхоспазм в анамнезе; АВ блокада II-III степени; синдром слабости СУ; урежение ЧСС и снижение АД; кардиогенный шок; неконтролируемая СН; стенокардия Принцметала; нарушения периферического артериального кровообращения; предрасположенность к гипогликемии; феохромоцитомы. 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

15 февраля — Всемирный день детей, больных раком

10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительные результаты лечения детей с атипичной тератоидно-рабдоидной опухолью центральной нервной системы в младшей возрастной группе

11

Л.В. Ольхова, О.Г. Желудкова, Л.С. Зубаровская, А.С. Левашов, А.Ю. Смирнова, Ю.В. Диникина, Ю.В. Кушель, А.Г. Меликян, С.К. Горелышев, М.В. Рыжова, Ю.Ю. Трунин, А.Г. Геворгян, О.Б. Полушкина, В.Е. Попов, Л.П. Привалова, Н.Б. Юдина, Д.Н. Погорелов, С.В. Горбатов, Н.А. Воробьев, Н.А. Плехотина, Н.И. Мартынова, Т.Ю. Скворцова, А.Н. Зайчиков, М.В. Мушинская, Д.Л. Сакун, Л.М. Минкина, Е.В. Щепкина

Тандемная высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива: опыт одного Центра

25

С.А. Кулева, А.А. Абджиева, Е.А. Михайлова, М.А. Кулев, Ю.Г. Федюкова, Р.И. Хабарова

Эффективность и безопасность применения прямых пероральных антикоагулянтов у детей в реальной клинической практике

33

Т.Ю. Яфошкина, Ю.А. Шифрин, Д.В. Федорова, Д.Б. Флоринский, Д.А. Евстратов, П.А. Жарков

Подходы к терапии мультисистемной формы ювенильной ксантогранулемы с поражением центральной нервной системы

41

М.В. Натрусова, Е.А. Бурцев, Н.В. Бронина, Д.С. Осипова, Д.А. Евсеев, Е.В. Селивёрстова, Г.О. Бронин, М.А. Масчан, Э.В. Кумирова

Оценка информативности ультразвукового исследования в диагностике ретинобластомы

49

Ю.В. Артеменко, Т.Р. Панферова, Т.Л. Ушакова, Е.В. Михайлова

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Применение современных методик терапии при развитии жизнеугрожающих осложнений у пациента после повторной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: обзор литературы и клинический случай

57

К.А. Сергеев, Е.Б. Мачнева, Т.З. Алиев, И.О. Костарева, Т.Т. Валиев, М.В. Киселевский, Р.Я. Власенко, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Синовиальная саркома срединного нерва правого плеча (случай из практики) <i>Д.Б. Хестанов, М.М. Ефимова, О.М. Романцова, В.В. Хайрулова, А.А. Малахова, Е.В. Михайлова, А.З. Дзампаев, С.Р. Варфоломеева</i>	68
Акне при герминогенно-клеточных опухолях. Краткий обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения <i>Д.В. Мартынов, Т.С. Бельшева, Т.Т. Валиев, О.А. Капкова, Е.В. Шарапова, А.А. Прокофьев, Я.В. Вишневская, Е.В. Михайлова, Т.Р. Панферова, С.Р. Варфоломеева</i>	73

НАША ИСТОРИЯ

О работе Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО)	81
О работе Российского общества детских онкологов (РОДО)	82
Эволюция профессиональных сообществ детских онкологов и гематологов	85

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РОДОГ

Евразийская Школа детского онколога и гематолога	86
Семинар по лечению нейробластомы в Красноярске	86
Конференция по актуальным вопросам детской онкологии и гематологии в ХМАО – Югре	86
Заседание секции клинической медицины отделения медицинских наук РАН	86
XXIV Конгресс педиатров России	87
Научно-образовательный семинар «Дальние регионы»	87
Экспертный совет фонда «Круг добра» включил PROS в свой перечень орфанных заболеваний	87

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

88

FROM EDITION

February 15 – World Day of Children with Cancer

10

ORIGINAL STUDIES

Comparative treatment results of children with atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system in the younger age group

11

L.V. Olkhova, O.G. Zheludkova, L.S. Zubarovskaya, A.S. Levashov, A.Yu. Smirnova, Yu.V. Dinikina, Yu.V. Kushel, A.G. Melikyan, S.K. Gorelyshev, M.V. Ryzhova, Yu.Yu. Trunin, A.G. Gevorgyan, O.B. Polushkina, V.E. Popov, L.P. Privalova, N.B. Yudina, D.N. Pogorelov, S.V. Gorbatykh, N.A. Vorobyov, N.A. Plakhotina, N.I. Martynova, T.Yu. Skvortsova, A.N. Zaychikov, M.V. Mushinskaya, D.L. Sakun, L.M. Minkina, E.V. Shchepkina

Tandem high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: single-center experience

25

S.A. Kulyova, A.A. Abadjeva, E.A. Mikhailova, M.A. Kulyov, Yu.G. Fedukova, R.I. Khabarova

Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in children in real clinical practice

33

T.Yu. Yafoshkina, Yu.A. Shifrin, D.V. Fedorova, D.B. Florinskiy, D.A. Evstratov, P.A. Zharkov

Approaches to the treatment of a multisystem form of juvenile xanthogranuloma with central nervous system lesion

41

M.V. Natrusova, E.A. Burtsev, N.V. Bronina, D.S. Osipova, D.A. Evseev, E.V. Seliverstova, G.O. Bronin, M.A. Maschan, E.V. Kumirova

Evaluation of ultrasound examination informativity in diagnosing retinoblastoma

49

Yu.V. Artemenko, T.R. Panferova, T.L. Ushakova, E.V. Mikhailova

LITERATURE REVIEWS

Modern methods of therapy in the development of life-threatening complications in a patient after repeated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: review of the literature and clinical case

57

K.A. Sergeenko, E.B. Machneva, T.Z. Aliev, I.O. Kostareva, T.T. Valiev, M.V. Kiselevskiy, R.Ya. Vlasenko, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva

CLINICAL CASES

Synovial sarcoma of the median nerve of the right shoulder (case report) <i>D.B. Khestanov, M.M. Efimova, O.M. Romantsova, V.V. Khairullova, A.A. Malakhova, E.V. Mikhailova, A.Z. Dzampaev, S.R. Varfolomeeva</i>	68
Acne disease in germ cell tumors. A brief review of the literature and a description of our own clinical observation <i>D.V. Martynov, T.S. Belysheva, T.T. Valiev, O.A. Kapkova, E.V. Sharapova, A.A. Prokofyev, Ya.V. Vishnevskaya, E.V. Mikhailova, T.R. Panferova, S.R. Varfolomeeva</i>	73

OUR HISTORY

About the work of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (NSPHO)	81
About the work of the Russian Society of Pediatric Oncologists (RSPO)	82
The evolution of professional communities of pediatric oncologists and hematologists	85

OUR COMMUNITY – ACTIVITIES OF THE RSPOH

Eurasian School of Pediatric Oncology and Hematology	86
Seminar on the treatment of neuroblastoma in Krasnoyarsk	86
Conference on topical issues of pediatric oncology and hematology in Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra	86
Meeting of the Section of Clinical Medicine of the Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences	86
XXIV Congress of Pediatricians of Russia	87
Scientific and educational seminars on the program “Remote regions”	87
Expert Council of the Circle of Kindness Foundation included PROS in its list of orphan diseases	87

INFORMATION FOR AUTHORS

88

Уважаемый Александр Исаакович!



От души поздравляем Вас с днем рождения! В вашем возрасте счастливо сочетаются энергия, свойственная людям в расцвете сил, и опыт — профессиональный и человеческий. А это значит, что Вы, находясь на посту заместителя генерального директора — директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, сможете реализовать свои самые смелые творческие планы, не опасаясь, что они окажутся оторванными от реальности — Вы изучали жизнь не из окон служебного кабинета и хорошо знаете и наши непростые проблемы, и наши огромные возможности.

Сегодня под Вашим началом работает огромный коллектив ученых и врачей. Благодаря их усилиям тысячи детей получают необходимую терапию и имеют высокий уровень выживаемости. Разрешите в этот праздничный день пожелать Вам успехов в таком непростом деле, надежных единомышленников, взаимопонимания с молодежью, с которой очень тесно

связана Ваша работа. Ну и, конечно, крепкого семейного тыла — без него и профессиональная жизнь редко приносит полное удовлетворение. Будьте здоровы и счастливы!

С уважением, редакция РЖДГО

15 февраля – Всемирный день детей, больных раком

Ежегодно 15 февраля все страны мира присоединяются к акциям в честь Дня детей, больных раком. Сегодня этот день проходит под эгидой Всемирной организации здравоохранения, Международного общества детской онкологии и Всемирной ассоциации родителей детей, страдающих раком.

Основная цель проведения Международного дня детей, больных раком, — повышение уровня информированности врачей-педиатров и всего профессионального медицинского сообщества, социально ответственных граждан всех специальностей об успехах и проблемах детской онкологии. Успешное лечение онкологических заболеваний зависит от своевременной диагностики. Лечение может привести к благоприятному исходу, если болезнь обнаруживается на ранних стадиях. Символом борьбы с детской онкологией является золотая лента.

В честь этого дня РОДОГ 15 февраля 2023 г. провело IV Дурновские чтения, темой которых стала «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) при солидных злокачественных новообразованиях (ЗНО)». Слушателями стали 215 врачей из 13 стран мира. Очно присутствовали 50 специалистов из 8 субъектов Российской Федерации. Доклады о современных тенденциях в области ТГСК при солидных ЗНО были представлены ведущими специалистами России в формате «за и против», который оказался чрезвычайно интересным и информативным. В рамках конференции были рассмотрены новые совместные проекты в области лечения пациентов с солидными ЗНО и применения клеточных технологий. Видеозапись Чтений доступна на сайтах lmed.tv и rodog.ru.

Сравнительные результаты лечения детей с атипичной тератоидно-рабдоидной опухолью центральной нервной системы в младшей возрастной группе

Л.В. Ольхова¹, О.Г. Желудкова^{2, 3}, Л.С. Зубаровская⁴, А.С. Левашов⁵, А.Ю. Смирнова⁶, Ю.В. Диникина⁶, Ю.В. Кушель⁷, А.Г. Меликян⁷, С.К. Горелышев⁷, М.В. Рыжова⁷, Ю.Ю. Трунин⁷, А.Г. Геворгян⁴, О.Б. Полушкина², В.Е. Попов⁸, Л.П. Привалова⁹, Н.Б. Юдина¹⁰, Д.Н. Погорелов¹¹, С.В. Горбатов¹², Н.А. Воробьев^{3, 13, 14}, Н.А. Плахотина³, Н.И. Мартынова³, Т.Ю. Скворцова¹⁵, А.Н. Зайчиков¹⁶, М.В. Мушинская¹⁷, Д.Л. Сакун¹⁸, Л.М. Минкина¹⁹, Е.В. Щепкина^{20, 21}

¹ОСП Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117;

²ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38;

³ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина»; Россия, 194354, Санкт-Петербург, ул. Есенина, 2, корп. 3;

⁴Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

⁷ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16;

⁸ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина 61/2, корп. 1;

⁹ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»; Россия, 603136, Нижний Новгород, ул. Ванеева, 211;

¹⁰БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 394087, Воронеж, ул. Ломоносова, 114;

¹¹ГУЗ «Областная детская больница»; Россия, 398042, Липецк, ул. Московская, ба;

¹²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;

¹³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9;

¹⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

¹⁵ФГБУН Институт мозга человека имени Н.П. Бехтерева Российской академии наук; Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9;

¹⁶ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32;

¹⁷Онкогематологический центр имени Ф.П. Газа ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница»; Россия, 614066, Пермь, ул. Баумана, 22;

¹⁸ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница»; Россия, 270004, Симферополь, ул. Титова, 71;

¹⁹ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница № 1»; Россия, 690078, Приморский край, Владивосток, просп. Острякова, 27;

²⁰ООО «Техдепартамент»; Россия, 141407, Химки, ул. Германа Титова, 2;

²¹ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации»; Россия, 119571, Москва, просп. Вернадского, 82, стр. 1

Контактные данные: Людмила Владимировна Ольхова rylkova87@mail.ru

Введение. Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль (АТРО) центральной нервной системы (ЦНС) относится к группе эмбриональных новообразований, встречается преимущественно у детей в возрасте до 3 лет, характеризуется крайне агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом. Однако недостаточно данных в отношении разнородности клинического течения АТРО ЦНС и роли клинических и терапевтических прогностических факторов у пациентов в возрасте до 1 года и 2–3 лет.

Целью данного исследования было проведение сравнительной оценки результатов лечения детей с АТРО ЦНС в указанных возрастных группах.

Материалы и методы. С 2008 по 2021 г. в исследование были включены 106 пациентов, которым проводилось программное лечение по различным протоколам (АТРО-2006, MUV-ATRT, EU-RHAB и индивидуальные схемы терапии).

В зависимости от возраста пациенты были разделены на 2 группы: от 1 до 12 месяцев – 41 пациент, от 13 до 36 месяцев – 65 пациентов. Медиана возраста составила 16 (9–23) месяцев. Указанные группы больных (1–12 месяцев и 13–36 месяцев) статистически значимо не различались по клиническим и терапевтическим характеристикам (пол, первичная локализация и распространенность опухолевого поражения, стадия заболевания, объем удаления первичного опухолевого очага, протоколы лечения, доля пациентов, получивших лучевую терапию (ЛТ), высокодозную полихимиотерапию (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), интратекальную/интравентрикулярную химиотерапию).

Результаты. На момент анализа живы 48 (45,3 %) пациентов, умерли 58 (54,7 %) больных, из них 52 (90 %) от прогрессирования болезни и 6 (10 %) от осложнений полихимиотерапии (ПХТ). Показатель однолетней выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе от 1 до 12 месяцев составил 32 %, 2-летней – 18 %, 5-летней – 18 %; показатель однолетней общей выживаемости (ОВ) – 53 %, 2-летней – 29 %, 5-летней – 25 % при медиане наблюдения 8 и 13 мес соответственно. Показатель однолетней ВБП в группе от 13 до 36 месяцев составил 61 %, 2-летней – 36 %, 5-летней – 33 %; показатель однолетней ОВ был равен 86 %, 2-летней – 67 %, 5-летней – 49 % при медиане наблюдения 19 и 38 мес соответственно. В нашем исследовании были определены основные предикторы улучшения показателей ВБП и ОВ у пациентов с АТРО ЦНС в каждой возрастной группе. Для пациентов в возрасте 1–12 месяцев факторами, улучшающими выживаемость, являлись отсутствие метастатических очагов поражения на момент постановки диагноза, проведение терапии по протоколу MUV-ATRT, ЛТ и ВДПХТ с ауто-ТГСК, а в группе 13–36 месяцев – тотальная резекция первичного опухолевого очага, проведение стандартной ПХТ по протоколу АТРО-2006 и ЛТ.

Заключение. Несмотря на то, что наличие диагноза АТРО ЦНС у детей младше 3 лет обычно ассоциируется с высоким риском развития прогрессирования и рецидива заболевания, результаты нашего исследования демонстрируют неоднородность клинического и терапевтического профилей в указанной возрастной группе пациентов.

Ключевые слова: дети, атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль центральной нервной системы, химиотерапия, лучевая терапия, результаты лечения, выживаемость, прогностические факторы

Для цитирования: Ольхова Л.В., Желудкова О.Г., Зубаровская Л.С., Левашов А.С., Смирнова А.Ю., Диникина Ю.В., Кушель Ю.В., Меликян А.Г., Горельшев С.К., Рыжова М.В., Трунин Ю.Ю., Геворгян А.Г., Полушкина О.Б., Попов В.Е., Привалова Л.П., Юдина Н.Б., Погорелов Д.Н., Горбатов С.В., Воробьев Н.А., Плахотина Н.А., Мартынова Н.И., Скворцова Т.Ю., Зайчиков А.Н., Мушинская М.В., Сакун Д.Л., Минкина Л.М., Щепкина Е.В. Сравнительные результаты лечения детей с атипичной тератоидно-рабдоидной опухолью центральной нервной системы в младшей возрастной группе. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(1):11–24.

Информация об авторах

Л.В. Ольхова: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>, SPIN-код: 3968-0470

О.Г. Желудкова: д.м.н., профессор, эксперт ВАК по детской нейроонкологии, врач-детский онколог ЛДЦ МИБС и НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ, e-mail: clud@mail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-8607-3635>, SPIN-код: 4850-7788

Л.С. Зубаровская: д.м.н., заместитель директора по трансплантации, руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии НИИ ДОГТ им. Р.М. Горбачевой, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>, SPIN-код: 1853-2906

А.С. Левашов: к.м.н., старший научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухоль головы и шеи) НИИ ДООГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: andreyslevashov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5081-3964>, SPIN-код: 5036-5214

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>, SPIN-код: 6801-2000

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

Ю.В. Кушель: д.м.н., профессор, врач-нейрохирург 2-го нейрохирургического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: kuszel@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0000-0001-7136-0693>, SPIN-код: 4894-6237

А.Г. Меликян: д.м.н., профессор, заведующий 2-м нейрохирургическим отделением НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: Melikian@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0737-5983>, SPIN-код: 2342-5802

С.К. Горельшев: д.м.н., профессор, заведующий 1-м детским нейрохирургическим отделением НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: sgorel@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0984-2039>, SPIN-код: 6686-3132

М.В. Рыжова: д.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: mrizhova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>, SPIN-код: 2388-5809

Ю.Ю. Трунин: к.м.н., старший научный сотрудник НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: ytrunin@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4240-5036>, SPIN-код: 7538-8520

А.Г. Геворгян: к.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГТ им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: asmikgevorgian@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2905-8209>

О.Б. Полушкина: к.м.н., заведующая онкологическим отделением № 2 НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ, e-mail: opolushkina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9364-5881>, SPIN-код: 5707-2002

В.Е. Попов: к.м.н., врач-нейрохирург МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, e-mail: lpopov1@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4835-8047>, SPIN-код: 5978-3811

Л.П. Привалова: заведующая онкологическим отделением НОДКБ, e-mail: doprival@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3327-4582>

Н.Б. Юдина: врач-гематолог, заведующая онкогематологическим отделением ВОДКБ № 1, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Воронежской области, e-mail: n.yudina@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7305-6959>

Д.Н. Погорелов: заведующий онкологическим отделением ОДБ, e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9331-5049>

С.В. Горбатов: врач-детский онколог отделения детской онкологии Морозовской ДГКБ, e-mail: svetlotos-07@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3327-3772>, SPIN-код: 9400-0793

Н.А. Воробьев: к.м.н., врач-радиотерапевт, заведующий отделением протонной терапии ЛДЦ МИБС; доцент кафедры онкологии СПбГУ, доцент кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, e-mail: vorobyov@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-6998-5771>, SPIN-код: 7565-8879

Н.А. Плахотина: к.м.н., врач-рентгенолог ЛДЦ МИБС, e-mail: plahotina@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0001-9131-7924>, SPIN-код: 1740-5486

Н.И. Мартынова: врач-радиотерапевт отделения протонной терапии ЛДЦ МИБС, e-mail: martynova@ldc.ru;

<https://www.orcid.org/0000-0002-1679-5173>

Т.Ю. Скворцова: к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории нейровизуализации ИМЧ им. Н.П. Бехтеревой, e-mail: tanya@ihb.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7504-5973>

А.Н. Зайчиков: заведующий онкологическим отделением ОДКБ; <https://orcid.org/0000-0002-0462-6591>

М.В. Мушинская: к.м.н., врач-детский онколог, гематолог Онкогематологического центра им. Ф.П. Газа КДКБ, e-mail: marina.mushinskaya08@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5093-9196>, SPIN-код: 4240-6199

Д.Л. Сакун: врач-детский онколог отделения детской онкологии и гематологии с химиотерапией РДКБ, e-mail: hematology@child-hosp.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2663-068X>

Л.М. Минкина: к.м.н., заведующая онкологическим отделением КДКБ № 1; <https://orcid.org/0000-0003-4637-1707>

Е.В. Щепкина: к.соц.н., директор по статистике Департамента «Статистика для медицины», заместитель начальника отдела статистики и сводного контингента Учебно-методического управления РАНХиГС, e-mail: elenaschepkina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2079-1482>, SPIN-код: 2347-9436

Вклад авторов

Л.В. Ольхова: выбор тематики публикации, разработка дизайна статьи, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, составление резюме

О.Г. Желудкова, Л.С. Зубаровская: разработка дизайна статьи, литературное редактирование

А.С. Левашов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, составление резюме

Ю.В. Кушель, А.Г. Меликин, С.К. Горелышев, В.Е. Попов: проведение нейрохирургического этапа лечения

М.В. Рыжова: предоставление нейропатоморфологических данных

А.Ю. Смирнова, Ю.В. Динкина, А.Г. Геворгян, О.Б. Полушкина, Л.П. Привалова, Н.Б. Юдина, Д.Н. Погорелов, С.В. Горбатов, Т.Ю. Скворцова, А.Н. Зайчиков, М.В. Мушинская, Д.Л. Сакун, Л.М. Минкина: предоставление катamnестических данных пациентов

Ю.Ю. Трунин, Н.А. Воробьев, Н.И. Мартынова: предоставление данных о лучевом этапе лечения

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

Е.В. Щепкина: проведение статистического анализа

Comparative treatment results of children with atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system in the younger age group

L.V. Olkhova¹, O.G. Zheludkova^{2,3}, L.S. Zubarovskaya⁴, A.S. Levashov⁵, A.Yu. Smirnova⁶, Yu.V. Dinikina⁶, Yu.V. Kushel⁷, A.G. Melikyan⁷, S.K. Gorelyshev⁷, M.V. Ryzhova⁷, Yu.Yu. Trunin⁷, A.G. Gevorgyan⁴, O.B. Polushkina², V.E. Popov⁸, L.P. Privalova⁹, N.B. Yudina¹⁰, D.N. Pogorelov¹¹, S.V. Gorbatykh¹², N.A. Vorobyov^{3,13,14}, N.A. Plakhotina³, N.I. Martynova³, T.Yu. Skvortsova¹⁵, A.N. Zaychikov¹⁶, M.V. Mushinskaya¹⁷, D.L. Sakun¹⁸, L.M. Minkina¹⁹, E.V. Shchepkina^{20,21}

¹Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Pros., Moscow, 117997, Russia; ²Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Moscow Healthcare Department; 38 Aviatorov St., Moscow, 119620, Russia; ³Diagnostic and Treatment Center of International Institution for Biological Systems named after Sergey Berezin; Bldg. 3, 2 Yesenin St., S.-Petersburg, 194354, Russia;

⁴Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., S.-Petersburg, 197022, Russia; ⁵N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; ⁶Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia; ⁷N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia;

⁸Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"); 61/2 Shchepkina St., Moscow, 129110, Russia; ⁹Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital; 211 Vaneeva St., Nizhny Novgorod, 603136, Russia; ¹⁰Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No 1; 114 Lomonosova St., Voronezh, 394087, Russia; ¹¹Lipetsk Regional Children's Hospital; 6a Moskovskaya St., Lipetsk, 398042, Russia; ¹²Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow; 1/9 4th Dobrynskiy Per., Moscow, 119049, Russia; ¹³Saint-Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Emb., S.-Petersburg, 199034, Russia; ¹⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., S.-Petersburg, 191051, Russia;

¹⁵N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences; 9 Academic Pavlov St., S.-Petersburg, 197376, Russia;

¹⁶Regional Children's Clinical Hospital; 32 Seraphimy Deryabinov St., Yekaterinburg, 620149, Russia; ¹⁷F.P. Haass Center of Pediatric Oncology and Hematology, Regional Children's Clinical Hospital; 22, Bauman St., Perm, 614066, Russia; ¹⁸Crimean Republican Pediatric Clinical Hospital; 71 Titova St., Simferopol, 270004, Russia; ¹⁹Regional Children's Clinical Hospital No 1; 27 Ostrovskaya Pros., Vladivostok, Primorsky Krai, 690078, Russia; ²⁰LLC Techdepartament; 2 Hermana Titova St., Khimki, 141407, Russia;

²¹Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; Bldg. 1, 82 Vernadsky Pros., Moscow, 119571, Russia

Introduction. Atypical teratoid/rhabdoid tumor (ATRT) of the central nervous system (CNS) belongs to the embryonic group, occurs mainly in children under 3 years of age and is characterized by an extremely aggressive clinical course and unfavorable outcome. However, there is not enough data about the heterogeneity of the clinical course of CNS ATRT and the role of clinical and therapeutic prognostic factors in patients under 1 year of age and 1–3 years of age.

The aim of this study was to conduct a comparative evaluation of treatment results in children with CNS ATRT in the indicated age groups.

Materials and methods. From 2008 till 2021 years 106 patients were included in this study. Each patient underwent a therapeutic program according to determined protocol (ATRT-2006, MUV-ATRT, EU-RHAB and individual variant). All patients were divided into 2 groups according to age: from 1 to 12 months – 41 patients, from 13 to 36 months – 65. Median of the age was 16 (9–23) months. These cohorts of patients (1–12 months and 13–36 months) were comparable in clinical and therapeutic characteristics depending on gender, localization of the primary tumor site, stage of the disease, extent of surgical resection, therapeutic protocol, number of patients, who underwent radiation therapy (RT), high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT), intrathecal/intraventricular chemotherapy.

Results. At the time of analysis 48 (45.3 %) patients were alive, 58 (54.7 %) patients died, of whom 52 (90 %) from disease progression and 6 (10 %) from therapeutic complications. One-year progression-free survival (PFS) in the group from 1 to 12 months was 32 %, 2-year – 18 %, 5-year – 18 %; one-year overall survival (OS) – 53 %, 2-year – 29 %, 5-year – 25 % with a median follow-up 8 and 13 months respectively. One-year PFS in the group from 13 to 36 months was 61 %, 2-year – 36 %, 5-year – 33 %; one-year OS – 86 %, 2-year – 67 %, 5-year – 49 % with a median follow-up 19 and 38 months respectively. In our study we identified the main predictors of the PFS and OS improvement in patients with ATRT CNS of each age group. In the 1–12 month group, these factors were: absence of metastatic involvement, MUV-ATRT therapeutic protocol, RT and HDCT with auto-HSCT; in the 13–36 months group: gross total/near gross total resection of the primary tumor cite, ATRT-2006 therapeutic protocol and RT.

Conclusion. Despite the fact, that the presence of a diagnosis of ATRT CNS in children under 3 years of age is usually associated with a high risk of disease progression and recurrence, the results of our study demonstrate the heterogeneity of the clinical and therapeutic profile in this age group of patients.

Key words: children, atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system, chemotherapy, radiation therapy, treatment results, survival, prognostic factors

For citation: Olkhova L.V., Zheludkova O.G., Zubarovskaya L.S., Levashov A.S., Smirnova A.Yu., Dinikina Yu.V., Kushel Yu.V., Melikyan A.G., Gorelyshev S.K., Ryzhova M.V., Trunin Yu.Yu., Gevorgyan A.G., Polushkina O.B., Popov V.E., Privalova L.P., Yudina N.B., Pogorelov D.N., Gorbatykh S.V., Vorobyov N.A., Plakhotina N.A., Martynova N.I., Skvortsova T.Yu., Zaychikov A.N., Mushinskaya M.V., Sakun D.L., Minkina L.M., Shchepkina E.V. Proton beam therapy in pediatric patients with central nervous system tumors: method features, clinical data analysis. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(1):11–24.

Information about the authors

L.V. Olkhova: Pediatric Oncologist, Department of Bone Marrow Transplantation at Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia; e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>, SPIN-code: 3968-0470
O.G. Zheludkova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Expert of the Higher Attestation Commission on Pediatric Neuro-Oncology, Pediatric Oncologist DTC IIBS named after S. Berezin and Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Moscow Healthcare Department, e-mail: zheludkova@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-8607-3635>, SPIN-code: 4850-7788

L.S. Zubarovskaya: Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Transplantation, Head of the Department of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanasyev at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>, SPIN-code: 1853-2906

A.S. Levashov: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher at Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: andreyslevashov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5081-3964>, SPIN-code: 5036-5214

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>, SPIN-code: 6801-2000

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

Yu.V. Kushel: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Neurosurgeon of the 2nd Children Neurosurgical Department of the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: kushel@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7136-0693>, SPIN-code: 4894-6237

A.G. Melikyan: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the 2nd Children Neurosurgical Department of the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: Melikyan@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0737-5983>, SPIN-code: 2342-5802

S.K. Gorelyshev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Children Neurosurgical Department of the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: sgorel@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0984-2039>, SPIN-code: 6686-3132

M.V. Ryzhova: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Pathology Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: mrizhova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>, SPIN-code: 2388-5809

Yu.Yu. Trunin: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: ytrunin@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4240-5036>, SPIN-code: 7538-8520

A.G. Gevorgyan: Cand. of Sci. (Med.), Head of the 2nd Pediatric Transplant Department of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Assistant Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanasyev at the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: asmikgevorgian@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2905-8209>

O.B. Polushkina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the 2nd Oncology Department of Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Moscow Healthcare Department, e-mail: opolushkina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9364-5881>, SPIN-code: 5707-2002

V.E. Popov: Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon of Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), e-mail: lpopov1@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4835-8047>, SPIN-code: 5978-3811

L.P. Privalova: Head of Oncology Department Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: doprival@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3327-4582>

N.B. Yudina: Hematologist, Head of the Oncohematology Department Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No 1, Chief Freelance Pediatric Oncologist and Hematologist of the Voronezh region, e-mail: n.yudina@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7305-6959>

D.N. Pogorelov: Head of Oncology Department Children's Clinical Hospital, e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9331-5049>

S.V. Gorbatykh: Pediatric Oncologist of the Oncology Department Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: svetlotos-07@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3327-3772>, SPIN-code: 9400-0793

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>, SPIN-code: 7565-8879

N.A. Plakhotina: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist DTC IIBS named after S. Berezin, e-mail: plahotina@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0001-9131-7924>, SPIN-code: 1740-5486

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>

T.Yu. Skvortsova: Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate Department of Neurovisualisation at N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, e-mail: tanya@ihb.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7504-5973>

A.N. Zaychikov: Head of Oncology Department Regional Children's Clinical Hospital No. 1; <http://orcid.org/0000-0002-0462-6591>
M.V. Mushinskaya: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Hematologist of the F.P. Haass Center of Pediatric Oncology and Hematology at Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: marina.mushinskaya08@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5093-9196>, SPIN-code: 4240-6199
D.L. Sakun: Pediatric Oncologist of Crimean Republican Pediatric Clinical Hospital, e-mail: hematology@child-hosp.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2663-068X>
L.M. Minkina: Cand. of Sci. (Med.), Head of Oncology Department Regional Children's Clinical Hospital No. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4637-1707>
E.V. Shchepkina: Cand. of Sci. (Soc.), Head of Department Medical Statistics LLC Techdepartament, Deputy Head of the Department of Statistics and the Consolidated Contingent of the Educational and Methodological Department at the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, e-mail: elenaschepkina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2079-1482>, SPIN-code: 2347-9436

Authors' contributions

L.V. Olkhova: choosing the subject of publication, article design development, writing the text of the article, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, composing a resume
O.G. Zheludkova, L.S. Zubarovskaya: article design development, literary editing
A.S. Levashov: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, composing a resume
Yu.V. Kushel, A.G. Melikyan, S.K. Gorelyshev, V.E. Popov: carrying out the neurosurgical stage of treatment
M.V. Ryzhova: providing of neuropathological data
A.Yu. Smirnova, Yu.V. Dinikina, A.G. Gevorgyan, O.B. Polushkina, L.P. Privalova, N.B. Yudina, D.N. Pogorelov, S.V. Gorbatykh, T.Yu. Skvortsova, A.N. Zaychikov, M.V. Mushinskaya, D.L. Sakun, L.M. Minkina: provision of patient's catamnestic data
Yu.Yu. Trunin, N.A. Vorobyov, N.I. Martynova: providing data on the radiation stage of treatment
N.A. Plakhotina: provision of radiation research data and their description
E.V. Shchepkina: statistical analysis

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

Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль (АТРО) центральной нервной системы (ЦНС) на основании определения классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) представляет собой злокачественную эмбриональную опухоль ЦНС, состоящую преимущественно из плохо дифференцированных элементов с частым включением рабдоидных клеток и инактивацией гена *SMARCB1* (IN11) или чрезвычайно редко гена *SMARCA4* (*BRG1*) [1, 2]. Данная группа опухолей наиболее часто встречается у пациентов в возрасте до 10 лет и составляет 20 % всех злокачественных опухолей ЦНС у детей в возрасте до 3 лет [3–5]. Крайне редко встречаются случаи АТРО у подростков и молодых взрослых [6, 7]. Показатель первичной заболеваемости АТРО у детей и подростков составляет 0,12 на 100 000 детского населения [8].

Международный опыт лечения детей с данным заболеванием преодолел порог в 25 лет. Но только в последние годы были представлены результаты нескольких крупных мультицентровых исследований: Американской детской онкологической группы (COG ACNS0333, HeadStart III), Европейского регистра по изучению рабдоидных опухолей (результаты программы EU-RHAB), Корейской детской онкологической группы [9–15].

С 2003 по 2009 г. нейроонкологической группой Детской клиники Лос-Анджелеса проводилось исследование HeadStart III, в котором индукционная химиотерапия (ХТ) была представлена 5-ю курсами МТХ-ОРЕС (высокодозный метотрексат, винкристин, цисплатин, этопозид, циклофосфамид) в альтернирующем режиме с TVOC (темозоломид, этопозид, винкристин, циклофосфамид) и консолидацией с миелоаблативным режимом высокодозной полихимиотерапии (ВДПХТ) (тиотеп, этопозид и карбоплатин) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Данная

программа терапии выполнена у 19 больных в возрастной группе до 3 лет (до 1,5 года – 13 пациентам, 1,5–2 года – 3 больным, от 2 до 3 лет – 3 детям). При этом инфратенториальная локализация первичного опухолевого очага была выявлена у 14 (74 %) пациентов, супратенториальная – у 5 (26 %), тотальное удаление опухоли выполнено у 9 (47 %) больных, наличие метастатического поражения обнаружено у 8 (42 %) пациентов. Показатели 3-летней бессобытийной (БСВ) и общей (ОВ) выживаемости составили 21 % и 26% соответственно. В 5 случаях были выявлены фатальные токсические осложнения инфекционного и неинфекционного генеза, в 8 наблюдениях – прогрессирование заболевания во время индукционной ХТ. Только 3 больным проведен этап ВДПХТ с ауто-ТГСК. Три пациента без признаков рецидива и прогрессирования заболевания были старше 12 месяцев, у них отмечено инфратенториальное расположение первичного опухолевого очага, из них 2 проведено тотальное удаление опухолевого очага и у 2 отсутствовало метастатическое поражение. Полученные данные свидетельствуют о том, что длительная индукционная ХТ может приводить к формированию ранней резистентности опухоли. Оценка прогностической значимости клинических и терапевтических факторов не проводилась в связи с небольшой выборкой пациентов [15].

С 2004 по 2006 г. Американское сообщество клинической онкологии на базе Института Дана–Фарбер проводило исследование, основанное на интенсифицированном протоколе IRS III. Данный протокол состоял из 6-недельной предлучевой индукционной ХТ (доксорубин, дактиномицин, циклофосфамид, цисплатин, этопозид и винкристин), локальной лучевой терапии (ЛТ) у детей младше 3 лет и краниоспинального облучения (КСО) у пациентов старше 3 лет с М+-стадией заболевания, последующей поддерживающей ХТ в виде чередующихся курсов VAC/VADC (винкристин, дактиномицин, циклофосфамид/

винкристин, дактиномицин, циклофосфамид, доксорубин). В целях профилактики и лечения лептотомингеального поражения применялась интратекальная/интравентрикулярная (ИТ/ИВ) ХТ с введением метотрексата, цитарабина и гидрокортизона. Данная программа терапии была проведена 12 пациентам в возрасте до 3 лет (до 12 месяцев – 4, старше 12 месяцев – 8 при медиане возраста 18 месяцев). Супратенториальная локализация первичного опухолевого очага выявлена у 6 (50 %) больных, инфратенториальная – у 6 (50 %), тотальное удаление опухоли провели у 6 (50 %) пациентов, М0-стадия заболевания отмечалась у 10 (83,3 %) детей. Показатели однолетней выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ составили 45,4 % и 58,3 % соответственно. При этом только у 1 пациента отмечен летальный исход в связи с фатальными инфекционными осложнениями. У 5 детей отсутствовали признаки рецидива и прогрессирования заболевания, в 4 случаях первичный очаг опухоли располагался инфратенториально, в 4 – проведено тотальное удаление опухолевого очага и у всех отсутствовало метастатическое поражение. Говорить о прогностической значимости клинических и терапевтических факторов достаточно сложно в связи с недостаточным количеством наблюдений [16].

С 2009 по 2013 г. проведено исследование COG ACNS 0333, сочетающее 2 курса индукционной ХТ МТХ-ОРЕС (высокодозный метотрексат, винкристин, цисплатин, этопозид, циклофосфамид) и 3 курса ВДПХТ (тиотепы, карбоплатин) с ауто-ТГСК и стратифицированной по возрасту ЛТ. В данное исследование были включены 65 пациентов, среди них в возрасте до 12 месяцев – 20 (31 %) больных, от 13 до 35 месяцев – 34 (52 %), старше 35 месяцев – 11 (17 %) пациентов. Инфратенториальная локализация опухоли выявлена у 33 (51 %) детей, супратенториальная локализация – у 26 (40 %), наличие метастатического поражения – у 24 (37 %) (при этом М2-стадия выявлена у 10, М3 – у 11), тотальное удаление первичного опухолевого очага выполнено у 25 (38 %). Этап ВДПХТ с ауто-ТГСК проведен у 42 (64,6 %) пациентов, ЛТ – у 40 (61,5 %). При этом прогрессирование заболевания во время индукционных циклов ХТ было выявлено у 6 (9 %) пациентов. Показатели 4-летней БСВ и ОВ для всей выборки пациентов составили 37 % и 43 % соответственно, в возрастной группе до 6 месяцев – 43 % и 43 %, от 6 до 11 месяцев – 38 % и 38 %, от 12 до 35 месяцев – 32 % и 40 %, старше 35 месяцев – 48 % и 57 % соответственно ($p = 0,207$ для БСВ, $p = 0,162$ для ОВ). Для пациентов с наличием или отсутствием метастатического поражения данные показатели составили 39 % и 43 %, 36 % и 43 % соответственно ($p = 0,743$ для БСВ, $p = 0,581$ для ОВ), для пациентов с инфратенториальной локализацией первичного опухолевого очага – 48 % и 54 % соответственно, с супратенториальной – 27 % и 35 % соответственно ($p = 0,115$ для БСВ, $p = 0,113$ для ОВ); для пациентов с тотальным удалением опухоли – 46 % и 54 % соответственно, для группы с субтотальным и частичным удалением опухоли – 31 % и 38 % соот-

ветственно ($p = 0,660$ для БСВ, $p = 0,392$ для ОВ). Прогностическая значимость клинических и терапевтических факторов не установлена [13]. Но важно отметить, что сокращение длительности индукционной терапии, увеличение количества курсов ВДПХТ с ауто-ТГСК и применение стратифицированной по возрасту ЛТ в сравнении с программой Headstart III привело к некоторому увеличению показателей БСВ и ОВ у пациентов с АТРО ЦНС в возрастной группе до 3 лет.

В исследовании EU-RHAB, которое проводилось в странах Европы с 2009 по 2017 г., применялся режим индукционной ХТ, состоящий из 6 альтернирующих курсов ХТ: DOX (доксорубин), ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид), VCA (винкристин, дактиномицин, циклофосфамид) в сочетании с интравентрикулярной терапией с использованием метотрексата. Далее в зависимости от ответа на индукционную терапию проводились 3 курса ХТ (DOX, ICE, VCA) или ВДПХТ (тиотепы, карбоплатин) с ауто-ТГСК. ЛТ в зависимости от возраста ребенка и распространенности опухоли выполнялась между 1–6-м курсами ХТ. В исследование были включены 143 пациента (в возрасте до 12 месяцев – 50 (35 %), от 13 до 35 месяцев – 73 (51 %) и старше 35 месяцев – 20 (14 %)). Инфратенториальная локализация опухоли была выявлена у 86 (60 %), супратенториальная – у 53 (37 %) детей. Наличие метастатического поражения – у 43 (30 %) больных, М2-стадия – у 7 (5 %), М3 – у 24 (17 %). Синхронное опухолевое поражение (при наличии рабдоидной опухоли с поражением почек, экстра-неврального/экстракраниального поражения) установлено у 9 пациентов. ВДПХТ с ауто-ТГСК выполнена у 34 (24 %) больных, ЛТ – у 81 (87 %). При этом показатели 5-летней БСВ и ОВ для всей группы составили 30,5 % и 34,7 % соответственно. Показатели 5-летней ОВ у детей до 12 месяцев и старше 12 месяцев составили 16,7 % и 45,3 % соответственно ($p < 0,0001$), с наличием и отсутствием метастатического поражения при манифестации заболевания – 16,9 % и 43,0 % соответственно ($p < 0,05$). Значение радикальности удаления первичного опухолевого очага, а также применения ВДПХТ с ауто-ТГСК для показателей БСВ и ОВ в рамках данного исследования не установлено. Наличие синхронного опухолевого поражения является фактором крайне неблагоприятного прогноза с 5-летними ВБП и ОВ 0 % [10].

С 1992 по 2012 г. Австрийской детской онкологической группой было проведено исследование по применению протокола MUV-ATRT, который состоял из 3 курсов индукционной ХТ с использованием винкристина, высокодозного метотрексата, ифосфамида, цисплатина, этопозиды, циклофосфамида, доксорубина с ИТ/ИВ-введением этопозиды, липосомального цитарабина с последующим проведением 3 курсов ВДПХТ (с применением тиотепы, карбоплатина, этопозиды) с ауто-ТГСК и локальным этапом ЛТ. В исследование включены 5 пациентов в возрасте до 3 лет с инфратенториальной локализацией первичного опухолевого очага, среди них у 3 выявлено

наличие метастатического поражения, у 3 выполнена тотальная резекция первичного опухолевого очага. Полное программное лечение по данному протоколу проведено у всех пациентов. При этом поздний рецидив заболевания выявлен только у 1 ребенка (через 8,5 года после завершения программного лечения) с манифестацией заболевания в возрасте 1 года. Показатели 5-летней БСВ и ОВ составили 100 %. Прогностическая значимость клинических и терапевтических факторов не оценивалась в связи с недостаточным количеством наблюдений [17].

С 2005 по 2011 г. Корейской детской онкологической группой проведены исследования KSPNO-S052 и KSPNO-S082, которые включали в себя 6 курсов индукционной ХТ в альтернирующем режиме ОРЕС (винкристин, цисплатин, этопозид, циклофосфамид) и СЕЮ (карбоплатин, этопозид, ифосфамид, винкристин), тандемной ВДПХТ (карбоплатин, тиотепа, этопозид и циклофосфамид и мелфалан) с ауто-ТГСК с последующей ЛТ. С 2011 по 2019 г. выполнено исследование KSPNO-S1102, включавшее 2 курса индукционной ХТ ОРЕС и СЕЮ (с редукцией доз химиопрепаратов на 25 %) с параллельным проведением локальной ЛТ и ИТ ХТ. Далее 4 курса ОРЕС и СЕЮ без редукции доз с последующей тандемной ВДПХТ с ауто-ТГСК и краниоспинальной ЛТ. Указанное программное лечение проведено 43 пациентам (KSPNO-S052 и KSPNO-S082 – 19 (44 %), KSPNO-S1102 – 24 (5 %)), среди них в возрасте до 12 месяцев были 20 (46,5 %) детей и старше 12 месяцев – 23 (53,5 %). Наличие метастатического поражения выявлено у 18 (31,9 %) больных, тотальное удаление опухоли выполнено у 24 (55,8 %). Показатели 3-летней ВБП и ОВ для всей группы составили 28,5 % и 38,1 % соответственно, 3-летней ВБП в зависимости от программы терапии (KSPNO-S052/KSPNO-S082 и KSPNO-S1102) – 0 % и 47,4 % соответственно ($p = 0,04$), от наличия или отсутствия метастатического поражения – 14 % и 43,1 % соответственно ($p = 0,03$), от более раннего проведения ЛТ (на этапе индукционной ХТ или после ВДПХТ) – 4,1 % и 77,1 % соответственно ($p < 0,01$). У 24 пациентов, которым был выполнен этап ВДПХТ с ауто-ТГСК, показатель 3-летней ВБП составил 41,7 %, а в группе из 18 пациентов без ВДПХТ с ауто-ТГСК показатель однолетней ВБП – 13,8 % ($p < 0,01$). Достоверной разницы в показателях ВБП и ОВ в зависимости от возраста (до 12 месяцев и старше) не выявлено. Сочетание ранней ЛТ, индукционной ХТ с последующей ВДПХТ с ауто-ТГСК способствовало увеличению показателей 3-летней ВБП до 47,4 % [12].

Таким образом, единой унифицированной тактики лечения пациентов с АТРО ЦНС в настоящее время не существует. Современные программы терапии характеризуются комплексным мультимодальным подходом с применением оперативного этапа лечения, стандартной ХТ, регионарной ХТ, ВДПХТ с ауто-ТГСК и ЛТ с учетом возраста пациентов.

Целью нашего исследования стала сравнительная оценка результатов лечения АТРО ЦНС на террито-

рии Российской Федерации (РФ) у детей младшего возраста (до 3 лет).

Материалы и методы

В условиях специализированных отделений федеральных центров, а также в многопрофильных стационарах различных регионов РФ с 2008 по 2021 г. проведено когортное ретроспективно-проспективное, многоцентровое (в 9 регионах) исследование.

При включении пациентов в исследование учитывались следующие критерии: диагноз АТРО, который подтвержден при проведении прижизненного патологоанатомического морфологического и молекулярно-биологического исследования биопсийного (операционного) материала в соответствии с критериями классификации опухолей ЦНС ВОЗ в пересмотре от 2016 и 2021 гг. (отсутствие экспрессии белка INI1 в клетках опухоли по данным иммуногистохимического исследования, наличие мутации в гене *SMARCB1* по данным секвенирования по Сэнгеру), локализация опухоли в пределах ЦНС, возраст пациентов до 36 месяцев на момент постановки диагноза, комплексное лечение по различным протоколам терапии, которые применялись при данном заболевании.

Выборка из 106 пациентов является репрезентативной для того, чтобы выявить различия в оценке прогностической значимости отдельных показателей. Минимальный объем выборки при уровне значимости 10 % для сохранения статистической мощности в 80 % составляет 97 пациентов. Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическая обработка результатов проведена с помощью языка программирования Питон (Python 3.8). Для расчетов были использованы встроенные функции из модулей Scipy и Lifelines. Для оценки соответствия количественных показателей нормальному распределению использовался критерий Шапиро–Уилка. Полученные в исследовании данные отличались от нормального распределения, поэтому в дальнейшем расчеты производились методами непараметрической статистики. В качестве центра распределения была посчитана медиана (Me), а в качестве показателей вариации – квартили (Q1; Q3) и диапазон вариации (min–max). Для сравнения несвязанных выборок в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна–Уитни. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Доверительный интервал (ДИ) 95 % для доли был рассчитан по методу Вальда. Сравнение номинальных данных в независимых группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Функция выживаемости и кумулятивная вероятность анализируемого события рассчитана по методу Каплана–Майера, сравнение функции выживаемости выполняли при помощи критерия log-rank. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Данные о пациентах, которые живы на момент анализа, цензурированы 01.12.2021. При расчете ОВ учитывалось время от момента операции до даты смерти от любой причины для умерших больных и до даты окончания наблюдения для выживших. При расчете ВБП учитывалось время от даты операции до даты неблагоприятного события (рецидив, прогрессирование заболевания) для пациентов, у которых это событие произошло, либо до даты окончания наблюдения для детей, у которых неблагоприятное событие не отмечено.

Пациенты

В исследование включены 106 пациентов из различных регионов РФ в возрасте от 0 до 3 лет на момент постановки диагноза (медиана возраста составила 16 месяцев). В зависимости от возраста пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу – возраст до 12 месяцев – составил 41 пациент, 2-ю – дети старше 13 месяцев – 65. Выделенные группы статистически значимо не различались по половым характеристикам, а также по критериям: локализация опухоли, стадия заболевания, объем резекции опухоли, протокол полихимиотерапии (ПХТ), проведение ЛТ, ВДПХТ, ИТ/ИВ ХТ ($p > 0,05$) (табл. 1).

Результаты

На момент проведения анализа в 1-й группе живы 13 (32 %), умерли 28 (68 %) больных, из них 24 (86 %) от прогрессирования болезни и 4 (14 %) пациента от осложнений ПХТ. Во 2-й группе живы 35 (54 %), умерли 30 (46 %) больных, из них 28 (93 %) от прогрессирования болезни и 2 (7 %) пациента от осложнений ПХТ. У 1 девочки в 1-й группе отмечено развитие экстракраниального шунт-ассоциированного интра-абдоминального метастазирования в течение 10 мес с момента постановки диагноза [18].

Показатель однолетней ВБП в 1-й группе составил 32 %, 2-летней – 18 %, 5-летней – 18 % при медиане наблюдения – 8 мес. Показатель однолетней ВБП во 2-й группе составил 61 %, 2-летней – 36 %, 5-летней – 33 % при медиане наблюдения 19 мес ($p = 0,00964$; рис. 1). В 1-й группе показатель однолетней ОВ составил 53 %, 2-летней – 29 %, 5-летней – 25 % при медиане наблюдения 13 мес. Во 2-й группе показатель однолетней ОВ был 86 %, 2-летней – 67 %, 5-летней – 49 % при медиане наблюдения 38 мес ($p = 0,00134$; рис. 2).

Среди пациентов, получавших комплексную терапию по протоколу АТРО-2006, показатель однолетней ВБП в 1-й группе составил 31 %, 2-летней – 18 %, 5-летней – 17 %, при медиане наблюдения 8 мес. Показатель однолетней ВБП во 2-й группе был 80 %, 2-летней – 49 %, 5-летней – 45 % при медиане наблюдения 22 мес ($p = 0,00123$). В 1-й группе показатель однолетней ОВ составил 52 %, 2-летней – 27 %, 5-летней – 21 % при медиане наблюдения 12 мес. Во 2-й группе показатель однолетней ОВ был 87 %, 2-летней – 79 %, 5-летней – 60 % при медиане наблюдения 35 мес ($p = 0,00126$).

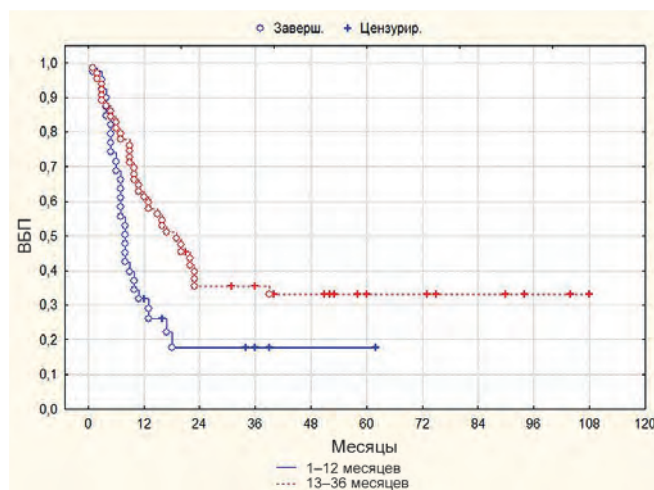


Рис. 1. ВБП пациентов с АТРО ЦНС в различных возрастных группах
Fig. 1. PFS of the patients with ATRT CNS in different age groups

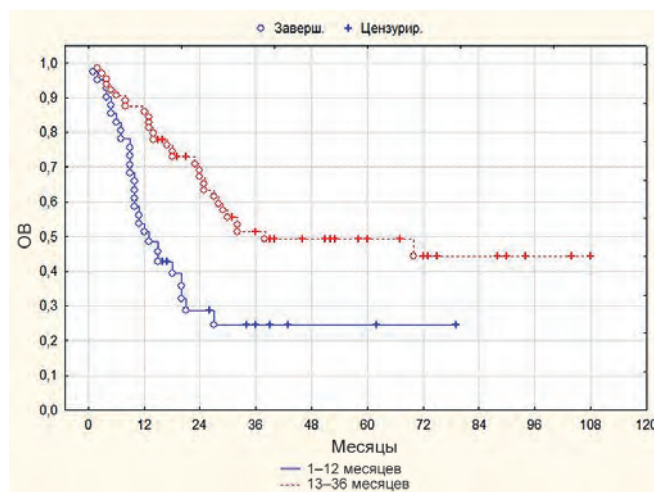


Рис. 2. ОВ пациентов с АТРО ЦНС в различных возрастных группах
Fig. 2. OS of the patients with ATRT CNS in different age groups

В целях улучшения показателей выживаемости и оптимизации терапевтических программ были проанализированы результаты лечения пациентов с АТРО в зависимости от следующих факторов: возраст и пол пациентов, первичная локализация и распространенность опухоли, применение различных методов лечения (радикальность оперативного удаления первичного опухолевого очага, программа терапии, регионарная ХТ, ЛТ, проведение ВДПХТ с ауто-ТГСК).

Результаты однофакторного анализа оценки прогностической значимости клинических и терапевтических факторов для показателей ВБП и ОВ представлены в табл. 2 и 3.

Показатель ВБП у пациентов с АТРО ЦНС в 1-й группе был статистически значимо выше у пациентов с M0-стадией заболевания в сравнении с больными с M+ и Mx-стадиями ($p = 0,0098$); у пациентов, получавших ХТ по протоколам АТРО-2006 и MUV-ATRT ($p = 0,0096$); при проведении ЛТ, чем при ее отсутствии ($p < 0,001$); при проведении ВДПХТ с последующей ауто-ТГСК, чем при их отсутствии ($p = 0,0037$). Во 2-й группе этот показатель был выше

Таблица 1. Инициальные характеристики пациентов с АТРО ЦНС в возрасте до 3 лет, включенных в исследование

Table 1. The initial characteristics of study subjects with CNS AT/RT aged < 3 years, included in the study

Параметр <i>Parameter</i>	Общее число, <i>n = 106</i> <i>Total, n = 106</i>	Группа 1 (<i>n = 41</i>) <i>Group 1 (n = 41)</i>	Группа 2 (<i>n = 65</i>) <i>Group 2 (n = 65)</i>	<i>p</i>	Критерий <i>Test</i>
Пол: <i>Gender:</i>					
мужской <i>male</i>	54 (50,9 %)	20 (49 %)	32 (49 %)	0,8774	χ^2 <i>Chi-square</i>
женский <i>female</i>	52 (49,1 %)	21 (51 %)	33 (51 %)		
Медиана возраста, мес <i>The median age, months</i>	16,0	8,0	21,0	<0,001	Манна–Уитни <i>Mann–Whitney</i>
Локализация опухоли: <i>Tumor location:</i>					
инфратенториальная <i>infratentorial</i>	58 (54,7 %)	23 (56 %)	35 (54 %)	0,909	χ^2 <i>Chi-square</i>
супратенториальная <i>supratentorial</i>	46 (43,4 %)	17 (42 %)	29 (44 %)		
спинной мозг <i>spinal cord</i>	2 (1,9 %)	1 (2 %)	1 (2 %)		
Стадия заболевания: <i>Stage of the disease:</i>					
M0	57 (53,8 %)	18 (44 %)	39 (60 %)	0,2691	χ^2 <i>Chi-square</i>
M+	36 (34,0 %)	17 (41 %)	19 (29 %)		
Mx	13 (12,3 %)	6 (15 %)	7 (11 %)		
Объем резекции опухоли: <i>Extent of resection:</i>					
тотальная резекция <i>total resection</i>	27 (25,5 %)	9 (22 %)	17 (26 %)	0,4779	χ^2 <i>Chi-square</i>
нетотальная резекция <i>non total resection</i>	79 (74,5 %)	32 (78 %)	48 (74 %)		
Протокол ХТ: <i>Chemotherapy protocol:</i>					
АТРО-2006 <i>ATRT-2006</i>	67 (63,1 %)	29 (71 %)	38 (58 %)	0,1545	χ^2 <i>Chi-square</i>
MUV-ATRT	15 (14,2 %)	8 (20 %)	7 (11 %)		
EU-RHAB	9 (8,5 %)	2 (5 %)	7 (11 %)		
индивидуальные схемы терапии <i>tailored regimens</i>	15 (14,2 %)	2 (4 %)	13 (20 %)		
ЛТ: <i>RT:</i>					
проводилась <i>administered</i>	59 (55,7 %)	16 (39 %)	22 (34 %)	0,2691	χ^2 <i>Chi-square</i>
не проводилась <i>not administered</i>	47 (44,3 %)	25 (61 %)	43 (66 %)		
ИТ/ИВ ХТ: <i>IT/IV CT:</i>					
проводилась <i>administered</i>	91 (85,8 %)	35 (85 %)	56 (86 %)	0,6686	χ^2 <i>Chi-square</i>
не проводилась <i>not administered</i>	15 (14,2 %)	6 (15 %)	9 (14 %)		
ВДПХТ: <i>HDCT:</i>					
проводилась <i>administered</i>	12 (11,3 %)	5 (12 %)	7 (11 %)	0,9290	χ^2 <i>Chi-square</i>
не проводилась <i>not administered</i>	94 (88,7 %)	36 (88 %)	58 (89 %)		

у девочек по сравнению с мальчиками ($p = 0,0328$); при тотальном удалении опухоли по сравнению с частичной резекцией ($p = 0,0470$); у пациентов, получавших ПХТ по протоколу АТРО-2006, по сравнению с протоколами MUV-ATRT, EU-RHAB и индивидуальными схемами терапии ($p = 0,0034$); при проведении ЛТ, чем при ее отсутствии ($p < 0,001$); у пациентов

с ИТ/ИВ-введением химиопрепаратов по сравнению с пациентами без регионального введения химиопрепаратов ($p = 0,0002$).

Показатель ОВ у пациентов с АТРО ЦНС в 1-й группе был статистически значимо выше у пациентов с M0-стадией заболевания в сравнении с больными с M+ и Mx-стадиями ($p = 0,0111$); при проведении

ЛТ, чем при ее отсутствии ($p < 0,001$); при проведении ВДПХТ с последующей ауто-ТГСК, чем при их отсутствии ($p = 0,0073$). Во 2-й группе этот показатель был выше при тотальном удалении опухоли по сравнению с нерадикальной резекцией первичного опухолевого очага ($p = 0,0369$); при проведении ЛТ, чем при ее отсутствии ($p < 0,001$).

Обсуждение

Результаты данного исследования и международный опыт лечения детей с АТРО ЦНС подтверждают факт крайне агрессивного клинического течения заболевания с неблагоприятным прогнозом. При этом максимальные показатели 3-летней ВБП были достигнуты при проведении программы

Таблица 2. Результаты лечения пациентов с АТРО ЦНС в возрасте 1–12 месяцев в зависимости от различных факторов

Table 2. The results of treatment of the children with ATRT CNS at the age of 1–12 months according to various factors

Параметр Parameter	ВБП PFS			ОВ OS		
	медиана вероятности выживаемости (95 % ДИ), % median survival probability (95 % CI), %	медиана времени (95 % ДИ), мес median time (95 % CI), months	log-rank, p	медиана вероятности выживаемости (95 % ДИ), % median survival probability (95 % CI), %	медиана времени (95 % ДИ), мес median time (95 % CI), months	log-rank, p
Пол: Gender:						
мужской ($n = 20$) male ($n = 20$)	27 (9; 50)	10 (7; 13)	0,0911	20 (5; 42)	15 (9; 21)	0,9795
женский ($n = 21$) female ($n = 21$)	29 (17; 43)	7 (4; 8)		34 (13; 58)	11 (9; —)	
Локализация опухоли: Tumor location:						
инфратенториальная ($n = 23$) infratentorial ($n = 23$)	20 (6; 39)	8 (5; 10)	0,8004	37 (16; 59)	32 (23; —)	0,1975
супратенториальная ($n = 17$) supratentorial ($n = 17$)	18 (3; 42)	8 (6; 13)		8 (1; 31)	20 (13; 30)	
Стадия заболевания: Stage of the disease:						
M0 ($n = 18$)	38 (16; 59)	13 (7; —)	0,0098	38 (13; 62)	21 (15; —)	0,0111
M+ ($n = 17$)	7 (1; 26)	6 (4; 8)		7 (3; 39)	9 (6; 12)	
Mx ($n = 6$)	0 (0; 0)	5 (4; 8)		0 (0; 0)	10 (4; 15)	
Объем резекции опухоли: Extent of resection:						
тотальная резекция ($n = 9$) total resection ($n = 9$)	42 (11; 71)	17 (4; —)	0,0704	33 (5; 66)	20 (5; —)	0,2760
нетотальная резекция ($n = 32$) non total resection ($n = 32$)	12 (3; 28)	7 (6; 9)		23 (9; 41)	11 (9; 20)	
Протокол ХТ: Chemotherapy protocol:						
АТРО-2006 ($n = 29$) ATRT-2006 ($n = 29$)	17 (5; 35)	8 (7; 11)	0,0096	22 (8; 40)	13 (10; 21)	0,1996
MUV-ATRT ($n = 8$)	25 (1; 64)	18 (1; —)		63 (23; 86)	— (4; —)	
EU-RHAB ($n = 2$)	0 (0; 0)	4 (4; 5)		0 (0; 0)	7 (7; 15)	
индивидуальные схемы терапии ($n = 2$) tailored regimens ($n = 2$)	0 (0; 0)	4 (4; 6)		0 (0; 0)	5 (5; 11)	
ЛТ: RT:						
проводилась ($n = 16$) administered ($n = 16$)	39 (14; 63)	17 (10; —)	<0,001	52 (22; 75)	— (18; —)	<0,001
не проводилась ($n = 25$) non administered ($n = 25$)	0 (0; 0)	7 (5; 8)		6 (1; 24)	10 (7; 11)	
ИТ/ИВ ХТ: IT/IV CT:						
проводилась ($n = 35$) administered ($n = 35$)	20 (8; 36)	8 (7; 11)	0,0910	30 (14; 47)	15 (10; 27)	0,0579
не проводилась ($n = 6$) non administered ($n = 6$)	0 (0; 0)	4 (4; 13)		0 (0; 0)	7 (2; 21)	
ВДПХТ: HDCT:						
проводилась ($n = 5$) administered ($n = 5$)	67 (5; 94)	— (18; —)	0,0037	100 (100; 100)	— (—; —)	0,0073
не проводилась ($n = 36$) non administered ($n = 36$)	10 (2; 25)	7 (6; 8)		15 (5; 31)	11 (9; 18)	

KSPNO-S1102 и составили 47,4 %, 4-летней БСВ – 37 % при проведении COG ACNS0333. Показатели 5-летней ВБП и БСВ в рамках указанных исследований не представлены [12, 13]. В нашем исследовании 5-летняя ВБП для всей группы пациентов в возрасте до 3 лет составила 27 %, при проведении линии терапии АТРО-2006 – 33 %. В свою очередь, при прове-

дении EU-RHAB показатель 5-летней БСВ составил 30,5 % [10].

В настоящее время единой общепринятой тактики лечения пациентов с АТРО ЦНС не существует. Все представленные ранее программы терапии характеризовались комплексным мультимодальным подходом с применением оперативного этапа лечения,

Таблица 3. Результаты лечения пациентов с АТРО ЦНС в возрасте 13–36 месяцев в зависимости от различных факторов

Table 3. The results of treatment of the children with АТРТ CNS at the age of 13–36 months according to various factors

Параметр Parameter	ВБП PFS			ОВ OS		
	медиана вероят- ности выживае- мости (95 % ДИ), % median survival probability (95 % CI), %	медиана времени (95 % ДИ), мес median time (95 % CI), months	log-rank, p	медиана вероят- ности выживае- мости (95 % ДИ), % median survival probability (95 % CI), %	медиана времени (95 % ДИ), мес median time (95 % CI), months	log-rank, p
Пол: Gender:						
мужской (n = 32) male (n = 32)	24 (13; 39)	11 (9; 22)	0,0328	31 (8; 58)	25 (14; –)	0,1385
женский (n = 33) female (n = 33)	43 (25; 60)	23 (16; –)		54 (35; 70)	– (29; –)	
Локализация опухоли: Tumor location:						
инфратенториальная (n = 35) infratentorial (n = 35)	33 (18; 50)	19 (9; 23)	0,5642	44 (24; 63)	70 (24; –)	0,6036
супратенториальная (n = 29) supratentorial (n = 29)	30 (12; 49)	17 (10; 39)		44 (23; 64)	30 (18; –)	
Стадия заболевания: Stage of the disease:						
M0 (n = 39)	31 (16; 48)	20 (12; 39)	0,7123	41 (21; 60)	32 (25; –)	0,8205
M+ (n = 19)	33 (13; 54)	15 (3; –)		47 (23; 69)	32 (14; –)	
Mx (n = 7)	43 (10; 73)	23 (3; –)		57 (17; 84)	– (13; –)	
Объем резекции опухоли: Extent of resection:						
тотальная резекция (n = 17) total resection (n = 17)	58 (32; 78)	– (5; –)	0,0470	75 (46; 90)	– (30; –)	0,0369
нетотальная резекция (n = 48) non total resection (n = 48)	24 (12; 38)	16 (10; 22)		32 (15; 51)	29 (24; –)	
Протокол ХТ Chemotherapy protocol						
АТРО-2006 (n = 38) АТРТ-2006 (n = 38)	45 (28; 62)	23 (20; –)	0,0034	53 (31; 70)	– (30; –)	0,1663
MUV-АТРТ (n = 7)	26 (1; 66)	19 (6; –)		42 (1; 84)	24 (12; –)	
EU-RHAB (n = 7)	14 (1; 46)	10 (2; 15)		29 (4; 61)	25 (4; –)	
индивидуальные схемы терапии (n = 13) tailored regimens (n = 13)	12 (1; 38)	10 (3; 13)		30 (8; 57)	25 (14; –)	
ЛТ: RT:						
проводилась (n = 22) administered (n = 22)	48 (31; 63)	39 (20; –)	<0,001	56 (34; 73)	– (32; –)	<0,001
не проводилась (n = 43) non administered (n = 43)	0 (0; 0)	6 (3; 9)		22 (7; 42)	17 (6; 25)	
ИТ/ИВ ХТ: IT/IVCT:						
проводилась (n = 56) administered (n = 56)	37 (23; 50)	22 (15; –)	0,0002	46 (29; 61)	70 (28; –)	0,1033
не проводилась (n = 9) non administered (n = 9)	11 (1; 39)	5 (2; 10)		33 (8; 62)	17 (4; –)	
ВДПХТ: HDCT:						
проводилась (n = 7) administered (n = 7)	0 (0; 0)	23 (6; 39)	0,7896	40 (5; 75)	38 (25; –)	0,6714
не проводилась (n = 58) non administered (n = 58)	36 (23; 49)	16 (10; 23)		45 (29; 60)	70 (24; –)	

стандартной ХТ в сочетании с регионарной ИТ/ИБ ХТ или без нее, ВДПХТ с ауто-ТГСК и ЛТ с учетом возраста пациентов. В ряде крупных исследований (COG ACNS0333, EU-RHAB, KSPNO-S052/S082/S1102) проведена оценка прогностической значимости клинических и терапевтических факторов (возраст пациентов, локализация первичного опухолевого поражения, наличие или отсутствие метастатического поражения, радикальность оперативного удаления опухоли, применение регионарной ИТ/ИБ ХТ, ВДПХТ с ауто-ТГСК и ЛТ) [10, 12, 13]. При этом было установлено достоверное различие в показателях 5-летней БСВ у детей 1-й и 2-й возрастных групп как в нашем исследовании, так и в исследовании EU-RHAB ($p = 0,00964$ и $p < 0,0001$ соответственно). Значение локализации первичного опухолевого очага для показателей ВБП и БСВ не установлено ни в одной работе. Негативное влияние наличия метастатического поражения отражено во всех исследованиях ($p < 0,05$). Влияние радикального удаления первичного опухолевого очага на показатель ВБП подтверждено только в нашем исследовании для всей выборки пациентов ($p = 0,0704$ в 1-й группе, $p = 0,0470$ во 2-й группе) и для больных, получавших терапию по протоколу АТРО-2006 ($p = 0,19991$ в 1-й группе, $p = 0,00758$ во 2-й группе). В исследованиях COG ACNS0333, EU-RHAB, KSPNO-S052/S082/S1102 данный факт не выявлен [10, 12, 13]. Выбор оптимального варианта индукционной ХТ требует дополнительного изучения. Однако международный опыт применения в программах терапии Headstart III, KSPNO-S052/S082 длительной индукции из 5 и 6 курсов продемонстрировал ее негативное влияние на прогноз заболевания [12, 15]. Статистически значимое влияние применения регионарной ИТ/ИБ ХТ на ВБП установлено только в данном исследовании ($p = 0,0002$), но лишь для пациентов 2-й группы. Влияние ВДПХТ с ауто-ТГСК, ЛТ на показатели ВБП и БСВ установлено как в нашем исследовании (см. табл. 2 и 3), так и в COG ACNS0333, KSPNO-S052/S082/S1102 [12, 13].

Таким образом, с учетом клинических и терапевтических прогностических факторов, опираясь на результаты данного исследования и международный опыт, оптимальная программа терапии должна включать комплексный подход с применением оперативного этапа лечения, стандартной индукционной ХТ, регионарной ИТ/ИБ ХТ, ВДПХТ с ауто-ТГСК и ЛТ, адаптированной в соответствии с возрастом.

За последнее десятилетие произошли революционные изменения в понимании молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток у пациентов с АТРО. Установлено наличие 3 молекулярных подгрупп опухоли в группе с наличием мутации в гене *SMARCB1*: TYR, SHN, MYC [19–22]. В последние годы опубликованы результаты только 2 исследований, в которых проведена оценка прогностической значимости молекулярной подгруппы опухоли (COG ACNS0333 и EU-RHAB) [10, 13].

В исследовании COG ACNS0333 молекулярная подгруппа опухоли определена у 56 (86,2 %) пациентов. Подгруппа SHN выявлена у 17 (26,1 %), TYR – у 24 (37,1 %), MYC – у 15 (23 %). При этом показатели одно-, 2-, 4-летней БСВ и 4-летней ОВ у пациентов с SHN подгруппой опухоли составили 69 %, 50 %, 50 % и 56 % соответственно, с TYR подгруппой опухоли – 46 %, 42 %, 33 % и 41 %, с MYC подгруппой опухоли – 27 %, 20 %, 20 % и 27 % ($p = 0,140$ для 4-летней БСВ, $p = 0,266$ для 4-летней ОВ). При этом динамика показателей БСВ в зависимости от сочетания молекулярной подгруппы опухоли и возраста пациентов (1-я и 2-я группы) в рамках данного исследования не представлена [13].

В исследовании EU-RHAB молекулярная подгруппа опухоли определена у 84 (58,7 %) пациентов. Подгруппа SHN выявлена у 39 (27,3 %), TYR – у 28 (19,5 %), MYC – у 17 (11,9 %). При этом показатели 5-летней ОВ в зависимости от молекулярного подтипа опухоли составили 19 % (при SHN), 48,8 % (при TYR) и 36,4 % (при MYC) ($p = 0,1275$). При сравнении 5-летней ОВ у пациентов с TYR и неTYR вариантами опухоли показатели составили 48,8 % и 23,5 % соответственно ($p = 0,0429$).

Кроме того, в рамках данного исследования М.С. Fruhwald et al. предприняли попытку стратифицировать пациентов в 3 клиничко-молекулярные группы. В группу стандартного риска были включены 15 пациентов в возрасте старше 12 месяцев и TYR подгруппой опухоли, в группу промежуточного риска 52 пациента – 13 в возрасте до 12 месяцев с TYR подгруппой опухоли, 39 – старше 12 месяцев и неTYR вариантом опухоли, в группу высокого риска – 17 пациентов в возрасте до 12 месяцев с неTYR подгруппой опухоли. При этом показатель 5-летней ОВ в группе стандартного риска составил 71,5 %, в группе промежуточного риска – 32,5 %, в группе высокого риска – 0 % ($p < 0,0001$) [10]. Анализируя полученные результаты, формируется представление о несколько большей эффективности программы COG ACNS0333 при SHN подгруппе опухоли и EU-RHAB при TYR варианте опухоли.

Таким образом, в современных программах лечения детей с АТРО ЦНС открывается возможность проведения риск-адаптированной терапии с учетом клинических, терапевтических и молекулярно-биологических факторов риска.

Заключение

С учетом результатов данного исследования и международного опыта оптимальная программа лечения детей с АТРО должна включать комплексный подход с применением оперативного этапа лечения, стандартной индукционной ХТ, регионарной ИТ/ИБ ХТ, ВДПХТ с ауто-ТГСК и ЛТ, адаптированной в соответствии с возрастом. Открывается возможность проведения риск-адаптированной терапии с учетом клинических, терапевтических и молекулярно-биологических факторов риска.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Caveness W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803–20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H.K., Pfister S.M., Reifenberger G., Soffietti R., von Deimling A., Ellison D.W. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231–51. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
- Nesvick C.L., Nageswara Rao A.A., Raghunathan A., Biegel J.A., Daniels D.J. Case-based review: atypical teratoid/rhabdoid tumor. *Neurooncol Pract.* 2019;6(3):163–78. doi: 10.1093/nop/npy037.
- Желудкова О.Г., Коршунов А.Г., Горбатов С.В., Лившиц Л.И., Попов В.Е., Тарасова И.С., Горелышев С.К., Озерова В.И., Щербенко О.И., Литвинов Д.И., Полушкина О.Б., Белогурова М.Б., Русанова М.Г. Злокачественные тератоид-рабдоидные опухоли центральной нервной системы у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2003;2(3):32–9. [Zheludkova O.G., Korshunov A.G., Gorbatykh S.V., Livshits M.I., Popov V.E., Tarasova I.S., Gorelyshev S.K., Ozerova V.I., Shcherbenko O.I., Litvinov D.V., Polushkina O.B., Belogurova M.B., Rusanova M.G. Malignant teratoid-rhabdoid tumours of the central nervous system in children. *Voprosi gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2003;2(3):32–9. (In Russ.)].
- 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., Gilbertson 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.
- Broggi G., Gianno F., Shemy D.T., Massimino M., Milanaccio C., Mastroruzzi A., Rossi S., Arcella A., Giangaspero F., Antonelli M. Atypical teratoid/rhabdoid tumor in adults: a systematic review of the literature with meta-analysis and additional reports of 4 cases. *J Neurooncol.* 2022;157(1):1–14. doi: 10.1007/s11060-022-03959-z.
- Ольхова Л.В., Желудкова О.Г., Кушель Ю.В., Трунин Ю.Ю., Крынев А.М., Аббасова Е.В., Коршунов А.Г. Атипичная тератоид-рабдоидная опухоль у подростка: клинический пример сложного диагностического поиска. Вестник РНЦПР. 2019;19(4):129–43. [Olkhova L.V., Zheludkova O.G., Kushel Yu.V., Trunin Yu.Yu., Kryanev A.M., Abbasova E.V., Korshunov A.G. Atypical teratoid-rhabdoid tumor in a teenager: a clinical example of a complex diagnostic search. *Vestnik RNCRR = Bulletin of the RSCXR.* 2019;19(4):129–43. (In Russ.)].
- McNeill K.A. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol Clin.* 2016;34(4):981–98. doi: 10.1016/j.ncl.2016.06.014.
- Bettelheim K., Nemes K., Seeringer A., Kerl K., Buechner J., Boos J., Graf N., Dürken M., Gerss J., Hasselblatt M., Kortmann R.D., Teichert von Luettichau I., Nagel I., Nygaard R., Oyen F., Quiroga E., Schlegel P.G., Schmid I., Schneppenheim R., Siebert R., Solano-Paez P., Timmermann B., Warmuth-Metz M., Frühwald M.C. Improved 6-year overall survival in AT/RT – results of the registry study Rhabdoid 2007. *Cancer Med.* 2016;5(8):1765–75. doi: 10.1002/cam4.741.
- Frühwald M.C., Hasselblatt M., Nemes K., Bens S., Steinbügl M., Johann P.D., Kerl K., Hauser P., Quiroga E., Solano-Paez P., Biassoni V., Gil-da-Costa M.J., Perek-Polnik M., van de Wetering M., Sumerauer D., Pears J., Stabell N., Holm S., Hengartner H., Gerber N.U., Grotzer M., Boos J., Ebinger M., Tippelt S., Paulus W., Furtwängler R., Hernáiz-Driever P., Reinhard H., Rutkowski S., Schlegel P.G., Schmid I., Kortmann R.D., Timmermann B., Warmuth-Metz M., Kordes U., Gerss J., Nysom K., Schneppenheim R., Siebert R., Kool M., Graf N. Age and DNA methylation subgroup as potential independent risk factors for treatment stratification in children with atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Neuro Oncol.* 2020;22(7):1006–17. doi: 10.1093/neuonc/noz244.
- Nemes K., Clément N., Kachanov D., Bens S., Hasselblatt M., Timmermann B., Schneppenheim R., Gerss J., Siebert R., Furtwängler R., Bourdeaut F., Frühwald M.C.; EU-RHAB consortium. The extraordinary challenge of treating patients with congenital rhabdoid tumors—a collaborative European effort. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(6):e26999. doi: 10.1002/pbc.26999.
- Park M., Han J.W., Hahn S.M., Lee J.A., Kim J.Y., Shin S.H., Kim D.S., Yoon H.I., Hong K.T., Choi J.Y., Kang H.J., Shin H.Y., Phi J.H., Kim S.K., Lee J.W., Yoo K.H., Sung K.W., Koo H.H., Lim D.H., Shin H.J., Kim H., Koh K.N., Im H.J., Ahn S.D., Ra Y.S., Baek H.J., Kook H., Jung T.Y., Choi H.S., Kim C.Y., Park H.J., Lyu C.J. Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor of the Central Nervous System in Children under the Age of 3 Years. *Cancer Res Treat.* 2021;53(2):378–88. doi: 10.4143/crt.2020.756.
- Reddy A.T., Strother D.R., Judkins A.R., Burger P.C., Pollack I.F., Krailo M.D., Buxton A.B., Williams-Hughes C., Fouladi M., Mahajan A., Merchant T.E., Ho B., Mazewski C.M., Lewis V.A., Gajjar A., Vezina L.G., Booth T.N., Parsons K.W., Poss V.L., Zhou T., Biegel J.A., Huang A. Efficacy of High-Dose Chemotherapy and Three-Dimensional Conformal Radiation for Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor: A Report From the Children's Oncology Group Trial ACNS0333. *J Clin Oncol.* 2020;38(11):1175–85. doi: 10.1200/JCO.19.01776.
- Sung K.W., Lim D.H., Yi E.S., Choi Y.B., Lee J.W., Yoo K.H., Koo H.H., Kim J.H., Suh Y.L., Joung Y.S., Shin H.J. Tandem High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation for Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor. *Cancer Res Treat.* 2016;48(4):1408–19. doi: 10.4143/crt.2015.347.
- Zaky W., Dhall G., Ji L., Haley K., Allen J., Atlas M., Bertolone S., Cornelius A., Gardner S., Patel R., Pradhan K., Shen V., Thompson S., Torkildson J., Spoto R., Finlay J.L. Intensive induction chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor cell rescue for young children newly-diagnosed with central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors: the Head Start III experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(1):95–101. doi: 10.1002/pbc.24648.
- Chi S.N., Zimmerman M.A., Yao X., Cohen K.J., Burger P., Biegel J.A., Rorke-Adams L.B., Fisher M.J., Janss A., Mazewski C., Goldman S., Manley P.E., Bowers D.C., Bendel A., Rubin J., Turner C.D., Marcus K.J., Goumnerova L., Ullrich N.J., Kieran M.W. Intensive multimodality treatment for children with newly diagnosed CNS atypical teratoid rhabdoid tumor. *J Clin Oncol.* 2009;27(3):385–9. doi: 10.1200/JCO.2008.18.7724.
- Slavc I., Chocholous M., Leiss U., Haberler C., Peyrl A., Azizi A.A., Dieckmann K., Woehrer A., Peters C., Widhalm G., Dorfer C., Czech T. Atypical teratoid rhabdoid tumor: improved long-term survival with an intensive multimodal therapy and delayed radiotherapy. The Medical University of Vienna Experience 1992–2012. *Cancer Med.* 2014;3(1):91–100. doi: 10.1002/cam4.161.
- Ольхова Л.В., Желудкова О.Г., Попов В.Е., Басалай Т.В., Кисляков А.Н., Скобеев Д.А., Ким Л.А. Шунт-ассоциированное интраабдоминальное метастазирование атипичной тератоид-рабдоидной опухоли головного мозга. Детская хирургия. 2020;24(2):108–16. doi: 10.18821/1560-9510-2020-24-2-108-116. [Olkhova L.V., Zheludkova O.G., Popov V.E., Basalai T.V., Kislyakov A.N., Skobejev D.A., Kim L.A. Shunt-associated intra-abdominal metastasing of atypical teratoid-rhabdoid brain tumor. *Detskaya khirurgiya = Pediatric Surgery.* 2020;24(2):108–16. (In Russ.)].
- Holdhof D., Johann P.D., Spohn M., Bockmayr M., Safaei S., Joshi P., Masliah-Planchon J., Ho B., Andrianteranagna M., Bourdeaut F., Huang A., Kool M., Upadhyaya S.A., Bendel A.E., Indenbirken D., Foulkes W.D., Bush J.W., Creytens D., Kordes U., Frühwald M.C., Hasselblatt M., Schüller U. Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRTs) with SMARCA4 mutation are molecularly distinct from SMARCB1-deficient cases. *Acta Neuropathol.* 2021;141(2):291–301. doi: 10.1007/s00401-020-02250-7.
- Johann P.D., Erkek S., Zpatka M., Kerl K., Buchhalter I., Hovestadt V., Jones D.T.W., Sturm D., Hermann C., Segura Wang M., Korshunov A., Rhyzova M., Gröbner S., Brabetz S., Chavez L., Bens S., Gröschel S., Kratochwil F., Wittmann A., Sieber L., Georg C., Wolf S., Beck K., Oyen F., Capper D., van Sluis P., Volckmann R., Koster J., Versteeg R., von Deimling A., Milde T., Witt O., Kulozik A.E., Ebinger M., Shalaby T., Grotzer M., Sumerauer D., Zamecnik J., Mora J., Jabado N., Taylor M.D., Huang A., Aronica E., Bertoni A.,

- Radlwimmer B., Pietsch T., Schüller U., Schneppenheim R., Northcott P.A., Korbel J.O., Siebert R., Frühwald M.C., Lichter P., Eils R., Gajjar A., Hasselblatt M., Pfister S.M., Kool M. Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors Are Comprised of Three Epigenetic Subgroups with Distinct Enhancer Landscapes. *Cancer Cell*. 2016;29(3):379–93. doi: 10.1016/j.ccell.2016.02.001.
21. Torchia J., Picard D., Lafay-Cousin L., Hawkins C.E., Kim S.K., Letourneau L., Ra Y.S., Ho K.C., Chan T.S., Sin-Chan P., Dunham C.P., Yip S., Ng H.K., Lu J.Q., Albrecht S., Pimentel J., Chan J.A., Somers G.R., Zielenska M., Faria C.C., Roque L., Baskin B., Birks D., Foreman N., Strother D., Klekner A., Garami M., Hauser P., Hortobágyi T., Bognár L., Wilson B., Hukin J., Carret A.S., Van Meter T.E., Nakamura H., Toledano H., Fried I., Fults D., Wataya T., Fryer C., Eisenstat D.D., Scheinman K., Johnston D., Michaud J., Zelcer S., Hammond R., Ramsay D.A., Fleming A.J., Lulla R.R., Fangusaro J.R., Sirachainan N., Larbcharoensub N., Hongeng S., Barakzai M.A., Montpetit A., Stephens D., Grundy R.G., Schüller U., Nicolaides T., Tihan T., Phillips J., Taylor M.D., Rutka J.T., Dirks P., Bader G.D., Warmuth-Metz M., Rutkowski S., Pietsch T., Judkins A.R., Jabado N., Bouffet E., Huang A. Molecular subgroups of atypical teratoid rhabdoid tumours in children: an integrated genomic and clinicopathological analysis. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):569–82. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70114-2.
22. Torchia J., Golbourn B., Feng S., Ho K.C., Sin-Chan P., Vasiljevic A., Norman J.D., Guilhamon P., Garzia L., Agamez N.R., Lu M., Chan T.S., Picard D., de Antonellis P., Khuong-Quang D.A., Planello A.C., Zeller C., Barsyte-Lovejoy D., Lafay-Cousin L., Letourneau L., Bourgey M., Yu M., Gendoo D.M.A., Dzamba M., Barszczyk M., Medina T., Riemenschneider A.N., Morrissy A.S., Ra Y.S., Ramaswamy V., Remke M., Dunham C.P., Yip S., Ng H.K., Lu J.Q., Mehta V., Albrecht S., Pimentel J., Chan J.A., Somers G.R., Faria C.C., Roque L., Fouladi M., Hoffman L.M., Moore A.S., Wang Y., Choi S.A., Hansford J.R., Catchpoole D., Birks D.K., Foreman N.K., Strother D., Klekner A., Bognár L., Garami M., Hauser P., Hortobágyi T., Wilson B., Hukin J., Carret A.S., Van Meter T.E., Hwang E.I., Gajjar A., Chiou S.H., Nakamura H., Toledano H., Fried I., Fults D., Wataya T., Fryer C., Eisenstat D.D., Scheinmann K., Fleming A.J., Johnston D.L., Michaud J., Zelcer S., Hammond R., Afzal S., Ramsay D.A., Sirachainan N., Hongeng S., Larbcharoensub N., Grundy R.G., Lulla R.R., Fangusaro J.R., Druker H., Bartels U., Grant R., Malkin D., McGlade C.J., Nicolaides T., Tihan T., Phillips J., Majewski J., Montpetit A., Bourque G., Bader G.D., Reddy A.T., Gillespie G.Y., Warmuth-Metz M., Rutkowski S., Tabori U., Lupien M., Brudno M., Schüller U., Pietsch T., Judkins A.R., Hawkins C.E., Bouffet E., Kim S.K., Dirks P.B., Taylor M.D., Erdreich-Epstein A., Arrowsmith C.H., De Carvalho D.D., Rutka J.T., Jabado N., Huang A. Integrated (epi)-Genomic Analyses Identify Subgroup-Specific Therapeutic Targets in CNS Rhabdoid Tumors. *Cancer Cell*. 2016;30(6):891–908. doi: 10.1016/j.ccell.2016.11.003.

Статья поступила в редакцию: 25.11.2022. Принята в печать: 10.02.2023.

Article was received by the editorial staff: 25.11.2022. Accepted for publication: 10.02.2023.

Тандемная высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива: опыт одного Центра*

С.А. Кулева^{1,2}, А.А. Абаджева², Е.А. Михайлова¹, М.А. Кулев², Ю.Г. Федюкова¹, Р.И. Хабарова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

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

Контактные данные: Светлана Александровна Кулева Kulevadoc@yandex.ru

Применение высокодозной полихимиотерапии (ВДПХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в консолидации ремиссии в настоящее время является необходимой терапевтической опцией у пациентов с нейробластомой (НБ) группы высокого риска рецидива. Режимы и схемы кондиционирования остаются предметом дискуссий. В последние годы в мировой практике активно накапливается доказательная база преимуществ тандемной миелоабляции в сравнении с классическими режимами консолидации. В настоящей статье представлен собственный опыт проведения тандемной ВДПХТ с ауто-ТГСК в клинике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России у 4 больных НБ, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива; у 2 из них амплифицирован ген NMYC. Тандемный режим консолидации включал в себя схемы ТС ([T]hiotepa, [C]yclophosphamide – тиотепа, циклофосфамид) и СЕМ ([C]arboplatin, [E]toposide, [M]elphalan – карбоплатин, этопозид, мелфалан). Была доказана приемлемая токсичность тандемного режима кондиционирования.

Ключевые слова: дети, нейробластома, группа высокого риска, тандемная высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Кулева С.А., Абаджева А.А., Михайлова Е.А., Кулев М.А., Федюкова Ю.Г., Хабарова Р.И. Тандемная высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива: опыт одного Центра. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(1):25–32.

Информация об авторах

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

А.А. Абаджева: студентка 6-го курса СПбГПМУ, e-mail: alika.abadzheva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9886-1420>

Е.А. Михайлова: врач-детский онколог детского онкологического отделения, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: helen_mikhaylova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1081-5118>, SPIN-код: 2940-2186

М.А. Кулев: студент 6-го курса СПбГПМУ, e-mail: kulyovm@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2111-5822>

Ю.Г. Федюкова: заведующая детским гематологическим отделением НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: vig1982@inbox.ru

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

Вклад авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад.

Tandem high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: single-center experience*

S.A. Kulyova^{1,2}, A.A. Abadzheva², E.A. Mikhailova¹, M.A. Kulyov², Yu.G. Fedukova¹, R.I. Khabarova¹

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia; ²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia

Currently, the use high doses chemotherapy (HDC) supported by autologous peripheral blood stem cells in consolidation is a necessary therapeutic option in patients with high-risk neuroblastoma (NB). Conditioning regimens and schemes of HDC remain the subject of debate.

*Обращаем внимание наших читателей на то, что данная статья вызвала неподдельный интерес у рецензентов. Редакцией были получены 2 отрицательные и 2 положительные рецензии. На редакцию было принято решение о ее публикации.

*We draw the attention of our readers to the fact that this article aroused genuine interest among the reviewers. The editorial board received 2 negative and 2 positive reviews. The editorial board decided to publish it.

In recent years, the evidence base of the advantages of tandem myeloablative procedures in comparison with single-transplantation has been actively accumulated in clinical practice. This article presents our own experience of tandem-transplantation with stem cell rescue in the N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology (Saint-Petersburg) in four patients with initially stratified high-risk group NB; two of them were NMYC amplified. Tandem consolidation included TC ([T]hiotepa, [C]yclophosphamide) and CEM ([C]arboplatin, [E]toposide, [M]elphalan) regimens. The acceptable toxicity of the tandem-transplantation is proved.

Key words: children, high-risk neuroblastoma, tandem high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cells transplantation

For citation: Kulyova S.A., Abadjeva A.A., Mikhailova E.A., Kulyov M.A., Fedukova Yu.G., Khabarova R.I. Tandem high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: single-center experience. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(1):25–32.

Information about the authors

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

A.A. Abadjeva: 6th year Student of the St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: alika.abadzheva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9886-1420>

E.A. Mikhailova: Pediatric Oncologist of the Children Oncology Department, Postgraduate Student of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: helen_mikhaylova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1081-5118>, SPIN-code: 2940-2186

M.A. Kulyov: 6th year Student of the St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: kulyovm@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2111-5822>

Yu.G. Fedukova: Head of Pediatric Haematology Department of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vig1982@inbox.ru

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

Authors' contributions

The all authors made an equal contribution.

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

Нейробластома (НБ) — опухоль симпатической нервной системы, являющаяся самым частым злокачественным экстракраниальным солидным новообразованием детского возраста. На долю НБ приходится 7–8 % всех злокачественных неоплазий у детей [1–3]. Заболеваемость составляет 0,85–1,1 случая на 100 000 детей в возрасте до 15 лет. При численности детского населения в 30,3 млн человек в России ежегодно регистрируется около 300 новых случаев НБ [4]. Около 120–150 (40–50 %) детей при первичной стратификации включаются в группу высокого риска рецидива/прогрессирования. Современная программа лечения для таких пациентов во многих странах мира включает индукционную терапию (лекарственный и хирургический этапы), консолидирующее лечение, состоящее из высокодозной полихимиотерапии (ВДПХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), и постконсолидацию ремиссии с использованием иммунотерапии с/без дифференцировочной терапии, направленные на элиминацию минимальной остаточной болезни (МОБ).

Одним из дискуссионных вопросов на сегодняшний день остается режим кондиционирования, особенно его усиление с помощью двухзвеньевой (или тандемной) ВДПХТ с ауто-ТГСК.

Целью настоящего исследования стала оценка осложнений и анализ результатов использования тандемной ВДПХТ на этапе кондиционирования у пациентов с НБ группы высокого риска рецидива.

Материалы и методы

Нами была предпринята попытка включения опции тандемной ВДПХТ с ауто-ТГСК в программу терапии детей с НБ группы высокого риска рецидива. В анализ были включены сведения о 4 пациентах. Тандемный режим консолидации включал в себя схемы ТС ([T]hiotepa, [C]yclophosphamide — тиотепа, циклофосфамид) и СЕМ ([C]arboplatin, [E]toposide, [M]elphalan — карбоплатин, этопозид, мелфалан) (табл. 1, 2).

Таблица 1. Первый этап консолидации ремиссии, схема ТС

Table 1. Cycle TC consolidation

Препарат (доза) Drug (doses)	Дни Days					
	–7	–6	–5	–4	–3	–2
Тиотепа (300 мг/м ² /сут) Thiotepa (300 mg/m ² /day)	*	*	*			
Циклофосфамид (1500 мг/м ² /сут) Cyclophosphamide (1500 mg/m ² /day)			*	*	*	*

Примечание (здесь и в табл. 2). * — дни введения препаратов.

Note (here and in Table 2). * — days of medicines infusion.

Таблица 2. Второй этап консолидации ремиссии, схема СЕМ

Table 2. Cycle CEM consolidation

Препарат (доза) Drug (doses)	Дни Days			
	–7	–6	–5	–4
Мелфалан (60 мг/м ² /сут) Melphalan (60 mg/m ² /day)	*	*	*	
Этопозид (300 мг/м ² /сут) Etoposide (300 mg/m ² /day)	*	*	*	*
Карбоплатин (375 мг/м ² /сут) Carboplatin (375 mg/m ² /day)	*	*	*	*

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Исследователем были проведены компетентные и точные записи для обеспечения полноценного отражения хода исследования и возможности последующей верификации его данных.

Стадирование и стратификация пациентов проведены согласно принципам INRGSS ([I]nternational [N]euroblastoma [R]isk [G]roup [S]taging [S]ystem – Международная система стадирования групп риска НБ) и INRG ([I]nternational [N]euroblastoma [R]isk [G]roup Classification System – Классификация пациентов с НБ по группам риска) [5, 6].

Оценка терапевтического ответа на индукцию была основана на Международных критериях ответа НБ (INRC – [I]nternational [N]euroblastoma [R]isk [C]riteria) [7, 8]. Функциональное состояние органов и систем оценивалось перед этапом консолидации и после его окончания каждые 3 мес.

Результаты

Основная информация о пациентах представлена в табл. 3. Средний возраст больных составил 5 лет (от 2 до 11 лет). Согласно INRGSS все пациенты имели стадию М. У половины из них выявлена амплифика-

ция MYCN. Все включенные дети перед проведением ВДПХТ имели статус болезни «полная ремиссия» (см. табл. 3). Во всех случаях опухоль локализовалась в забрюшинном пространстве.

Программа терапии представлена на рисунке. Пациенты получили 6 блоков полихимиотерапии индукционного лечения согласно протоколу NB2004 (N5/N6 в альтернирующем режиме); всем им выполнено хирургическое вмешательство в объеме удаления образования забрюшинного пространства; после завершения консолидации больным проводилась иммунотерапия анти-GD2-моноклональными антителами в конкомитантном режиме с дифференцировочной терапией [7, 9]. В связи с достижением полного ответа на индукционную терапию этап локальной лучевой терапии не был показан (см. табл. 3). ВДПХТ с ауто-ТГСК проводилась после оперативного этапа с соблюдением адекватных условий ее начала. Интервал между режимами кондиционирования составлял 30 дней. На 5-й день после трансплантации пациент начинал получать гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Лечение продолжалось до восстановления уровня гранулоцитов $> 1000/\mu\text{L}$. Среднее количество CD34⁺-клеток, инфузируемых после первой и второй ВДПХТ, составило $1,9 \times 10^6/\text{кг}$ и $1,2 \times 10^6/\text{кг}$

Таблица 3. Характеристика пациентов

Table 3. Patients characteristics

Характеристики Characteristics	Пациент № 1 Patient 1	Пациент № 2 Patient 2	Пациент № 3 Patient 3	Пациент № 4 Patient 4
Пол Gender	М Male	М Male	М Male	М Male
Возраст, годы Age, years	2	11	6	2
Гистологическое заключение Histological conclusion	Недифференцированная НБ Undifferentiated neuroblastoma	Недифференцированная НБ Undifferentiated neuroblastoma	Недифференцированная НБ Undifferentiated neuroblastoma	Недифференцированная НБ Undifferentiated neuroblastoma
Локализация метастазов Localization of metastases	Лимфатические узлы (ЛУ) (регионарные), костный мозг (КМ) Regional lymph nodes, bone marrow	ЛУ (регионарные и отдаленные), КМ Regional and distant lymph nodes, bone marrow	ЛУ (регионарные), КМ Regional lymph nodes, bone marrow	ЛУ (регионарные и отдаленные), КМ, кости Regional and distant lymph nodes, bone marrow, bones
MYCN статус MYCN status	Амплифицирован Amplified	Не амплифицирован Not amplified	Не амплифицирован Not amplified	Амплифицирован Amplified
Эффективность индукции Induction efficiency	Полная ремиссия (ПР) Complete remission	ПР Complete remission	ПР Complete remission	ПР Complete remission



соответственно. Средний период восстановления уровня нейтрофилов после 1-й и 2-й ВДПХТ составил 11 и 13 дней соответственно (табл. 4). Среднее количество введенных $CD34^+$ -клеток — $5,82 \times 10^6/\text{кг}$ и $4,76 \times 10^6/\text{кг}$ при 1-й и 2-й трансплантации соответственно. Средний период восстановления уровня гранулоцитов был равен 10 и 12 дням после 1-й и 2-й трансплантации соответственно (см. табл. 4).

Всем больным удалось провести оба курса ВДПХТ, при этом не было причин модифицировать дозы химиопрепаратов. Статус заболевания ПР был сохранен у первых 3 пациентов вплоть до завершения лечебной программы и в периоде наблюдения за ними. У пациента № 4 через 3 года наблюдения развился диссеминированный рецидив заболевания, что и стало причиной его гибели. Средняя продолжительность наблюдения за больными составила 41 мес (диапазон от 13 до 62 мес).

Негематологическая токсичность III–IV степени наблюдалась у всех пациентов после СЕМ кондиционирования и у 2 больных после ТС. Наиболее частыми нежелательными явлениями были воспаления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, которые развились у всех пациентов после СЕМ и у 1 после ТС. Для купирования данных изменений использовалась сопроводительная терапия, включающая парентеральное питание и обезболивание. Мукозиты разрешались по мере восстановления показателей крови пациентов. У пациента № 2 наблюдалось увеличение показателя креатинина в сыворотке крови на 3-й день схемы СЕМ. Использование адекватной гидратации в режиме гиперинфузии и форсированного диуреза привело к восстановлению почечной функции уже на 6-й день. У 2 пациентов (№ 1 и № 3) в отдаленном периоде диагностирована тугоухость I–II степени.

Таблица 4. Детальное описание консолидации

Table 4. Detailed description of consolidation

Характеристики Characteristics	Пациент № 1 Patient 1	Пациент № 2 Patient 2	Пациент № 3 Patient 3	Пациент № 4 Patient 4
ТС				
Дозы препаратов: Drug (doses):				
тиотепа thiotepa	200 мг/мг № 3	300 мг/мг № 3	180 мг/мг № 3	200 мг/мг № 3
циклофосфамид cyclophosphamide	380 мг/мг № 4	500 мг/мг № 4	350 мг/мг № 4	250 мг/мг № 4
Количество трансплантата ($CD34^+ \times 10^6/\text{кг}$) Number of transplant ($CD34^+ \times 10^6/\text{kg}$)	5,43	6,35	6	5,5
Восстановление уровня нейтрофилов (день) Neutrophil recovery (day)	+11	+9	+13	+9
Осложнения Complications	—	Оральный мукозит Oral mucositis	—	—
СЕМ				
Дозы препаратов: Drug (doses):				
карбоплатин carboplatin	300 мг/мг № 4	375 мг/мг № 4	200 мг/мг № 4	200 мг/мг № 4
этопозид etoposide	230 мг/мг № 4	300 мг/мг № 4	150 мг/мг № 4	150 мг/мг № 4
мелфалан melphalan	50 мг/мг № 3	60 мг/мг № 3	30 мг/мг № 3	30 мг/мг № 3
Количество трансплантата ($CD34^+ \times 10^6/\text{кг}$) Number of transplant ($CD34^+ \times 10^6/\text{kg}$)	4,2	6,35	3	5,5
Восстановление уровня нейтрофилов (день) Neutrophil recovery (day)	+10	+10	+14	+12
Осложнения Complications	Оральный мукозит Oral mucositis	Увеличение уровня креатинина, оральный мукозит Decrease an creatinine, oral micrositis	Оральный мукозит Oral mucositis	Оральный мукозит Oral mucositis
Поздние осложнения Late complications	Тугоухость II–I степени Hearing loss 2–1	—	Тугоухость II–I степени Hearing loss 2–1	—
Статус на момент последнего наблюдения Status at the last observation	Жив Alive	Жив Alive	Жив Alive	Жив Alive
Продолжительность наблюдения, мес Follow-up, months	13	42	46	62

Обсуждение

Биологическое поведение и клиническая разнообразность уникального заболевания НБ делают его лечение крайне сложной задачей. Приблизительно половина пациентов с определенным вариантом течения процесса излечиваются практически в 100 % случаев с использованием деэскалированной терапии. Оставшаяся половина, к сожалению, имеет неблагоприятный прогноз; показатели выживаемости этой группы едва достигают 50 % даже при интенсификации программы и использовании дополнительных опций иммунного и таргетного лечения. Современная система стратификации пациентов на группы риска учитывает помимо клинических параметров (возраст, локализация, распространенность процесса), также гистологические (классификация INPC-Shimada system ([I]nternational [N]euroblastoma [P]athology [C]lassification), количество клеток с митозом и апоптозом) и генетические (хромосомные aberrации, статус гена *MYCN*, делеция локусов 1p36 и 11q, увеличение длинного плеча хромосомы 17 и др.) детерминанты, плоидность [10]. В группу с благоприятным прогнозом включаются дети в возрасте младше 1,5 года, имеющие стадию 1, 2 или 4S, без амплификации гена *MYCN* и сегментарных aberrаций, с полисомией клеток. Среди промежуточных факторов прогноза у детей старше 1,5 года можно выделить наличие локализованной опухоли с поражением ЛУ, у детей младше этого возраста — метастатическое поражение костей и КМ, отсутствие амплификации *MYCN* и сегментарных хромосомных aberrаций. К факторам неблагоприятного прогноза относятся возраст пациента старше 1,5 года, метастатическое поражение костей и КМ, наличие сегментарных хромосомных aberrаций (делеция субтеломерной области (del 11p36), делеция короткого плеча хромосомы 11 (del 11q), увеличение короткого плеча хромосомы 17 (17q+), амплификация *MYCN*), недифференцированный вариант НБ по INPC-Shimada system, высокий митотический индекс. В группе низкого риска рецидива/прогрессирования можно ограничиться только наблюдением, тогда как в группе высокого риска используются максимальные интенсивные мультимодальные программы [11].

Режим кондиционирования обычно выходит за рамки толерантности КМ пациента (миелоаблативный), что означает невозможность восстановления кроветворения без сохраненных гемопоэтических стволовых клеток. Однако существуют субмиелоаблативные схемы ВДПХТ, в которых восстановление стволовых клеток не является абсолютно необходимым для приживления трансплантата, они используются для ускорения выздоровления, снижения токсичности и интервала между курсами химиотерапии (ХТ). Выделяют определенные критерии, которые могут указывать на подходящие условия для использования аутологичных гемопоэтических стволовых клеток [12]. К ним относятся:

- 1) химиочувствительная опухоль с хорошим начальным ответом на индукционную ХТ, но плохой 3- или 5-летней бессобытийной выживаемостью (БСВ);
- 2) использование режима ВДПХТ, доза которого может безопасно повышаться за пределы толерантности КМ;
- 3) режим ВДПХТ, в котором используются несколько агентов, активных против заболевания, включая в идеале агенты, отличные от тех, которые используются в режиме индукции;
- 4) использование оптимальной поддерживающей терапии.

Таким образом, НБ группы высокого риска рецидива представляет собой злокачественное новообразование, в программу терапии которой необходимо включать опцию ВДПХТ с ауто-ТГСК, поскольку она соответствует первым 3 критериям, перечисленным выше.

Уже на протяжении трех десятилетий в литературе обсуждается вопрос эскалации индукционной и консолидирующей терапии детей с НБ группы высокого риска рецидива.

В табл. 5 представлены результаты использования тандемной ВДПХТ с ТГСК различными клиническими группами, начиная с 1993 г.

В исследовании LMCE2, проведенном во Французском национальном институте здравоохранения, впервые сообщено о безопасности и толерантности двойной ВДПХТ с ауто-ТГСК [13]. В качестве 1-й консолидации были использованы тенипозид, кармустин и цисплатин (или карбоплатин), в качестве 2-й — винкристин, мелфалан и ТОТ. К сожалению, в данный пилотный проект были включены пациенты с рефрактерным течением заболевания; показатели 2- и 5-летней выживаемости составили 36 % и 32 % соответственно (см. табл. 3). В работе акцент делается на обсуждении вопросов необходимости использования двойной трансплантации у пациентов с поздним ответом на индукционную терапию, аддитивной токсичности тандема с возможностью применения в режимах кондиционирования менее токсичных препаратов [13].

В исследовании R. Ladenstein et al. (1998) показатель БСВ составил 33 % (в группе “single” эта цифра была 26 %). Основной идеей данной работы было использование в каждом режиме кондиционирования высоких доз мелфалана. Авторами доказана толерантность сочетания этого алкилирующего агента с другими цитостатиками в 2- и 3-компонентных схемах [14].

Начало XXI века связано с накоплением опыта эскалированного лечения НБ группы высокого риска рецидива и усовершенствованием методов сопроводительной терапии, что привело к улучшению непосредственных результатов со снижением смертности от токсического лечения. При использовании режи-

Таблица 5. Результаты использования тандемной ВДПХТ с ауто-ТТСК в различных клинических исследованиях

Table 5. Results of tandem HDC with hematopoietic stem cell transplantation of clinical trials

Группа (автор) Group (author)	Число пациентов Number of patients	Тип клинического исследования Type clinical trial	Нет ответа на индукцию No response to induction	Токсическая смертность Toxic mortality	БСВ (общая выживаемость) Event-free survival (overall survival)	Режимы консолидации Consolidation modes
T. Philip et al., 1993 [13]	33	Фаза II Phase II	24 %	24 %	(2-летняя – 36 %) (2-years – 36 %) (5-летняя – 32 %) (5-years – 32 %)	(1) BCNU + VM-26 + CDDP (2) VCR + Mel + TBI
R. Ladenstein et al., 1998 [14]	110	Ретроспективное Retrospective	Нет данных No dates	10 %	5-летняя – 33 % 5-years – 33 %	Различные режимы с Mel Different regimes with Mel
S.A. Grupp et al., 2000 [15]	39	Фаза II Phase II	3 %	9 %	3-летняя – 58 % 3-years – 58 %	(1) Eto + Carbo + Cy (2) Mel + TBI
R.E. George, 2006 [16]	97	Фаза II Phase II	6 %	6 %	5-летняя – 47 % 5-years – 47 % 7-летняя – 45 % 7-years – 45 %	(1) CE + Cy (2) Mel + TBI
M. Qayed, 2012 [17]	56	Ретроспективное Retrospective	8 %	4 %	4-летняя – 59 % 4-years – 59 %	(1) CE + Cy (2) Mel + TBI (1) TC (2) CEM
U.M. Saarinen-Pihkala, 2012 [18]	15	Фаза II Phase II	0 %	–	5-летняя – 73 % 5-years – 73 %	(1) Mel (2) Eto + Carbo + TT или PEM + TBI
K.W. Sung, 2013 [19]	50	Фаза II Phase II	2 %	0 %	5-летняя – 58,3 % 5-years – 58.3 %	(1) CEM (2) TC + TBI
J.W. Lee, 2017 [20]	54	Фаза II Phase II	3,7 %	9,6 %	5-летняя – 67,5 % 5-years – 67.5 %	(1) CEM (2) TC + ¹³¹ I-MIBG
J.R. Park, 2019 [21]	176	Фаза II Phase II			3-летняя – 61,6 % 3-years – 61.6 % 3-летняя – 73,3 % (с анти-GD2) 3-years – 73.3 % (with anti-GD2)	(1) TC (2) CEM

Примечание/Note. BCNU + VM-26 + CDDP – N,N'-Bis(2-chloroethyl)-N-nitrosourea + VM-26 + cis-Diamminedichloroplatinum(II)/N,N'-бис(2-хлорэтил)-N-нитрозомочевина (кармустин) + мелфалан + цис-диамминдихлороплатина(II) (цисплатин); VCR + Mel + TBI – vincristine + melphalan + total body irradiation/винкристин + мелфалан + тотальное облучение тела (ТОТ); Eto + Carbo + Cy – etoposide + carboplatin + cyclophosphamide/этопозид + карбоплатин + циклофосфамид; Mel + TBI – melphalan + total body irradiation/мелфалан + ТОТ; CE + Cy – carboplatin + etoposide + cyclophosphamide/карбоплатин + этопозид + циклофосфамид; Eto + Carbo + TT – etoposide + carboplatin + thiotepa/этопозид + карбоплатин + тиотена; PEM – cisplatin + etoposide + melphalan/цисплатин + этопозид + мелфалан.

мов (1) этопозид + карбоплатин + циклофосфамид и (2) мелфалан + ТОТ показатель 3-летней БСВ увеличился уже до 58 % [15].

Дальнейшие исследования в области тандемного кондиционирования при НБ группы высокого риска рецидива отличались низкой токсической смертностью, не превышающей 6–10 %. В исследованиях R.E. George et al. (2006) показатели БСВ через 5 лет составили 47 %, через 7 лет – 45 %. Но, к сожалению, более 50 % больных невозможно было излечить. Авторами предположено, что одним из методов дальнейшего улучшения выживаемости может быть адаптация лечения в соответствии с ответом на индукционную терапию. Обсуждались и схемы кондиционирования с включением топотекана и циклофосфамида, а также возможность лечения МОБ с использованием постконсолидационной терапии дифференцирующими агентами, таргетной терапией антителами и модификаторами биологического ответа [16]. Наконец, обнаружение молекулярных aberrаций должно быть приоритетным в попытке определить новые терапевтические мишени.

В публикациях K.W. Sung et al. (2013) и в последующем J.W. Lee et al. (2017) обсуждается тандемный режим ВДПХТ ТС/СЕМ и ТОТ или радиотерапия с метайодбензилгуанидином (МЙБГ) соответственно [19, 20]. Первое исследование при высоких показателях выживаемости (5-летняя общая выживаемость – 58,3 %) обладало серьезной краткосрочной и долгосрочной токсичностью. Эффективность ТОТ в терапии НБ не была доказана ни в одном исследовании (см. табл. 3). В связи с этим ТОТ в последнем исследовании было заменено на МЙБГ-терапию [20]. Около 90 % НБ экспрессируют транспортер норadreналина, который облегчает поглощение радиоактивно меченного МЙБГ, что дает основание использовать его в качестве таргетной лучевой терапии. Таким образом, добавление высокодозного лечения ¹³¹I-МЙБГ в тандем было осуществимым и помогло снизить краткосрочную и долгосрочную токсичность без угрозы для показателей выживаемости. Однако в это исследование были включены только 54 пациента, а для подтверждения улучшенных результатов (5-летняя БСВ – 67,5 %) необходим рандомизиро-

ванный проспективный анализ с большим числом больных.

За последнее десятилетие лечение больных НБ группы высокого риска рецидива эволюционировало с включением для лечения МОБ биологической терапии.

J.R. Park et al. (2019) в своей публикации дали суммарную характеристику предыдущих исследований детской онкологической группы (COG — [C]hildren's[O]ncology[G]roup), посвященных консолидации ремиссии НБ с помощью ВДПХТ с ауто-ТГСК [21]. Это многоцентровое исследование имело четкие критерии включения и ведения пациентов с соблюдением принципов протокола лечения и полноценной оценкой эффективности терапии с использованием всех современных методов обследования. Данная опция позволила увеличить показатели БСВ детей с НБ группы высокого риска рецидива. В этом исследовании после индукционного лечения пациенты были рандомизированы на 2 когорты: в группу single-трансплантации ($n = 179$) и в группу tandem-трансплантации ($n = 176$). Трехлетняя БСВ в 1-й группе составила 48,4 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 41–55,7), во 2-й — 61,6 % (95 % ДИ 54,3–68,9); log-rank test — 0,006. Добавление к тандемной трансплантации на этапе постконсолидации иммунотерапии анти-GD2-моноклональными антителами позволило повысить показатель БСВ еще до 73,3 % (95 % ДИ 65,2–81,3); в группе single-трансплантации с иммунотерапией БСВ составила 54,7 % (95 % ДИ 46,1–63,3); log-rank test — 0,004. Основываясь на данных результатах, группа COG включила тандемную ВДПХТ с ауто-ТГСК в стандарт лечения детей с НБ, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива [21].

Сравнимые результаты, но без использования иммунотерапии были получены U.M. Saarinen-Pihkala et al. (2012). Используя (1) мелфалан в монорежиме и (2) этопозид + карбоплатин + тиотепа удалось повысить показатели БСВ до 73 % [18]. При данном режиме не отмечено токсических смертей. Интенсификация же консолидации третьим циклом ВДПХТ не улучшает полученные результаты. Достигнув пика выживаемости, не имеет смысла увеличивать число

циклов консолидации, следует делать акцент на биологической терапии злокачественных опухолей.

Положительным моментом всех вышеперечисленных исследований стали высокая эффективность и приемлемая токсичность алкилирующих агентов (как в монорежимах, так и в комбинациях) мелфалана и тиотепа; отрицательным — недостаточная эффективность и высокий профиль токсичности ТОТ.

В исследованиях присутствуют некоторые спорные моменты, в том числе оценка общей выживаемости в группах сравнения, режимы кондиционирования, гетерогенность группы высокого риска, в которую могут быть включены как пациенты с метастатическим распространением, так и дети с нерезектабельной локализованной МЙБГ-положительной опухолью и даже младенцы в возрасте до 18 месяцев, но с МЙБГ-положительной опухолью и отдаленными метастазами. Возможно, ответом на эти вопросы станет прецизионная стратификация пациентов в самой группе высокого риска рецидива с использованием дополнительных прогностических факторов и биомаркеров (в том числе и информация о МОБ и сведения о полноте и скорости ответа на лечение).

В ближайшем будущем возможен отказ от высокотоксичных режимов в пользу схем с меньшим профилем осложнений (например, (1) мелфалан и (2) карбоплатин + этопозид + тиотепа; (1) треосульфат + мелфалан и (2) тиотепа + циклофосфамид) при условии персонализированного подхода к индукции и постконсолидации на основании комплексного геномного профилирования злокачественной опухоли.

Заключение

К сожалению, ряд ограничений нашего исследования (небольшое число пациентов, ретроспективный характер) не позволяют делать однозначные выводы с позиции доказательной медицины, но представленные клинические примеры дают возможность судить о толерантности тандемного режима кондиционирования у больных НБ группы высокого риска рецидива. Отдаленные результаты и токсичность могут быть проверены на проспективном клиническом исследовании с более широким охватом исследуемой популяции детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cheung N.K., Dyer M.A. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(6):397–411. doi: 10.1038/nrc3526.
- Brodeur G.M. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(3):203–16. doi: 10.1038/nrc1014.
- Shusterman S., George R.E. Neuroblastoma in oncology of infancy and childhood. Orkin S.H., Fisher D.E., Look A.T. et al. (eds.). Saunders, 2009. Pp. 509–40. doi: 10.1016/B978-1-4160-3431-5.00014-5.
- Эффективность экономики России: Федеральная служба государственной статистики. [Электронный ресурс]: https://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/efficiency/#. [Efficiency of the Russian economy: Federal State Statistics Service. [Electronic resource]: https://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/efficiency/#. (In Russ.)].
- Monclair T., Brodeur G.M., Ambros P.F., Brisse H.J., Cecchetto G., Holmes K., Kaneko M., London W.B., Matthay K.K., Nuchtern J.D., von Schweinitz D., Simon T., Cohn S.L., Pearson A.D.J. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*. 2009;27:298–303. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6876.
- Cohn S.L., Pearson A.D., London W.B., Monclair T., Ambros P.F., Brodeur G.M., Faldut A., Hero B., Iehara T., Machin D., Mosseri V., Simon T., Garaventa A., Castel V., Matthay K.K. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG task force report. *J Clin Oncol*. 2009;27:289–97. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6785.
- Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castelberry R.P., Bernardi B., Evans A.E., Favrot M., Hedberg F. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol*. 1993;11(8):1466–77. doi: 10.1200/JCO.1993.11.8.1466.
- Brodeur G.M., Seeger R.C., Barrett A., Berthold F., Castleberry R.P., D'Angio G., De Bernardi B., Evans A.E., Favrot M., Freeman A.I. International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 1988;6(12):1874–81. doi: 10.1200/JCO.1988.6.12.1874.
- NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma. Berthold F. (principal investigator) [Electronic resource]: https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/dlja_specialistov/protokoly_gpoh/zakrytye_protokoly_i_registry/nb2004/index_rus.html (appeal date 14.12.2021).
- Shimada H. The International Neuroblastoma Pathology Classification. *Pathologica*. 2003;95(5):240–1. PMID: 14988991.
- Berthold F., Hero B. Neuroblastoma: current drug therapy recommendations as part of the total treatment approach. *Drugs*. 2000;59(6):1261–77. doi: 10.2165/00003495-200059060-00006.
- Kletzel M., Katzenstein H.M., Haut P.R., Yu A.L., Morgan E., Reynolds M., Geissler G., Marymount M.H., Liu D., Kalapurakal J.A., Shore R.M., Bardo D.M., Schmoldt J., Rademaker A.W., Cohn S.L. Treatment of high-risk neuroblastoma with triple-tandem high-dose therapy and stem-cell rescue: results of the Chicago Pilot II Study. *J Clin Oncol*. 2002;20(9):2284–92. doi: 10.1200/JCO.2002.06.060.
- Philip T., Ladenstein R., Zucker J.M., Pinkerton R., Bouffet E., Louis D., Siegert W., Bernard J.L., Frappaz D., Coze C. Double megatherapy and autologous bone marrow transplantation for advanced neuroblastoma: The LMCE2 study. *Br J Cancer*. 1993;67:119–27. doi: 10.1038/bjc.1993.21.
- Ladenstein R., Philip T., Lasset O., Hartmann O., Garaventa A., Pinkerton R., Michon J., Pritchard J., Klingebiel T., Kremens B., Pearson A., Coze C., Paolucci P., Frappaz D., Gadner H., Chauvin F. Multivariate analysis of risk factors in stage 4 neuroblastoma patients over the age of one year treated with megatherapy and stem-cell transplantation: A report from the European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry. *J Clin Oncol*. 1998;16:953–65. doi: 10.1200/JCO.1998.16.3.953.
- Grupp S.A., Stern J.W., Bunin N., Nancarrow C., Ross A.A., Mogul M., Adams R., Grier H.E., Gorlin J.B., Shamberger R., Marcus K., Neuberg D., Weinstein H.J., Diller L. Tandem high-dose therapy in rapid sequence for children with high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2000;18:2567–75. doi: 10.1200/JCO.2000.18.13.2567.
- George R.E., Li S., Medeiros-Nancarrow C., Neuberg D., Marcus K., Shamberger R.C., Pulsipher M., Grupp S.A., Diller L. High-risk neuroblastoma treated with tandem autologous peripheral-blood stem cell-supported transplantation: Long-term survival update. *J Clin Oncol*. 2006;24:2891–6. doi: 10.1200/JCO.2006.05.6986.
- Qayed M., Chiang K.Y., Ricketts R., Alazraki A., Tahvildari A., Haight A., George B., Esiasvili N., Katzenstein H.M. Tandem stem cell rescue as consolidation therapy for high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58:448–52. doi: 10.1002/pbc.23155.
- Saaren-Pihkala U.M., Hovi L., Koivusalo A., Jahnukainen K., Karikoski R., Sariola H., Wikstrom S. Thiopeta and Melphalan Based Single, Tandem, and Triple High Dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation for High Risk Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(7):1190–7. doi: 10.1002/pbc.24173.
- Sung K.W., Son M.H., Lee S.H., Yoo K.H., Koo H.H., Kim J.Y., Cho E.J., Lee S.K., Choi Y.S., Lim D.H., Kim J.-S., Kim D.W. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with high-risk neuroblastoma: results of SMC NB-2004 study. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:68–73. doi: 10.1038/bmt.2012.86.
- Lee J.W., Lee S., Cho H.W., Ma Y., Yoo K.H., Sung K.W., Hong Koo H.H., Cho E.J., Lee S.-K., Lim D.H. Incorporation of high-dose ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine treatment into tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma: results of the SMC NB-2009 study *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):108. doi: 10.1186/s13045-017-0477-0.
- Park J.R., Kreissman S.G., London W.B., Naranjo A., Cohn S.L., Hogarty M.D., Tenney S.C., Haas-Kogan D., Shaw P.J., Kravets J.M., Roberts S.S., Geiger J.D., Doski J.J., Voss S.D., Maris J.M., Grupp S.A., Diller L. Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs Single Transplant on Event-Free Survival in Patients With High-Risk Neuroblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(8):746–55. doi: 10.1001/jama.2019.11642.

Статья поступила в редакцию: 20.12.2021. Принята в печать: 06.02.2023.

Article was received by the editorial staff: 20.12.2021. Accepted for publication: 06.02.2023.

Эффективность и безопасность применения прямых пероральных антикоагулянтов у детей в реальной клинической практике

Т.Ю. Яфошкина^{1,2}, Ю.А. Шифрин¹, Д.В. Федорова¹, Д.Б. Флоринский^{1,2}, Д.А. Евстратов¹, П.А. Жарков¹

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

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

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

Введение. В дополнение к стандартному подходу в последнее десятилетие были широко изучены для применения у пациентов детского возраста прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК). Несмотря на многообещающие результаты клинических испытаний, дальнейшие исследования, направленные на оценку эффективности и безопасности этих препаратов у детей и подростков, по-прежнему необходимы.

Цель исследования — оценить безопасность и эффективность применения ПОАК у детей.

Материалы и методы. Исследование носило ретроспективный моноцентровой характер. Были проанализированы истории болезни стационарных и амбулаторных пациентов в возрасте от 0 до 17 лет, получавших терапию апиксабаном, ривароксабаном или дабигатраном. Критериями исключения были артериальный тромбоз, терапия ПОАК менее 14 дней, комбинированная антикоагулянтная терапия и невозможность последующего наблюдения. Оценивалась частота ретромбозов и кровотечений.

Результаты. За период с 2013 по 2022 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева наблюдались 67 пациентов, получавших ПОАК. Больные были разделены на 2 группы: 1-я — 6 пациентов, получавших первичную профилактическую антикоагулянтную терапию, и 2-я — 61 больной, получавшие ПОАК в качестве вторичной антитромботической профилактики после перенесенного тромбоза глубоких вен. Медиана времени наблюдения составила 46 (25–365) дней в 1-й группе и 4 мес (2 нед — 36 мес) во 2-й группе. В 1-й группе не было ни одного эпизода венозной тромбоэмболии (ВТЭ), было зарегистрировано 1 (16,7 %) незначительное кровотечение; во 2-й группе — 1 (2 %) крупное и 4 (6 %) незначительных кровотечения. У 4 (6 %) пациентов во 2-й группе были рецидивы ВТЭ.

Выводы. Большинство пациентов в этом исследовании получали ривароксабан (79 %). Мы обнаружили умеренно повышенную частоту рецидивов ВТЭ, которые могли быть результатом длительного периода наблюдения, и сопоставимую частоту кровотечений, все они были связаны с терапией ривароксабаном. В дальнейшем особо интересными, на наш взгляд, являются проспективные исследования ПОАК в качестве первичной антитромботической профилактики, а также вторичной профилактики в группах наиболее высокого риска и результаты анализа их применения в реальной клинической практике.

Ключевые слова: прямые пероральные антикоагулянты у детей, терапия тромбозов, тромбозы у детей, антикоагулянты, новые пероральные антикоагулянты

Для цитирования: Яфошкина Т.Ю., Шифрин Ю.А., Федорова Д.В., Флоринский Д.Б., Евстратов Д.А., Жарков П.А. Эффективность и безопасность применения прямых пероральных антикоагулянтов у детей в реальной клинической практике. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(1):33–40.

Информация об авторах

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

Ю.А. Шифрин: врач-клинический фармаколог НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: doc.shifrin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0053-0146>

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

Д.Б. Флоринский: аспирант, врач-гематолог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, врач-гематолог отделения детской гематологии Одинцовской областной больницы, e-mail: mitia94@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4555-9337>

Д.А. Евстратов: врач-детский онколог отделения онкогематологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Evstratov.d.a@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2801-7421>

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

Вклад авторов

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

Ю.А. Шифрин: сбор клинических данных, обзор публикаций по теме статьи

Д.В. Федорова, Д.Б. Флоринский, Д.А. Евстратов: сбор клинических данных

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

Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in children in real clinical practice

T.Yu. Yafoshkina^{1,2}, Yu.A. Shifrin¹, D.V. Fedorova¹, D.B. Florinskiy^{1,2}, D.A. Evstratov¹, P.A. Zharkov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; ²Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ³Odintsovo Regional Hospital; 6 Lyuby Novoselovoy Blvd., Odintsovo, 143003, Russia

Introduction. As well as standard anticoagulants, direct oral anticoagulants (DOAC) have been approved for treatment of thromboembolism in children, recently. Several clinical trials provide promising data on efficacy and safety of DOAC in children and young adults. But further studies aimed at evaluating the efficacy and safety of these drugs in children and adolescents are still needed.

The aim of the study is to evaluate the safety and effectiveness of the use DOACs in children.

Materials and methods. We have retrospectively analyzed the medical records of patients (0–17 years) of from 2013 to 2022 at our tertiary care Centre and selected patients, who were treated with apixaban, rivaroxaban or dabigatran for more than 14 days. Patients with arterial thrombosis, children, who were treated with combined anticoagulant therapy and those who were unable for follow-up were excluded. We assessed the rates of bleeding and recurrent venous thromboembolism (VTE).

Results. There were 67 patients, who were treated with DOAC in our center. Patients were divided into 2 groups: those, who received prophylactic anticoagulation (group 1 – 6 patients), and patients, who received DOAC therapy after venous thromboembolism (group 2 – 61 patients). The median follow-up time was 46 (25–365) days in the group 1, and 4 months (2 weeks – 36 month) in the group 2. There were no VTE episodes and 1 minor bleeding in group 1, while 1 (2 %) major, 4 (6 %) minor bleeding episodes in group 2. There were 4 (6 %) patients with recurrent VTE in group 2.

Conclusion. The majority of patients in this study received rivaroxaban (79 %). We found a moderately increased recurrence rate of VTE, which could be the result of a long follow-up period, and a comparable rate of bleeding, all of which were associated with rivaroxaban therapy. In the future, of particular interest, in our opinion, are prospective studies of DOACs as primary antithrombotic prophylaxis, as well as secondary prophylaxis in the highest-risk groups, and the results of an analysis of their use in real clinical practice.

Key words: direct oral anticoagulants in children, thrombosis therapy, thrombosis in children, anticoagulants, new oral anticoagulants

For citation: Yafoshkina T.Yu., Shifrin Yu.A., Fedorova D.V., Florinskiy D.B., Evstratov D.A., Zharkov P.A. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in children in real clinical practice. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(1):33–40.

Information about the authors

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

Yu.A. Shifrin: Clinical Pharmacologist at the Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: doc.shifrin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0053-0146>

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

D.B. Florinskiy: Postgraduate Student, Hematologist of Outpatient Consultative Unit at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Hematologist Department of Pediatric Hematology at Odintsovo Regional Hospital, e-mail: mitia94@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4555-9337>

D.A. Evstratov: Pediatric Oncologist, Department of Oncohematology at the Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Evstratov.d.a@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2801-7421>

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

Authors' contributions

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

Yu. A. Shifrin: collection of clinical data, review of publications on the topic of the article

D.V. Fedorova, D.B. Florinskiy, D.A. Evstratov: collection of clinical data

P.A. Zharkov: analysis of scientific material, scientific edition of the article

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

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

Введение

Частота тромботических событий у детей относительно низка в общей популяции, но она увеличивается у госпитализированных детей [1]. Классическим подходом в лечении венозных тромбозов (ВТ) у педиатрических пациентов является терапия нефракционированным (НФГ) или низкомолекулярным (НМГ) гепарином с последующим переходом на пероральную терапию антагонистами витамина К (АВК) при необходимости [2]. В дополнение к стандартному

подходу в последнее десятилетие были широко изучены прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) для применения у пациентов детского возраста [3, 4]. Многообещающие результаты клинических исследований позволяют рассматривать ПОАК как новую терапевтическую опцию для лечения ВТ у детей. Мы предполагаем, что данные из реальной клинической практики помогут дополнить результаты рандомизированных клинических испытаний и необходимы для улучшения терапевтических подходов.

Цель исследования — оценить безопасность и эффективность применения ПОАК у детей.

Материалы и методы

Исследование носило ретроспективный моно-центральный характер. Среди обратившихся в консультативное отделение и/или получавших стационарное лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (Центр) были отобраны пациенты, соответствующие следующим критериям: возраст 0–17 лет, факт назначения терапии/профилактики препаратом из группы ПОАК (апиксабан, ривароксабан и дабигатран). Критерии исключения: артериальный тромбоз, в том числе острое нарушение мозгового кровообращения; невозможность наблюдения за пациентом в динамике, отсутствие объективно подтвержденного факта или исхода тромбоза; длительность применения ПОАК менее 14 дней; совместное применение ПОАК с антиагрегантами и/или антикоагулянтами.

Для каждого пациента оценивались следующие клинические характеристики:

- возраст на момент назначения препарата;
- показания к назначению препарата (первичная/вторичная антитромботическая профилактика);
- препарат, разовая доза и режим применения;
- длительность терапии;
- в случае применения ПОАК в качестве вторичной антитромботической профилактики: локализация тромбоза глубоких вен (ТГВ), клиническая картина тромбоза (симптоматический или асимптоматический).

В ходе анализа конечными точками являлись:

- случаи кровотечений во время терапии. Наличие больших клинически значимых кровотечений [5];
- в случае применения ПОАК в качестве первичной антитромботической профилактики:
 - объективно подтвержденный эпизод ТГВ на фоне проводимой профилактики;
- в случае применения ПОАК в качестве вторичной антитромботической профилактики — исход тромбоза:
 - наличие реканализации (уменьшение размеров тромба на 5 мм и более или полный лизис тромботических масс);
 - рецидив ТГВ (возникновение нового тромба в прежней или в другой локализации);
 - прогрессия размеров тромба (увеличение размеров тромба более чем на 5 мм).

При оценке исходов регистрировалось время относительно начала приема препарата и объективные характеристики исхода. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом Центра.

Результаты

За период с 2013 по 2022 г. в Центре наблюдались 67 пациентов, получавших ПОАК. Они были разделены на 2 группы: 1-я — пациенты, получавшие первичную профилактическую антикоагулянтную тера-

пию, и 2-я — больные, получавшие ПОАК в качестве вторичной антитромботической профилактики после перенесенного ТГВ.

В 1-й группе было 6 детей. Из них 4 мальчика и 2 девочки. Медиана возраста пациентов в данной группе — 13 (3–17) лет.

Показания для назначения профилактической терапии были довольно разнообразными.

Пациент С., 3 года, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), получал профилактическую антикоагулянтную терапию во время индукции ремиссии в рамках клинического исследования (апиксабан в сравнении с группой без антикоагулянтов в качестве профилактики ВТ при ОЛЛ в индукции ремиссии с применением аспаргиназы) — апиксабан, 1 мг 2 раза/сут.

Пациент Б., 15 лет, первичный иммунодефицит (ПИД), получал антикоагулянтную терапию во время рецидива болезни Крона — ривароксабан, 5 мг/сут.

Пациентка Г., 17 лет, ПИД, получала антикоагулянтную терапию во время эпизода новой коронавирусной инфекции — апиксабан, 5 мг/сут.

Пациентка П., 6 лет, получала терапию в связи с наличием тромбофилии, сочетанный дефицит естественных антикоагулянтов на фоне синдрома Жакена (вторичный дефицит протеина С и антитромбина III) — ривароксабан, 5 мг 2 раза/сут.

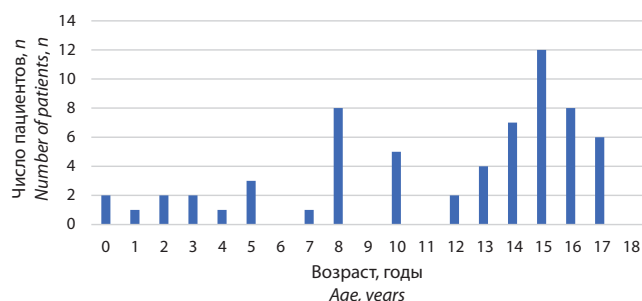
Пациент С., 11 лет, гепатобластома, получал терапию после перенесенного оперативного вмешательства (трансплантация печени) — ривароксабан, 7,5 мг/сут.

Пациент К., 17 лет, альвеолярная рабдомиосаркома, получал терапию в рамках сопроводительной терапии (исследование носило ретроспективный характер, более точных указаний на причину назначения антикоагулянтной терапии в истории болезни не обнаружено) — ривароксабан, 10 мг/сут.

Большинство пациентов в данной группе получали ривароксабан — 4 ребенка и 2 больных получали апиксабан. Медиана длительности терапии — 46 (25–365) дней.

В данной группе не зарегистрировано случаев возникновения тромбоза на фоне проводимой профилактической терапии. Также не зарегистрировано больших клинически значимых кровотечений. У пациентки П., 6 лет, которая получала ривароксабан, через 6 мес после инициации терапии отмечалось появление кожно-слизистых кровотечений (экхимозы на туловище и конечностях, повышенная кровоточивость десен). Учитывая время появления, симптомы повышенной кровоточивости могли быть связаны как с течением основного заболевания (дефицит факторов свертывания на фоне синдрома Жакена), так и с приемом антикоагулянтной терапии. Симптомы купировались после снижения дозы ривароксабана.

Во 2-й группе был 61 пациент, среди них 30 мальчиков и 31 девочка. Подростками в возрасте 13–17 лет был 61 % ($n = 37$) больных (рисунок).



Возраст пациентов на момент тромбоза

Age of the patients at the time of thrombosis

В данной группе чаще встречались ТГВ нижней конечности. Вторая по численности группа — тромбозы верхней или нижней полой вены (табл. 1).

Таблица 1. Локализация тромбов

Table 1. Localization of thrombosis

Локализация Localisation	Число пациентов и доля общего их числа после пе- ренесенного ТГВ (n = 61) Number of patients and proportion of their total number after DVT (n = 61)
Нижняя конечность* Lower extremity*	27 (44 %)
Из них ЦВК-ассоциированные Among them CVC-associated	3 (5 %)
Верхняя конечность* Upper extremity*	7 (11 %)
Из них ЦВК-ассоциированные Among them CVC-associated	2 (3 %)
Тромбоэмболия легочной артерии* Pulmonary embolism*	3 (5 %)
Полые вены (верхняя и нижняя), а также вены внутренних органов* Caval veins and veins of abdomen*	17 (28 %)
Из них ЦВК-ассоциированные Among them CVC-associated	14 (23 %)
Внутрисердечный* Intracardiac*	6 (10 %)
Из них ЦВК-ассоциированные Among them CVC-associated	6 (10 %)
Синусы головного мозга* Sinuses of the brain*	7 (11 %)

Примечание. * — пациенты в данной группе могут иметь сочетанный ВТ; ЦВК — центральный венозный катетер.

Note. * — patients in this group may have combined venous thrombosis; CVC — central venous catheter.

Большинство пациентов из 2-й группы перенесли симптоматический тромбоз — 41 (67 %) человек, 15 (25 %) — асимптоматический.

В данной группе 2 (3 %) больных получали апиксабан, 5 (8 %) — дабигатран, 49 (80 %) — ривароксабан и 5 (8 %) пациентов в ходе терапии получали как дабигатран, так и ривароксабан (не совместно). Медиана длительности терапии составила 4 (2 нед — 36 мес) мес.

На фоне терапии ПОАК отмечался 1 (2 %) случай большого клинически значимого кровотечения — пациентка с анемизирующим маточным кровотечением. Девушка страдала полименореями, требовавшими госпитализаций в стационар и назначения терапии гормональными препаратами (дюфастон),

комбинированными пероральными контрацептивами (КОК) — дезогестрел + этинилэстрадиол. Девушка получала терапию КОК 28 дней, затем через 5 дней после прекращения приема диагностирован симптоматический илеофemorальный тромбоз слева. В остром периоде получала терапию НФГ с переходом на дабигатран (150 мг/сут в течение 4 мес), затем переведена на ривароксабан (20 мг/сут). Через 2 нед после старта терапии ривароксабаном произошло анемизирующее (снижение концентрации гемоглобина до 65 г/л) маточное кровотечение. После данного эпизода пациентка переведена на НМГ (надропарин 100 МЕ/кг 2 раза/сут подкожно), кровотечения не повторялись. Таким образом, наиболее вероятно, что эпизод кровотечения был ассоциирован с приемом ривароксабана.

У 4 (7 %) пациентов отмечались небольшие кровотечения: у 2 (оба получали ривароксабан: пациентка Е., 15 лет, 10 мг 2 раза/сут; пациент Б., 14 лет, 20 мг 1 раз/сут) — единичные эпизоды необильных носовых кровотечений и 2 пациентки с полименореей, наиболее вероятно, на фоне приема ривароксабана (пациентка Г., 16 лет, получала препарат в режиме 15 мг 2 раза/сут, затем 20 мг 1 раз/сут; пациентка К., 15 лет, 20 мг 1 раз/сут). У больных с носовыми кровотечениями симптомы кровоточивости были выражены минимально — модификация терапии не проводилась. У пациентки Г., 16 лет, отмечалось появление обильных менструальных выделений после инициации терапии ривароксабаном в дозировке 20 мг 1 раз/сут, на фоне уменьшения дозы ривароксабана до 15 мг 1 раз/сут отмечалась нормализация выделений.

У пациентки К. полименореи отмечались и до назначения терапии ривароксабаном, однако после инициации терапии отмечалось усиление выделений.

Исходы тромбозов

У 11 (18 %) пациентов из 2-й группы произошел рецидив ТГВ, из них у 7 (11 %) — до момента назначения терапии ПОАК, в связи с чем они были исключены из анализа эффективности терапии. Данные о больных, у которых был зарегистрирован повторный эпизод ТГВ на фоне приема ПОАК, представлены в табл. 2.

В данной группе 1 человек (пациентка Б., 16 лет) получал комбинированную терапию — дабигатран с переходом на ривароксабан (причина смены препарата не связана с наличием рецидива) и 3 пациента получали ривароксабан.

У 2 больных (пациентка Г., 8 лет и пациент Н., 15 лет) рецидивы были связаны с такими состояниями, как наличие ЦВК, онкологическая патология, длительный перелет.

У 2 больных (пациентка Б., 16 лет и пациентка К., 16 лет) случались рецидивирующие идиопатические тромботические события, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, ни у одного из подростков данных за тромбофилию не получено.

Таблица 2. Характеристики пациентов с рецидивами ТГВ
Table 2. Characteristics of patients with DVT recurrence

Показатель Parameter	Пациентка Б., 16 лет Patient B., 16 years	Пациентка К., 16 лет Patient K., 16 years	Пациентка Г., 8 лет Patient G., 8 years	Пациент Н., 15 лет Patient N., 15 years
Локализация/ характеристики тромбоза Localization/ characteristics of thrombosis	1. Первичный: тромбоз наружной подвздошной и общей бедренной вен слева. Симптоматический The first episode: thrombosis of left external iliac and left common femoral vein. Symptomatic 2. Первый и второй рецидивы: нарастание размеров тромба. Симптоматический First and second relapses: increasing the size of thrombus. Symptomatic	1. Первичный: тромбоз правой подвздошной, подмышечной, брахице- фальной вен. Симптоматический The first episode: thrombosis of right subclavian, axillary and brachiocephalic veins. Symptomatic 2. Рецидив: нарастание размеров тромба. Симптоматический Increasing the size of thrombus. Symptomatic	1. Первичный: тромбоз левой общей и по- верхностной бедренных вен, неокклюзивный тромбоз левой наружной подвздошной вены. Симптоматический The first episode: thrombosis of left common and superficial femoral vein, and of left external iliac vein. Symptomatic 2. Рецидив: тромбоз правой подвздошной вены. Асимптоматический Recurrence: thrombosis of right subclavian vein. Asymptomatic	1. Тромбоз подвздошной, общей бедренной и подколенной вен справа. Симптоматический Thrombosis of right iliac, common and superficial femoral vein, and of right popliteal vein. Symptomatic 2. Илеофemorальный тромбоз слева. Симптоматический Thrombosis of left iliac and femoral veins. Symptomatic
Время рецидива Time of recurrence	1. Через 2,5 года от первого тромбоза 2. Через 8 месяцев от 1-го рецидива 8 months after the second episode	Через 1,5 мес от первичного тромбоза 1,5 months after the first episode	Через 6 мес от первичного тромбоза 6 months after the first episode	Через год от первичного тромбоза One year after the first episode
Провоцирую- щие факторы возникновения рецидива ТГВ Risk factors of recurrence	Нет No	Нет No	В обоих случаях: In both cases: - ЦВК/СVC - онкологическое заболевание/oncology	1. Идиопатический Unprovoked 2. Длительный перелет (более 6 ч) Long flight (more, than 6 hours)
Терапия Treatment	Первичный тромбоз: дабигатран (2 мес по 110 мг 2 раза/сут) – ривароксабан (2 года по 20 мг/сут) – перерыв 5 мес – 1-й рецидив – возобновлен ривароксабан, самостоятельно редуцирована доза до 10 мг/сут – через 8 мес еще 1 рецидив – продолжен ривароксабан, увеличена доза до 20 мг/сут (неопределенно долго) The first episode: dabigatran (2 month, 110 mg 2 times/day) – rivaroxaban (2 years, 20 mg per day) – 5-month break – the second episode – rivaroxaban, but the patient reduced dose herself to 10 mg/day – 8 month the third episode – rivaroxaban 20 mg/day (chronic anticoagulation)	Первичный тромбоз: НФГ-НМГ – ри- вароксабан (1,5 мес по 15 мг 2 раза/сут, затем 20 мг 1 раз/сут) – рецидив – НМГ (5 мес) – варфарин (1,5 года, МНО 1,9–3,0) The first episode: UFH-LMWH – rivaroxaban (1,5 month 15 mg 2 times/day, then 20 mg 1 time/day) – the second episode – LMWH (5 month) – warfarin (1,5 years, INR 1,9–3,0)	Первичный тромбоз: НМГ (6 мес по 100 МЕ/кг 2 раза/сут) – ривароксабан (3 нед по 5 мг/сут) – новый тромбоз – НМГ (3 мес по 100 МЕ/кг 2 раза/сут) – полная реканализация верхней полой вены и вен нижних конечностей, за исключением поверхностных вен The first episode: LMWH (6 month 100 UE/kg 2 times/day) – rivaroxaban (3 weeks) – the second episode – LMWH (3 month 100 UE/kg 2 times/day) – complete recanalization of the superior vena cava and veins of the lower extremities, with the exception of superficial veins	Первичный тромбоз: НМГ/даби- гатран (год) – рецидив – НМГ (3 мес по 90 МЕ/кг 2 раза/сут), за- тем дабигатран (150 мг 2 раза/сут) – ривароксабан (более года по 20 мг/сут) The first episode: LMWH/dabigatran (a year) – the second episode – LMWH (3 month 90 UE/kg 2 times/ day) – dabigatran (150 mg 2 times/ day) – rivaroxaban (more, than a year 20 mg/day)
Тромбофилия* Thrombophilia*	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No
Дальнейшее наблюдение Follow-up	После 2-го рецидива длительность наблюдения составила 2 года – без рецидива/ нарастания. Среднетяжелый ПТС** After the third episode the time of follow-up 2 years – without recurrence/increase. Moderate PTS**	После 2-го рецидива длительность на- блюдения составила 1,5 года (МНО в терапевтическом интервале более 70 % времени, со слов пациентки) – без рецидива/нарастания. Минимальные признаки ПТС** After the second episode the time of follow-up 1,5 years (INR in the therapeutic range more than 70 % of time) – without recurrence/ increase. Minimal sings of PTS**	Длительность наблюдения после рецидива составила 3 мес – без рецидива/нарастания. ПТС** нет After the second episode the time of follow-up 3 month – without recurrence/increase. No PTS**	В течение 2 лет от момента реци- дива – без рецидива/нарастания. Среднетяжелый ПТС** After the second episode the time of follow-up 2 years – without recurrence/increase. Moderate PTS**

Примечание. * – тромбофилия, определение активности естественных антикоагулянтов (протромбин С, протромбин III), наличие генетических полиморфизмов FV Leiden и FIIIG20210A, уровень
гомоцистеина и ЛП(а), определение маркеров антифосфолипидного синдрома (АТ к бета-2-гликопротеину, АТ к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); **ПТС – посттромботический синдром.
Оценка проводилась согласно модифицированной шкале Villalta [17] и/или шкале Манко-Джонсон [18] и/или CAPTsure [19].

Note. * – thrombophilia testing: protein С, protein III, FV Leiden and FIIIG20210A, level of homocysteine and Lp(a), APS; ** PTS – post-thrombotic syndrome. PTS was evaluated with standardized scales:
modified Villalta scale [17], Manco-Jonson instrument [18], CAPTsure scale [19].

Обсуждение

Нами были представлены данные ретроспективно-го анализа эффективности и безопасности применения ПОАК у детей в возрасте до 18 лет. Большинство пациентов были подростками, что не характеризует эпидемиологию ТГВ, а является следствием более частого назначения ПОАК детям более старшего возраста и отражает регистрационные особенности препаратов данной группы на территории нашей страны [6]. Подавляющее большинство пациентов (91 %), которым назначались данные препараты, получали их в целях вторичной антитромботической профилактики. Однако у 6 детей применяли ПОАК в целях первичной профилактики тромбозов, что подчеркивает постепенное расширение показаний к первичной антитромботической профилактике в реальной клинической практике. К сожалению, учитывая малое число пациентов, сделать выводы об эффективности и безопасности ПОАК в данной группе не представляется возможным.

Применение препаратов из группы ПОАК у детей основано в настоящее время на данных нескольких крупных клинических исследований [7, 8].

В исследовании EINSTEIN Junior [8], которое было посвящено сравнению терапии ривароксабаном после перенесенного ТГВ со стандартной антикоагулянтной терапией, была показана довольно низкая частота кровотечений — большое кровотечение произошло у 3 % пациентов, получавших ривароксабан, и у 2 % детей, получавших стандартную антикоагулянтную терапию (95 % доверительный интервал 0,51–6,27). В ходе текущего исследования большое кровотечение зарегистрировано в 2 % случаев, что сопоставимо с данными ранее проведенного анализа.

Единственный эпизод большого кровотечения в данном исследовании — маточное кровотечение. Также во 2-й группе были 2 пациентки с полименореей, наиболее вероятно, связанной с приемом ривароксабана. В ранее проведенных исследованиях с участием взрослых пациентов [4, 9] полименорея и аномальные маточные кровотечения достоверно чаще возникали у больных, получавших ривароксабан, по сравнению с пациентками, получавшими АВК. Например, в исследовании А.Н. Bryk et al. [9] получены следующие результаты: 41 % в группе больных, принимавших ривароксабан, против 18 % в группе, получавших АВК, $p = 0,009$. По данным исследования N. De Crem et al. [4], по сравнению с АВК ривароксабан ассоциируется с длительными менструальными кровотечениями: 27 % в группе, получавшей ривароксабан, против 8,3 % в группе, принимавшей АВК, $p = 0,017$; также 25 % пациенток в группе, получавшей ривароксабан, нуждались в медицинских или хирургических вмешательствах в связи с возникновением полименореи и маточных кровотечений, что почти вдвое больше, чем в группе больных, принимавших АВК, $p = 0,032$. Стоит принять во внимание, что риск тяжелых маточных кровотечений также выше при применении ривароксабана, чем при использовании дабигатрана/апиксабана [10].

В настоящем исследовании полименорея на фоне приема ривароксабана встречалась у 10 % ($n = 3$) пациенток, среди девушек получавших терапию ривароксабаном ($n = 31$), причем только 58 % ($n = 18$) из них были старше 12 лет. Учитывая представленные выше данные по взрослым пациенткам, мы предполагаем, что при назначении ривароксабана девушкам с дисили полименореей, необходим тщательный клинико-лабораторный мониторинг и/или рассмотрение других вариантов терапии.

Кроме того, в исследуемой когорте пациентов не было зарегистрировано ни одного случая кровотечений, ассоциированных с приемом апиксабана и дабигатрана. Необходимо учитывать, что большая часть всех детей, включенных в исследование, получала именно ривароксабан (79 %), что, по нашему мнению, могло потенциально оказать «эффект малой выборки».

В исследовании EINSTEIN Junior [8] у 1 % пациентов в группе, принимавших ривароксабан, и у 3 % больных, получавших стандартную антикоагулянтную терапию, зарегистрированы рецидивы тромбоза (95 % доверительный интервал 0,11–1,41). В текущем исследовании частота рецидивов у пациентов, получавших ривароксабан, составила 6 %.

По данным ранее проведенных исследований [3, 11], сообщаемая частота рецидивов ТГВ у детей колеблется от 1 до 26 %. Возможно, такая низкая частота рецидивов ТГВ в исследовании EINSTEIN Junior связана с относительно небольшой длительностью наблюдения за больными — около 3 мес. Наши данные показывают, что среди пациентов с ТГВ рецидив в первые 3 мес от момента тромбоза был выявлен у 5 (8 %), это примерно треть от всех больных с рецидивом/нарастанием тромбоза. При рассмотрении пациентов с рецидивом/нарастанием тромбоза на фоне приема ривароксабана медиана времени возникновения данного исхода составила 9 мес. Три из 4 тромбозов на фоне терапии ривароксабаном были выявлены более чем через 3 мес от первичного эпизода. Данный факт подчеркивает необходимость проведения более крупных сравнительных исследований эффективности ПОАК у пациентов с множественными факторами риска, нуждающихся в длительных курсах антитромботической профилактики.

В сравнительном исследовании DIVERSITY [7], посвященном оценке эффективности и безопасности применения дабигатрана у пациентов после ТГВ, частота больших кровотечений составила 2 % в группе, получавшей дабигатран. Частота рецидивов ТГВ в группе дабигатрана и в группе стандартной антикоагулянтной терапии составила 4 % и 8 % соответственно, однако данные различия не являлись статистически значимыми.

В другом проспективном исследовании, посвященном дабигатрану [12], приняли участие 203 ребенка с ВТ. На момент начала исследования они завершили 3-месячную антикоагулянтную терапию (либо стандартным антикоагулянтом, либо дабигатраном), однако в связи тем, что продолжалось воздействие

факторов риска тромбоза, требовалось продолжение антикоагулянтной терапии. Все пациенты получали дабигатран сроком до 12 мес. При средней продолжительности лечения 36 нед у 2 (1 %) пациентов развился рецидив венозной тромбоэмболии (ВТЭ), у 2 (1 %) — ПТС и у 3 (1,5 %) наблюдались большие кровотечения.

В настоящем исследовании данный препарат получали 5 (8 %) пациентов и 5 (8 %) принимали его в составе комбинированной терапии с ривароксабаном (не совместно). Основной схемой назначения дабигатрана был прием по 150 мг 2 раза/сут, лишь у 1 пациентки применялась схема 110 мг 2 раза/сут, по 5 больным нет данных о дозе и режиме терапии. Кровотечений, тромбозов и рецидивов ТГВ во время приема дабигатрана зарегистрировано не было.

В настоящее время апиксабан официально не зарегистрирован для применения у детей на территории Российской Федерации, однако уже проведено несколько исследований среди пациентов в возрасте до 18 лет, продемонстрировавших безопасность применения апиксабана у педиатрических пациентов. Например, A. Pinchinat et al. [13] в своей работе описывают применение апиксабана в качестве вторичной анти-тромботической профилактики у детей с весом более 30 кг, средний возраст которых 16 лет, после перенесенного ТГВ. Пациентов наблюдали в течение 30 дней. Не было зарегистрировано ни одного случая кровотечения или увеличения размеров тромба или ретромбоза. Также не было отмечено существенных изменений концентрации креатинина или нарушений функции печени на протяжении всего курса приема апиксабана.

Хотелось бы обратить внимание на исследование PREVAPIX-ALL [14]: безопасность и эффективность апиксабана для первичной тромбопрофилактики в сравнении с контрольной группой (стандартная терапия) при впервые выявленном ОЛЛ/лимфоме у детей. ВТЭ произошла у 12,1 % ($n = 31$) больных, получавших апиксабан, и у 17,6 % ($n = 45$) пациентов группы стандартной терапии (относительный риск — 0,69 (0,45–1,05)). Численно более высокая частота клинически значимых небольших кровотечений наблюдалась в группе апиксабана (11 случаев против 3). В первичном анализе не было показано, что апиксабан эффективен в качестве первичной профилактики ВТЭ во время индукции ремиссии.

В настоящем исследовании было 4 пациента (2 — в 1-й группе и 2 — во 2-й группе), получавших апи-

ксабан. Режим приема: 1-я группа, пациент С., 3 года, по 1 мг 2 раза/сут; пациентка Г., 17 лет, по 5 мг/сут; 2-я группа: пациент Ц., 14 лет, по 2,5 мг 2 раза/сут; пациентка К., 17 лет, по 5 мг 2 раза/сут). Эпизодов кровотечений и рецидивов тромбоза зарегистрировано не было.

К сожалению, учитывая небольшое число пациентов в нашем исследовании, получавших апиксабан или дабигатран, мы не можем сделать выводы об эффективности терапии данными препаратами.

В настоящее время продолжается исследование по применению апиксабана в качестве вторичной антикоагулянтной профилактики у детей после перенесенного ТГВ в сравнении со стандартной антикоагулянтной терапией [15].

Также хотелось бы подробнее остановиться на пациентах с рецидивами тромбозов, 3 из них — подростки с идиопатическим тромбозом. По данным литературы, частота рецидивов в данной группе особенно высока, а, по данным исследования U. Nowak-Göttl et al. [16], приближается к 21 %.

Суммируя вышесказанное, более высокая частота рецидивов (6 % по сравнению с 1–3 % в исследовании EINSTEIN junior), вероятнее всего, связана с особенностями выборки, ретроспективным характером исследования и длительностью наблюдения.

Выводы

В исследовании отмечалась более высокая частота повторных тромбозов у пациентов, получавших ривароксабан, по сравнению с результатами EINSTEIN Junior, что, наиболее вероятно, связано с более длительным катамнестическим периодом в нашем случае. Сделать выводы о частоте рецидивов и кровотечений у больных, получавших апиксабан и дабигатран, не представлялось возможным из-за небольшого числа пациентов в исследовании. Частота геморрагических эпизодов у детей, получавших ривароксабан, сопоставима с ранее проведенными исследованиями. Несмотря на перспективные результаты клинических исследований, мы считаем необходимым проведение дальнейших исследований, направленных на оценку эффективности и безопасности данных препаратов у детей и подростков. Особо интересными, на наш взгляд, являются проспективные исследования ПОАК в качестве первичной анти-тромботической профилактики, а также вторичной профилактики в группах наиболее высокого риска и результаты анализа их применения в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Raffini L., Huang Y.S., Witmer C., Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009;124(4):1001–8. doi: 10.1542/peds.2009-0768.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков. М., 2015. [Federal clinical guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of thrombosis in children and adolescents. M., 2015. (In Russ.).]
- [Электронный ресурс]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/venous-thrombosis-and-thromboembolism-vte-in-children-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis>. (Дата обращения: 14.09.2022).
- De Crem N., Peerlinck K., Vanassche T., Vanheule K., Debaveye B., Middeldorp S., Verhamme P., Peetermans M. Abnormal uterine bleeding in VTE patients treated with rivaroxaban compared to vitamin K antagonists. *Thromb Res*. 2015;136(4):749–53. doi: 10.1016/j.thromres.2015.07.030.
- Kaatz S., Ahmad D., Spyropoulos A.C., Schulman S.; Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015;13(11):2119–26. doi: 10.1111/jth.13140.
- [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=073cdf44-10f6-4fa4-ab24-a5727d8c90f5. (Дата обращения: 17.01.2023).
- Halton J., Brandão L.R., Luciani M., Bomgaars L., Chalmers E., Mitchell L.G., Nurmeev I., Sharathkumar A., Svirin P., Gorbatiykov K., Tartakovsky I., Simetzberger M., Huang F., Sun Z., Kreuzer J., Gropper S., Reilly P., Brueckmann M., Albisetti M.; DIVERSITY Trial Investigators. Dabigatran etexilate for the treatment of acute venous thromboembolism in children (DIVERSITY): a randomised, controlled, open-label, phase 2b/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(1):e22–33. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30368-9.
- Male C., Lensing A.W.A., Palumbo J.S., Kumar R., Nurmeev I., Hege K., Bonnet D., Connor P., Hooimeijer H.L., Torres M., Chan A.K.C., Kenet G., Holzhauser S., Santamaria A., Amedro P., Chalmers E., Simioni P., Bhat R.V., Yee D.L., Lvova O., Beyer-Westendorf J., Biss T.T., Martinelli I., Saracco P., Peters M., Kállay K., Gauger C.A., Massicotte M.P., Young G., Pap A.F., Majumder M., Smith W.T., Heubach J.F., Berkowitz S.D., Thelen K., Kubitz D., Crowther M., Prins M.H., Monagle P.; EINSTEIN-Jr Phase 3 Investigators. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7(1):e18–27. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30219-4.
- Bryk A.H., Piróg M., Plens K., Undas A. Heavy menstrual bleeding in women treated with rivaroxaban and vitamin K antagonists and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Vascu Pharmacol*. 2016;87:242–7. doi: 10.1016/j.vph.2016.11.003.
- Bannow B.S. Management of heavy menstrual bleeding on anticoagulation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):533–7. doi: 10.1182/hematology.2020000138.
- Limperger V., Torge A., Kiesau B., Langer F., Kenet G., Mesters R., Juhl D., Stoll M., Shneyder M., Kowalski D., Bajorat T., Rocke A., Kuta P., Lasarow L., Spengler D., Junker R., Nowak-Göttl U. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for recurrence in adolescents and young adults with a first provoked thromboembolism. *Blood Cells Mol Dis*. 2022;94:102651. doi: 10.1016/j.bcmd.2022.102651.
- Brandão L.R., Albisetti M., Halton J., Bomgaars L., Chalmers E., Mitchell L.G., Nurmeev I., Svirin P., Kuhn T., Zapletal O., Tartakovsky I., Simetzberger M., Huang F., Sun Z., Kreuzer J., Gropper S., Brueckmann M., Luciani M.; DIVERSITY Study Investigators. Safety of dabigatran etexilate for the secondary prevention of venous thromboembolism in children. *Blood*. 2020;135(7):491–504. doi: 10.1182/blood.2019000998.
- Pinchinat A., Otero N., Mahanti H., Morris E., Brudnicki A., Friedman D., Li S., Levendoglu-Tugal O., Cairo M.S.; A Pilot Study of an Oral Anticoagulant, Apixaban, in Secondary Prophylaxis of Venous Thromboembolism (VTE) in Children and Adolescents. *Blood*. 2019;134(Suppl. 1):2443. doi: 10.1182/blood-2019-130468.
- O'Brien S., Rodriguez V., Lew G., Newburger J., Schultz C., Orgel E., Derr K., Ranalli M., Esbenschade A., Hochberg J., Kang H., Dinikina Y., Crevar C., Donovan M., Dyme J., Favatella N., Mitchell L. PREVAPIX-ALL: Phase 3 Study of the Safety and Efficacy of Apixaban for Thromboprophylaxis versus Standard of Care in Newly Diagnosed Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoma (ALL/LL). [Электронный ресурс]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/prevapix-all-phase-3-study-of-the-safety-and-efficacy-of-apixaban-for-thromboprophylaxis-versus-standard-of-care-in-newly-diagnosed-pediatric-acute-lymphoblastic-leukemia-or-lymphoma-all-ll/>. Accessed January 23, 2023.
- McCrindle B.W., Michelson A.D., Van Bergen A.H., Horowitz E.S., Sandoval J.P., Justino H., Harris K.C., Jefferies J.L., Pina L.M., Peluso C., Nessel K., Lu W., Li J.S.; UNIVERSE Study Investigators. Thromboprophylaxis for children post-Fontan procedure: insights from the UNIVERSE study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(22):e021765. doi: 10.1161/JAHA.120.021765.
- Nowak-Göttl U., Junker R., Kreuz W., von Eckardstein A., Kosch A., Nohe N., Schobess R., Ehrenforth S.; Childhood Thrombophilia Study Group. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood*. 2001;97(4):858–62. doi: 10.1182/blood.v97.4.858.
- Goldenberg N.A., Pounder E., Knapp-Clevenger R., Manco-Johnson M.J. Validation of upper extremity post-thrombotic syndrome outcome measurement in children. *J. Pediatr*. 2010;157(5):852–5. doi: 10.1002/rth2.12251.
- Goldenberg N.A., Donadini M.P., Kahn S.R., Crowther M., Kenet G., Nowak-Göttl U., Manco-Johnson M.J. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. *Haematologica*. 2010;95(11):1952–9. doi: 10.3324/haematol.2010.026989.
- Avila M.L., Feldman B.M., Pullenayegum E., Lumia C., Montoya M.I., Vincelli J., Williams S., Brandão L.R. Post-thrombotic syndrome in children: Measurement properties of CAPTSure, a new diagnostic tool. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(4):652–7. doi: 10.1002/rth2.12251.

Статья поступила в редакцию: 06.02.2023. Принята в печать: 11.02.2023.

Article was received by the editorial staff: 06.02.2023. Accepted for publication: 11.02.2023.

Подходы к терапии мультисистемной формы ювенильной ксантогранулемы с поражением центральной нервной системы

М.В. Натрусова¹, Е.А. Бурцев², Н.В. Бронина², Д.С. Осипова³, Д.А. Евсеев³, Е.В. Селивёрстова², Г.О. Бронин², М.А. Масчан^{2,3}, Э.В. Кумирова²

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

²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;

³ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Глеб Олегович Бронин gleb-bronin@ya.ru

Актуальность. Ювенильная ксантогранулема (ЮКГ) является наиболее распространенной формой нелангерганскоклеточных гистиоцитозов. Кожные формы заболевания спонтанно регрессируют в течение нескольких лет, в то время как системные формы ЮКГ требуют проведения специфической терапии и могут представлять угрозу для жизни пациентов. Ввиду отсутствия единого подхода к лечению мультисистемных форм ЮКГ вопрос эффективной тактики терапии остается нерешенным. Наиболее часто используют схемы полихимиотерапии (ПХТ) для лечения гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ГКЛ). В связи с развитием представления о молекулярно-генетической характеристике ЮКГ, а именно ведущем значении мутаций MEK-ERK сигнального пути в патогенезе ЮКГ, все чаще для ее лечения рассматриваются таргетные препараты, а именно BRAF- и MEK-ингибиторы.

Клинические случаи. Нами представлены 2 случая мультисистемной формы ЮКГ с поражением центральной нервной системы (ЦНС). У первой пациентки с поражением ЦНС и кожи проводилась ПХТ, разработанная для лечения мультисистемного ГКЛ, с достижением ответа AD better (active disease better, активное заболевание с признаками улучшения). У второй пациентки с поражением головного мозга, легких, костей и надпочечника выполнялась комбинированная таргетная терапия BRAF- и MEK-ингибиторами (вемурафениб и кобиметиниб), что позволило достичь статуса NAD (non active disease, отсутствие признаков активности заболевания).

Заключение. Мультисистемная форма ЮКГ с поражением ЦНС — редкое онкологическое заболевание, терапия которого не разработана. В настоящее время в связи с развитием представлений о патогенезе заболевания и внедрением технологии молекулярно-генетического профилирования стало возможным получать ответ NAD при использовании таргетной терапии ЮКГ.

Ключевые слова: ювенильная ксантогранулема, нелангерганскоклеточный гистиоцитоз, таргетная терапия, BRAF-ингибитор, MEK-ингибитор, вемурафениб, кобиметиниб

Для цитирования: Натрусова М.В., Бурцев Е.А., Бронина Н.В., Осипова Д.С., Евсеев Д.А., Селивёрстова Е.В., Бронин Г.О., Масчан М.А., Кумирова Э.В. Подходы к терапии мультисистемной формы ювенильной ксантогранулемы с поражением центральной нервной системы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(1):41–8.

Информация об авторах

М.В. Натрусова: врач-ординатор по специальности «детская онкология» РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: maryvit14@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4244-7110>

Е.А. Бурцев: врач-гематолог отделения ТКМ и ГСК Морозовской ДГКБ, e-mail: burcev.evgeniy@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3623-6547>

Н.В. Бронина: врач-невролог отделения ТКМ и ГСК Морозовской ДГКБ, e-mail: Nata-dim@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2414-225X>

Д.С. Осипова: врач клинко-лабораторной диагностики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: d_ossipova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9968-9332>

Д.А. Евсеев: врач-аллерголог-иммунолог отделения детской гематологии/онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dmitryevseev1991@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8610-0624>

Е.В. Селивёрстова: к.м.н., врач-рентгенолог Морозовской ДГКБ, e-mail: eselivers@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-9528-3431>

Г.О. Бронин: к.м.н., доцент, заведующий отделением ТКМ и ГСК Морозовской ДГКБ, e-mail: gleb-bronin@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0694-3996>

М.А. Масчан: д.м.н., профессор, врач-гематолог отделения ТКМ и ГСК Морозовской ДГКБ, заместитель генерального директора — директор Института молекулярной и экспериментальной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: mmaschan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

Э.В. Кумирова: д.м.н., врач-детский онколог, заместитель главного врача по онкологии Морозовской ДГКБ, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

Вклад авторов

М.В. Натрусова: концепция и дизайн статьи, формирование статьи и ее написание, стратегия лечения

Е.А. Бурцев, Д.А. Евсеев: формирование статьи и ее написание, стратегия лечения

Н.В. Бронина: подготовка визуализации пациентов, формирование статьи и ее написание

Д.С. Осипова: проведение молекулярно-генетических исследований и интерпретация результатов

Е.В. Селивёрстова: проведение, интерпретация описания МРТ, МСКТ, подготовка коллекции иллюстративного материала с комментариями

Г.О. Бронин: концепция и дизайн статьи, научное и литературное редактирование статьи, стратегия лечения

М.А. Масчан, Э.В. Кумирова: научное и литературное редактирование статьи, стратегия лечения

Approaches to the treatment of a multisystem form of juvenile xanthogranuloma with central nervous system lesion

M.V. Natrusova¹, E.A. Burtsev², N.V. Bronina², D.S. Osipova¹, D.A. Evseev³, E.V. Seliverstova², G.O. Bronin², M.A. Maschan^{2,3}, E.V. Kumirova²

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

²Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia;

³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;

1 Samoy Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Relevance. Juvenile xanthogranuloma (JXG) is the most common form of non-Langerhans cell histiocytic disorder. Cutaneous forms of the disease spontaneously regress within a few years, while systemic forms of JXG require treatment and may pose a threat to the lives of patients. Due to the lack of unified approach to the treatment of multisystem forms of JXG, the question of effective therapy tactics remains unresolved. The most common approach is to use Langerhans cell histiocytosis (LCH) treatment regimens for JXG. With the understanding of the leading role of mutations in the MEK-ERK signaling pathway in the pathogenesis of JXG, targeted therapy, BRAF- and MEK-inhibitors, are increasingly being considered in the treatment of JXG.

Clinical cases. We present two cases of multisystem JXG with central nervous system (CNS) lesions. The first patient with CNS and skin lesions was treated with chemotherapy, developed for the treatment of multisystem LCH, which allowed us to obtain an effect "active disease better" (AD better). The second JXG patient with brain, lungs, bones, and adrenal gland lesions, combined targeted therapy with BRAF- and MEK-inhibitors, vemurafenib and cobimetinib, resulted in a "non active disease" (NAD) effect.

Conclusion. Multisystem form of JXG with CNS involvement is a rare oncological disease, the therapy of which has not been developed. With the introduction of molecular genetic profiling technology, it became possible to obtain NAD effect using targeted therapy.

Key words: juvenile xanthogranuloma, non-Langerhans cell histiocytosis, targeted therapy, BRAF-inhibitor, MEK-inhibitor, vemurafenib, cobimetinib

For citation: Natrusova M.V., Burtsev E.A., Bronina N.V., Osipova D.S., Evseev D.A., Seliverstova E.V., Bronin G.O., Maschan M.A., Kumirova E.V. Approaches to the treatment of a multisystem form of juvenile xanthogranuloma with central nervous system lesion. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(1):41–8.

Information about the authors

M.V. Natrusova: Resident Doctor specializing in "Pediatric Oncology" at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: maryvit14@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4244-7110>

E.A. Burtsev: Hematologist Department of HSCT at Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: burcev.evgeniy@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3623-6547>

N.V. Bronina: Neurologist Department of HSCT at Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: Nata-dim@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2414-225X>

D.S. Osipova: Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: d_ossipova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9968-9332>

D.A. Evseev: Allergist-Immunologist Department of Pediatric Hematology/Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dmitryevseev1991@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8610-0624>

E.V. Seliverstova: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist Department of Radiation Diagnostics at Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, eselivers@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-9528-3431>

G.O. Bronin: Cand. of Sci. (Med.), Docent, Head of Department of HSCT at Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: gleb-bronin@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0694-3996>

M.A. Maschan: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Hematologist Department of HSCT at Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, Deputy General Director — Director of the Institute of Molecular and Experimental Medicine at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: mmaschan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

E.V. Kumirova: Dr. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Deputy Chief Physician for Oncology at Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

Authors' contributions

M.V. Natrusova: the concept and design of the article, writing the text of the article, the treatment strategy

E.A. Burtsev, D.A. Evseev: writing the text of the article, treatment strategy

N.V. Bronina: preparation of visualization of patients, writing the text of the article

D.S. Osipova: conducting molecular genetics research and its interpretation

E.V. Seliverstova: conducting, interpreting the description of MRI, MSCT, preparing a collection of illustrative material with comments

G.O. Bronin: concept and design of the article, scientific and literary editing of the article, treatment strategy

M.A. Maschan, E.V. Kumirova: scientific and literary editing of the article, treatment strategy

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

Финансирование. Исследование было частично поддержано Российским научным фондом (РНФ) грант № 22-15-00450 (М.А. Масчан, Д.А. Евсеев, Е.В. Райкина, Д.С. Осипова). / **Funding.** The study was partially supported by the Russian Science Foundation (RSF) grant No. 22-15-00450 (M.A. Maschan, D.A. Evseev, E.V. Raykina, D.S. Osipova).

Ювенильная ксантогранулема (ЮКГ) является наиболее распространенной формой нелангерганско-клеточного гистиоцитоза (НЛКГ) [1]. В 75% случаев ЮКГ проявляется на первом году жизни, чаще у мальчиков, причем 15–20 % пациентов имеют врожденные формы [2, 3].

ЮКГ в большинстве случаев характеризуется кожными проявлениями, которые регрессируют в возрасте 3–6 лет [4]. Кожную форму ЮКГ, согласно современной классификации, относят к НЛКГ с поражением кожи и слизистых оболочек [5]. Однако в редких случаях ЮКГ может проявляться вовлечени-

ем глаз, печени, костей, а также центральной нервной системы (ЦНС) [5, 6]. Поражение ЦНС представляет опасность для жизни и требует быстрой диагностики и начала лечения.

Превалирующую роль в терапии внекожных проявлений занимает хирургическое лечение с дальнейшей химиотерапией. В некоторых случаях хирургическое лечение невозможно, в связи с чем встает вопрос об эффективной и безопасной терапии для пациентов с внекожными проявлениями при системной форме ЮКГ. Однако общепринятой схемы для ее лечения не существует. Наиболее часто, по данным литературы, для лечения ЮКГ используются схемы полихимиотерапии (ПХТ) гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ГКЛ) [7, 8].

По современным представлениям, ЮКГ является неопластическим заболеванием, связанным с развитием мутаций MEK-ERK-сигнального пути [5]. В настоящее время активно обсуждается предположение о различном патогенезе кожной формы и мультисистемной формы ЮКГ [9]. В отличие от кожной формы ЮКГ, при которой отмечаются единичные случаи мутации *BRAF V600*, для системной формы ЮКГ с поражением ЦНС более чем в 50 % случаев отмечается ее наличие [9]. Кроме того, в литературе описаны данные о наличии мутаций *ARAF* ($\approx 18\%$), *NRAS* и *KRAS* ($\approx 18\%$), а также единичные случаи *PIK3CA*, *PI3KD* и *NF1* при ЮКГ (рис. 1) [10, 11]. Активация MAP-киназного MEK-ERK-сигнального пути приводит к активизации нижестоящих факторов транскрипции, регулирующих дифференцировку, пролиферацию и апоптоз [12].

С учетом имеющихся данных о ведущем значении в патогенезе заболевания мутаций MEK-ERK-сигнального пути можно рассмотреть вопрос о применении для терапии системной формы ЮКГ препаратов BRAF- и MEK-ингибиторов. Первые данные об эффективности BRAF-ингибитора вемурафениба при гистиоцитарных заболеваниях были получены при его применении у пациентов с ГКЛ с мутацией *BRAF V600E* [12–14].

Кроме того известно, что у пациентов с *BRAF*-негативным статусом могут иметь место мутации в других генах, кодирующих белки MEK-ERK-сигнального пути [15]. В связи с этим некоторые исследователи рекомендуют пациентам с ГКЛ с отсутствием мутации *BRAF V600* терапию MEK-ингибиторами (рис. 2), что также может быть актуально и в лечении ЮКГ [15].

Клинический случай № 1

У девочки А. безотягощенной наследственности, раннее развитие по возрасту, с 3 лет отмечаются жалобы на синкопальные состояния, с 7 лет жалобы на полиморфную папулезную сыпь желтого цвета на коже головы, вокруг глаз, которая в дальнейшем распространилась на все тело (рис. 3).

В ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» впервые для обследования родители девочки обратились через год

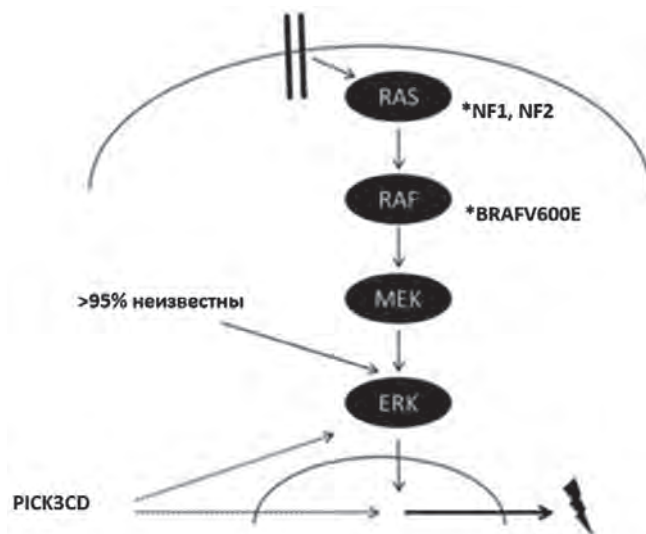


Рис. 1. Мутации, характерные для ЮКГ, и их потенциальное взаимодействие с активацией ERK (адаптировано с изменениями из [10]). Примечание: RAS – семейство киназ RAS (rat sarcoma); RAF – киназы семейства RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma); MEK – киназы семейства MEK (MAPK-kinase/ERK-kinase); ERK – киназы семейства ERK (extracellular signal-regulated MAP-kinase); NF1, NF2 – мутации в генах, кодирующие RAS-специфический активирующий белок; BRAF V600E – мутация в гене BRAF; PICK3CD – мутация в гене PICK3CD (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit delta)

Fig. 1. Mutations characteristic of JXG and their potential interaction with ERK activation (adapted with changes from [10]). Note: RAS – RAS (rat sarcoma) family kinases; RAF – RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma) family kinases; MEK – MEK (MAPK-kinase/ERK-kinase) family kinases; ERK – ERK (extracellular signal-regulated MAP-kinase) family kinases; NF1, NF2 – mutations in genes encoding a RAS-specific activating protein; BRAF V600E – mutation of the BRAF gene; PICK3CD – mutation of the PICK3 gene (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit delta)

от момента появления первых элементов кожной сыпи в связи с развитием жажды и полиурии. По результатам обследования верифицирован центральный несахарный диабет. На магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга была выявлена картина многоочагового поражения ЦНС (рис. 4). Патологии других органов и систем отсутствовали.

Проводилась дифференциальная диагностика с туберозным склерозом, нейрофиброматозом, папилломатозом. Выполнена операция – открытая микрохирургическая биопсия правой лобной доли головного мозга с нейронавигацией. При гистологическом исследовании выявлены скопления пенистых гистиоцитов с примесью гигантских многоядерных клеток по типу клеток Тугона, небольшое количество лимфоцитов и эозинофилов. При иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) в клетках образования отмечалась экспрессия CD68, отсутствие экспрессии S100, Langerin, CD1a, экспрессия CD117 в рассеянных немногочисленных тучных клетках. По результатам биопсии установлен диагноз: ЮКГ, мультисистемная форма с поражением кожи и ЦНС. По результатам проведенного молекулярно-генетического исследования этого биоптата (секвенирование по Сэнгеру) мутации *BRAF V600* не обнаружено.

С учетом имеющихся литературных данных в качестве терапии мультисистемной формы ЮКГ для пациентки была выбрана ПХТ по схеме инициального курса 1

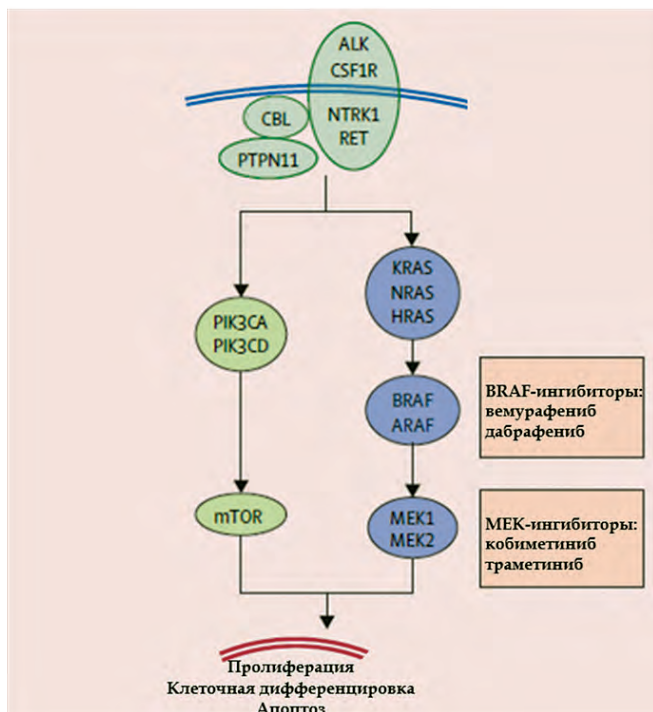


Рис. 2. MEK-ERK-киназный сигнальный путь и его ингибиторы (адаптировано с изменениями из [15]). Примечание: ALK (anaplastic lymphoma kinase) — киназа анапластической лимфомы; CSF1R (colony stimulating factor 1 receptor) — рецептор колониестимулирующего фактора 1; NTRK1 (neurotrophic tyrosine kinase receptor) — нейротрофная рецепторная тирозинкиназа 1; RET (REarranged during Transfection) — протоонкоген RET; CBL (Casitas B-lineage Lymphoma) — ген, кодирующий белок CBL; PTPN11 (tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11) — ген протеинтирозинфосфатазы нерецепторного типа 11; KRAS, NRAS, HRAS — киназы семейства RAS (rat sarcoma); BRAF, ARAF — киназы семейства RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma); MEK1, MEK2 — киназы семейства MEK (MAPK-kinase/ERK-kinase); PIK3CA, PIK2CD (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit subunit alpha and delta) — фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназа, каталитическая субъединица альфа и дельта; mTOR (mammalian target of rapamycin) — протеинкиназа mTOR

Fig. 2. MEK-ERK kinase signaling pathway and its inhibitors (adapted with changes from [15]). Note: ALK — anaplastic lymphoma kinase; CSF1R — colony stimulating factor 1 receptor; NTRK1 — neurotrophic tyrosine kinase receptor; RET (REarranged during Transfection) — RET proto-oncogene; CBL (Casitas B-lineage Lymphoma) — gene encoding the CBL protein; PTPN11 — tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11; KRAS, NRAS, HRAS — kinases of the RAS family (rat sarcoma); BRAF, ARAF — RAF family kinases (rapidly accelerated fibrosarcoma); MEK1, MEK2 — kinases of the MEK family (MAPK-kinase/ERK-kinase); PIK3CA, PIK2CD — phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit subunit alpha and delta; mTOR (mammalian target of rapamycin) — mTOR protein kinase

(винбластин 6 мг/м² внутривенно струйно 1 раз/нед + преднизолон 40 мг/м²/сут внутрь ежедневно с постепенным снижением дозы с 4-й недели, всего 6 нед) [7, 8]. Курс ПХТ пациентка перенесла удовлетворительно. Отмечалась редукция старых и отсутствие появления новых папулонодулярных образований. По данным МРТ головного мозга после 1-го инициального курса отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров множественных очагов в белом веществе большого мозга, коре и подкорковых ядрах на 1–4 мм — до 1–2 мм. Статус активности заболевания оценивался в соответствии с критериями Histocyte Society как сохранение активности заболевания с признаками улучшения (active disease better, AD better) [18].

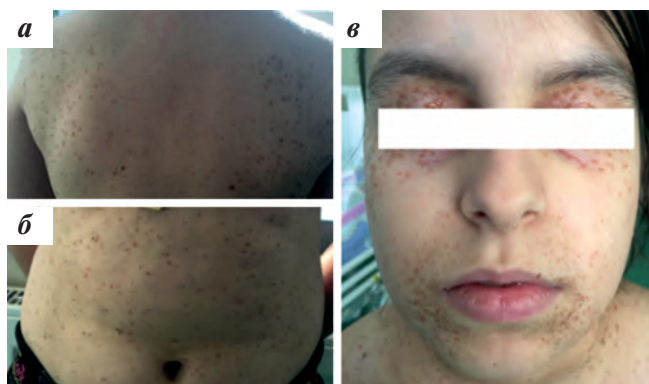


Рис. 3. ЮКГ: поражение кожи спины (а), живота (б) и лица (в). Фото использованы с разрешения законных представителей пациента

Fig. 3. JXG: skin lesions on the back (a), abdomen (b) and face (v). All photos are used with the permission of the legal representatives of patient

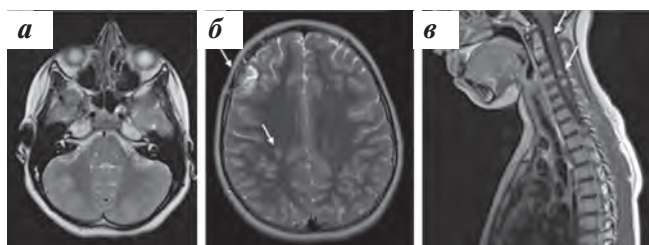


Рис. 4. МРТ головного и спинного мозга до начала лечения. На аксиальных проекциях в режиме Т2-взвешенных изображений (ВИ) (а, б) наблюдаются множественные очаги гиперинтенсивного МР-сигнала в веществе больших полушарий головного мозга и мозжечке. В сагиттальной проекции в режиме Т1-ВИ (в) с контрастным усилением — очаговые изменения МР-сигнала на уровне С1, С4–С5, характерные для ЮКГ

Fig. 4. MRI of the brain and spinal cord before treatment. On axial projections in T2 weighted imaging (WI) mode (a, б), multiple foci of hyperintense MR signal are observed in the substance of the cerebral hemispheres and cerebellum. In the sagittal projection in the T1WI mode (в) with contrast enhancement — focal changes in the MR signal at the level of C1, C4–C5, characteristic of JXG

Инициальный курс 2 (винбластин 6 мг/м² внутривенно струйно 1 раз/нед + преднизолон 40 мг/м²/сут внутрь в течение 3 дней после каждого введения винбластина, всего 6 нед) пациентка перенесла удовлетворительно. Отмечалась дальнейшая положительная динамика (статус активности AD better) [18]. Произошло нивелирование кожных очагов, отмечена стабилизация размеров очагов в головном мозге.

Поддерживающая терапия проводилась по схеме: винбластин 6 мг/м² внутривенно струйно 1 раз в 3 нед + преднизолон 40 мг/м²/сут внутрь в течение 5 дней после каждого введения винбластина и 6-меркаптопурин 50 мг/м²/сут внутрь, закончена через 26 мес от начала инициального курса 1. За все время наблюдения токсичности ПХТ не отмечалось.

К моменту окончания поддерживающей терапии была зафиксирована стабилизация размеров очагов на МРТ головного мозга, статус активности определялся как активное заболевание с признаками стабилизации (active disease stable, AD stable) [18]. На контрольной МРТ головного мозга через 32 мес от начала проведения ПХТ (рис. 5) была отмечена положительная динамика в виде снижения интенсивности накопления ранее описанных патологических очагов: в правой лобной доле максималь-

ные размеры в аксиальной плоскости $5,5 \times 4$ мм (ранее 7×5 мм); в структуре хвостатого ядра слева признаки патологического накопления контрастного вещества (КВ) убедительно не определяются; образование на дне переднего рога правого бокового желудочка не накапливает КВ в отличие от предыдущего исследования, отмечено полное исчезновение очагов в спинном мозге.

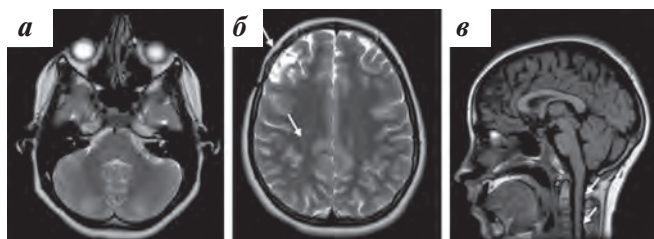


Рис. 5. МРТ головного мозга через 32 мес от начала лечения. В аксиальной проекции, в режиме Т2-ВИ (а, б) отмечается уменьшение количества очагов в веществе головного мозга. В сагиттальной проекции, в режиме Т1-ВИ с контрастным усилением — регресс ранее выявленных очагов в спинном мозге (в)

Fig. 5. MRI of the brain 32 months after the start of treatment. In the axial projection, in the T2WI mode (a, b), a decrease in the number of foci in the brain substance is noted. In the sagittal projection, in T1WI mode with contrast enhancement — regression of previously identified lesions in the spinal cord (c)

Клинический случай № 2

Девочка Б., от первой беременности, первых самопроизвольных родов на сроке 41 неделя в головном предлежании, околоплодные воды зеленые, 7/8 баллов по шкале Апгар, вес 2980 г, рост 50 см. Из анамнеза известно, что беременность протекала на фоне табакокурения. На сроке 27–28 недель выявлено инфицирование *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma parvum*, *Trichomonas vaginalis*. На сроке 35 недель отмечались отеки беременных. При рождении у девочки по данным МРТ головного мозга было диагностировано объемное образование головного мозга размерами $53 \times 42 \times 40$ мм с признаками распада в области пирамиды правой височной кости с распространением в заднюю черепную ямку, подвисочную ямку, мягкие ткани шеи, выраженная компрессия правой гемисферы мозжечка, дислокация ствола влево (рис. 6). В неврологическом статусе отмечался правосторонний прозопаз IV–V степени по House–Brackmann, левосторонняя пирамидная недостаточность.

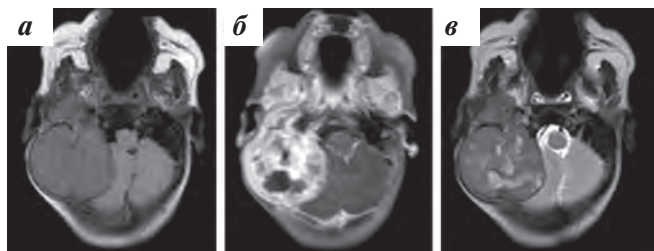


Рис. 6. МРТ головного мозга на 21-й день жизни. Многоузловое образование в области пирамиды правой височной кости размерами $53 \times 42 \times 40$ мм: а — Т2 FLAIR; б — Т1-ВИ; в — Т2-ВИ

Fig. 6. MRI of brain on the 21st day of life. Multinodular tumorous lesion in the pyramid of temporal bone right, sized $53 \times 42 \times 40$ mm: а — T2 FLAIR; б — T1WI; в — T2WI

При дообследовании у девочки по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки отмечались участки гиповентиляции сегментов верхних долей, участки перибронхиальной консолидации на уровне сегментов нижних долей (рис. 7).

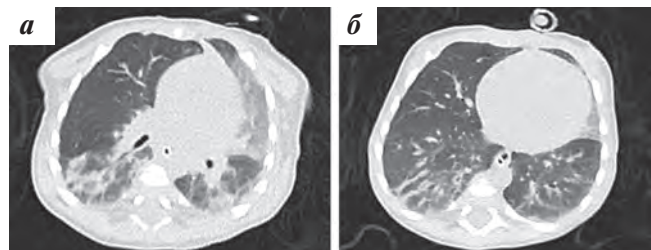


Рис. 7. КТ органов грудной клетки на первом месяце жизни: а — гиповентиляция верхних долей, больше слева; б — участки перибронхиальной консолидации на уровне сегментов нижних долей

Fig. 7. Chest CT in the age of 1 month: а — hypoventilation of upper lobes, more on the left; б — sites of peribronchial consolidation in the lower lobes

По данным КТ костей таза были выявлены множественные очаги деструкции размерами от $1,5$ до 12×5 мм с четкими неровными контурами, а также проксимальных отделов бедренных костей размерами от $1,5$ до 12×5 мм (рис. 8).

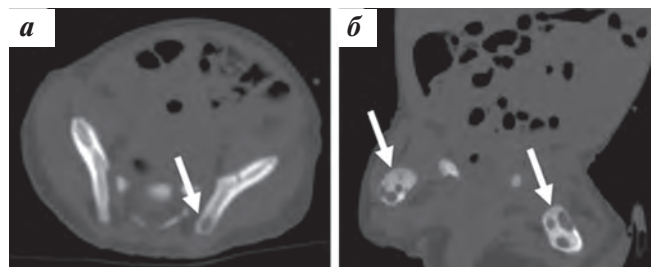


Рис. 8. КТ костей таза на первом месяце жизни: а — очаг деструкции размерами 4×6 мм на уровне задней верхней ости левой подвздошной кости; б — множественные очаги и фокусы деструкции проксимальных отделов бедренных костей размерами от $1,5$ до 12×5 мм

Fig. 8. CT pelvis in the age of 1 month: а — lytic lesion sized 4×6 mm on the level of the left spina iliaca posterior superior; б — multiple lytic lesions in the proximal parts of femurs sized from 1.5 to 12×5 mm

По данным ИГХ участка опухоли из наружного слухового прохода клетки опухолевого инфильтрата имели гистиоцитарный иммунофенотип, выявлена экспрессия CD68, CD4, CD14, Lysozyme, CD 163, Vimentin, LMO2, INI1. Отсутствовала экспрессия CD30, ALK, CD31, CD117, TRK, Desmin, SMA, Calponin, CD33, MPO, CD 23, CD 21, TdT, CD 33, ERG, CD7. На основании данных проведенных обследований девочке поставлен диагноз: ЮКГ, мультисистемная форма с поражением головного мозга, легких, костей (череп, костей таза, бедренных костей и правой плечевой кости), надпочечника.

Учитывая гигантские размеры опухоли, смещение срединных структур головного мозга по данным МРТ, неврологическую симптоматику, прогноз для жизни расценивался как крайне неблагоприятный. В целях «терапии спасения» был проведен курс ПХТ CdA/ARA-C (2-хлордезоксиденозин (кладрибин) $0,2$ мг/кг/сут внутривенно в дни 1–5 + цитозин-арабинозид (цитарабин) 100 мг/м²/сут внутривенно), расчет

дозы кладрибина проводился с учетом веса пациентки менее 10 кг. ПХТ девочка перенесла удовлетворительно, токсичности не отмечено. По результатам контрольного обследования после проведенного курса ПХТ по данным МРТ отмечена прогрессия заболевания, статус «активное заболевание с признаками ухудшения» (active disease (AD) worse, AD worse) в виде увеличения объемного образования на 30 % (рис. 9) [18]. В связи с имеющимися литературными данными о спектре встречающихся мутаций MEK-ERK-сигнального пути при ЮКГ было принято решение о начале эмпирической специфической таргетной терапии препаратом вемурафениб в дозе 20 мг/кг/сут внутрь [10, 11]. Получено согласие законного представителя на применение препарата “off-label”, решение о назначении препарата одобрено врачебной комиссией.

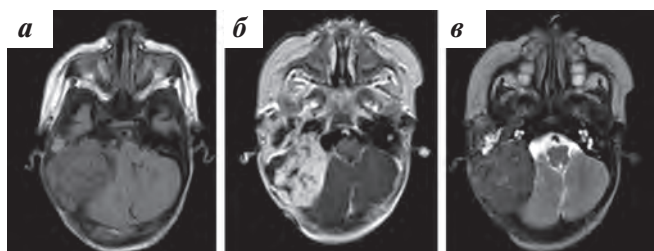


Рис. 9. МРТ головного мозга после курса ПХТ CdA/ARA-C. Сохраняется массивное многоузловое образование в области пирамиды правой височной кости размерами 58 × 44 × 47 мм: а – T2 FLAIR; б – T1-BI; в – T2-BI

Fig. 9. MRI of brain after CdA/Ara-C course. The multinode lesion in the pyramid of right temporal bone persists sized 58 × 44 × 47 mm: a – T2 FLAIR; б – T1WI; в – T2WI

Через 14 дней от начала терапии ввиду отсутствия положительной динамики по очагу в головном мозге по данным МРТ (рис. 10) принято решение о переходе к комбинированной терапии вемурафениб + кобиметиниб (вемурафениб 20 мг/кг/сут внутрь длительно, кобиметиниб 1 мг/кг/сут внутрь по схеме: 3 нед прием, 1 нед – пауза) для блокирования MEK-ERK-сигнального пути на более высоком уровне. Получено согласие законного представителя на применение препарата кобиметиниб в комбинации с вемурафенибом “off-label”, решение о назначении препаратов одобрено врачебной комиссией.

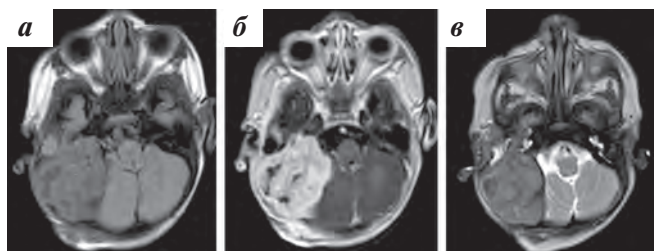


Рис. 10. МРТ головного мозга через 14 дней от начала терапии вемурафенибом. Сохраняется массивное многоузловое образование в области пирамиды правой височной кости размерами 58 × 44 × 47 мм: а – T2 FLAIR; б – T1-BI; в – T2-BI

Fig. 10. MRI of brain 14 days after start of vemurafenib treatment. The massive multilobe lesion in the pyramid of right temporal bone persists sized 58 × 44 × 47 mm: a – T2 FLAIR; б – T1WI; в – T2WI

Через 2 мес после начала комбинированной терапии у ребенка по результатам контрольного обследования наблюдалась положительная динамика в виде полного ответа очага в головном мозге, уменьшения компрессионно-дислокационного синдрома (рис. 11). Достигнут статус активности NAD (non active disease, отсутствие признаков активности заболевания) [18]. На этом этапе был получен результат высокопроизводительного секвенирования биоптата. У девочки во 2-м экземе гена HRAS обнаружена замена нуклеотида с.37G>A, приводящая к замене аминокислоты p.(Gly13Ser).

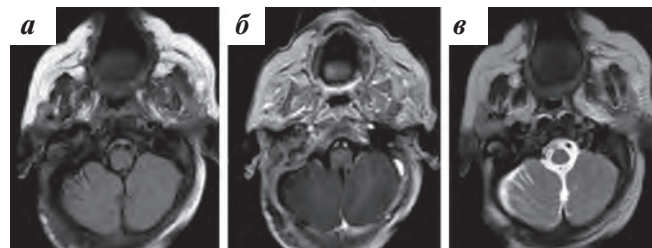


Рис. 11. МРТ головного мозга через 2 мес после начала комбинированной терапии вемурафениб + кобиметиниб. Многоузловое образование в области пирамиды правой височной кости не определяется: а – T2 FLAIR; б – T1-BI; в – T2-BI

Fig. 11. MRI of brain 2 months after start of vemurafenib + cobimetinib combination treatment. The massive multilobe lesion in the pyramid of right temporal bone disappeared: а – T2 FLAIR; б – T1WI; в – T2WI

Через 8 мес от начала комбинированной терапии вемурафениб + кобиметиниб ввиду сохранения полного ответа на проводимую терапию и высокую частоту рецидивов после отмены молекулярно-направленной терапии у пациентов с ГКЛ [19] девочке в целях консолидации проведен повторный курс ПХТ CdA/ARA-C, который пациентка перенесла удовлетворительно.

После окончания курса ПХТ была продолжена комбинированная таргетная терапия (вемурафениб + кобиметиниб) длительно 1 год с последующей отменой. Токсичности проводимого лечения на всех этапах отмечено не было.

В настоящий момент, через 14 мес от начала комбинированной терапии, по данным контрольного обследования – очаг в головном мозге на МРТ не визуализируется, отсутствует специфическое поражение легких на КТ (рис. 12). У девочки сохраняется правосторонний прозопаз I–II степени по House–Brackmann. Общая продолжительность комбинированной таргетной терапии составила 1 год, в настоящий момент лечение завершено, сохраняется полный ответ от лечения, проводится динамическое наблюдение.

Обсуждение

В то время как кожная форма ЮКГ не требует лечения ввиду спонтанной регрессии новообразований в течение нескольких лет [4], терапия мультисистемной формы ЮКГ с внекожными поражениями представляет большую трудность. Выбор тактики лечения при мультисистемной форме ЮКГ должен исходить из оценки распространенности патологического процесса и анализа хирургических факторов

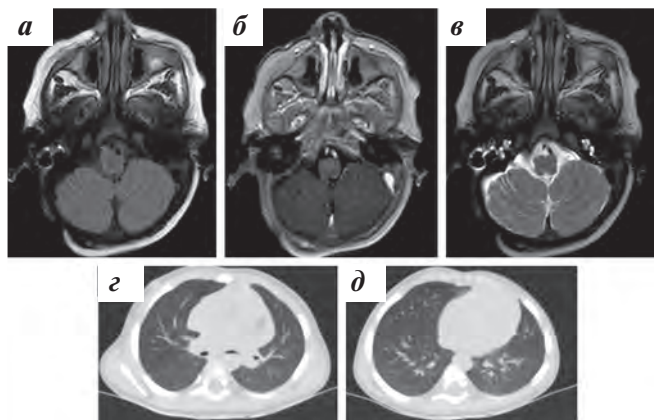


Рис. 12. МРТ головного мозга и КТ органов грудной клетки после окончания комбинированной таргетной терапии вемурафениб + кобиметиниб: а – T2 FLAIR; б – T1-ВИ; в – T2-ВИ; г, д – разрешение очагов консолидации, гиповентиляции в сравнении с инициальным обследованием

Fig. 12. MRI of brain and chest CT after discontinuation of vemurafenib + cobimetinib combination treatment: а – T2 FLAIR; б – T1WI; в – T2WI; г, д – disappearance of consolidation and hypoventilation lesions in comparison to the initial CT

риска. Можно провести резекцию новообразования в случае возможности ее выполнения [20], а также использовать схемы ПХТ ГКЛ [7, 8]. В литературе описаны единичные случаи использования таргетной терапии ЮКГ, в основном BRAF-ингибиторами [9].

В описанных нами случаях представлены 2 подхода к терапии мультисистемной формы ЮКГ с поражением ЦНС, в каждом из которых выполнение хирургического лечения было невозможно. У пациентки А. с мультисистемной формой ЮКГ с поражением ЦНС применение схемы винбластин + преднизолон

показало эффективность в отношении кожных очагов в виде их полного нивелирования, однако был достигнут только частичный ответ очагов в головном мозге в виде уменьшения их размеров и интенсивности накопления КВ, а также полный ответ на терапию очагов в спинном мозге. Токсичности проводимого лечения не отмечалось. У пациентки Б. с врожденной мультисистемной формой ЮКГ с гигантским поражением ЦНС с дислокацией центральных структур головного мозга применение схемы 2CdA/Ara-C оказалось неэффективным в качестве 1-й линии терапии. Отмечено прогрессирование очага в головном мозге (+30 %). Использование в качестве 2-й линии таргетной комбинированной терапии (вемурафениб + кобиметиниб) позволило достигнуть полного ответа, уменьшения компрессионно-дислокационного синдрома. Токсичности лечения на 1-й и 2-й линии терапии не отмечалось.

Заключение

Мультисистемная форма ЮКГ с массивным поражением ЦНС – редкое онкологическое заболевание, терапия которого не разработана. Традиционные подходы радикального хирургического лечения в ряде случаев невозможны. Применение таргетной терапии ингибиторами MEK-ERK-сигнального пути позволило достичь полного ответа (статус NAD) в описанном нами случае [18]. Использование ПХТ, разработанной для лечения мультисистемного ГКЛ, также эффективно, но у нашей пациентки привело лишь к ответу AD better [18]. Переносимость терапии в обоих случаях была удовлетворительной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pantolon A., Ștefăneache T., Danciu M., Zurac S., Chiseliță D. Iris juvenile xanthogranuloma in an infant – spontaneous hyphema and secondary glaucoma. *Rom J Ophthalmol.* 2017;61(3):229–36. doi: 10.22336/rjo.2017.41.
- Oliveira T.E., Tarlé R.G., Mesquita L. Dermoscopy in the diagnosis of juvenile xanthogranuloma. *An Bras Dermatol.* 2018;93(1):138–40. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186849.
- Szczerkowska-Dobosz A., Kozicka D., Purzycka-Bohdan D., Biernat W., Stawczyk M., Nowicki R. Juvenile xanthogranuloma: a rare benign histiocytic disorder. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014;31(3):197–200. doi: 10.5114/pdia.2014.40918.
- Haroche J., Abila O. Uncommon histiocytic disorders: Rosai–Dorfman, juvenile xanthogranuloma, and Erdheim–Chester disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:571–8. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.571.
- Emile J.F., Abila O., Fraïtag S., Horne A., Haroche J., Donadieu J., Requena-Caballero L., Jordan M.B., Abdel-Wahab O., Allen C.E., Charlotte F., Diamond E.L., Egeler R.M., Fischer A., Herrera J.G., Henter J., Janku F., Merad M., Picarsic J., Rodriguez-Galindo C., Rollins B.J., Tazi A., Vassallo R., Weiss L.M.; Histiocyte Society. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood.* 2016;127(22):2672–81. doi: 10.1182/blood-2016-01-690636.
- Janssen D., Harms D. Juvenile xanthogranuloma in childhood and adolescence: a clinicopathologic study of 129 patients from the Kiel pediatric tumor registry. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(1):21–8. doi: 10.1097/01.pas.0000147395.01229.06.
- Haupt R., Minkov M., Astigarraga I., Schäfer E., Nanduri V., Jubran R., Egeler R.M., Janka G., Micic D., Rodriguez-Galindo C., Gool S., Visser J., Weitzman S., Donadieu J.; Euro Histio Network. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(2):175–84. doi: 10.1002/pbc.24367.
- Dölken R., Weigel S., Schröder H., Hartwig M., Harms D., Beck J. Treatment of severe disseminated juvenile systemic xanthogranuloma with multiple lesions in the central nervous system. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28(2):95–7. doi: 10.1097/01.mph.0000199588.83679.76.
- Picarsic J., Pysher T., Zhou H., Fluchel M., Pettit T., Whitehead M., Surrey L.F., Harding B., Goldstein G., Fellig Y., Weintraub M., Mobley B.C., Sharples P.M., Sulis M.L., Diamond E.L., Jaffe R., Shekdar K., Santi M. *BRAF V600E* mutation in Juvenile Xanthogranuloma family neoplasms of the central nervous system (CNS-JXG): a revised diagnostic algorithm to include pediatric Erdheim–Chester disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2019;7(1):168. doi: 10.1186/s40478-019-0811-6.
- Allen C.E., Parsons D.W. Biological and clinical significance of somatic mutations in Langerhans cell histiocytosis and related histiocytic neoplastic disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:559–64. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.559.
- Ozkaya N., Dogan A., Abdel-Wahab O. Identification and Targeting of Kinase Alterations in Histiocytic Neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(4):705–19. doi: 10.1016/j.hoc.2017.04.008.
- Héritier S., Emile J.F., Hélias-Rodzewicz Z., Donadieu J. Progress towards molecular-based management of childhood Langerhans cell histiocytosis. *Arch Pediatr.* 2019;26(5):301–7. doi: 10.1016/j.arcped.2019.05.015.
- Héritier S., Emile J.F., Barkaoui M.A., Thomas C., Fraïtag S., Boudjema S., Renaud F., Moreau A., Peuchmaur M., Chassagne-Clément C., Dijoud F., Rigau V., Moshous D., Lambilliotte A., Mazingue F., Kebaili K., Miron J., Jeziorski E., Plat G., Aladjidi N., Ferster A., Pacquement H., Galambun C., Brugières L., Leverger G., Mansuy L., Paillard C., Deville A., Armari-Alla C., Lutun A., Gillibert-Yvert M., Stephan J.L., Cohen-Aubart F., Haroche J., Pellier I., Millot F., Lescoeur B., Gandemer V., Bodemer C., Lacave R., Hélias-Rodzewicz Z., Taly V., Geissmann F., Donadieu J. *BRAF* Mutation Correlates With High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis and Increased Resistance to First-Line Therapy. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):3023–30. doi: 10.1200/JCO.2015.65.9508.
- Evseev D., Kalinina I., Raykina E., Osipova D., Abashidze Z., Ignatova A., Mitrofanova A., Maschan A., Novichkova G., Maschan M. Vemurafenib provides a rapid and robust clinical response in pediatric Langerhans cell histiocytosis with the *BRAF V600E* mutation but does not eliminate low-level minimal residual disease per ddPCR using cell-free circulating DNA. *Int J Hematol.* 2021;114(6):725–34. doi: 10.1007/s12185-021-03205-8.
- Emile J.F., Cohen-Aubart F., Collin M., Fraïtag S., Idbaih A., Abdel-Wahab O., Rollins B.J., Donadieu J., Haroche J. *Lancet.* 2021;398(10295):157–70. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00311-1.
- Engel S., Luessi F., Henning B., Bittner S., Loquai C., Zipp F. Vemurafenib and cobimetinib combination therapy for *BRAFV600E*-mutated melanoma favors posterior reversible encephalopathy syndrome. *Ann Oncol.* 2019;30(6):1014–6. doi: 10.1093/annonc/mdz114.
- Mazor R.D., Weissman R., Luckman J., Domachevsky L., Diamond E.L., Abdel-Wahab O., Shapira S., Hershkovitz-Rokah O., Groshar D., Shpilberg O. Dual *BRAF/MEK* blockade restores CNS responses in *BRAF*-mutant Erdheim–Chester disease patients following *BRAF* inhibitor monotherapy. *Neurooncol Adv.* 2020;2(1):vdaa024. doi: 10.1093/noonadv/vdaa024.
- Titgemeyer C., Grois N., Minkov M., Flucher-Wolfram B., Gatterer-Menz I., Gadneret H. Pattern and course of single-system disease in Langerhans cell histiocytosis data from the DAL-HX 83- and 90-study. *Med Pediatr Oncol.* 2001;37(2):108–14. doi: 10.1002/mpo.1178.
- Jouenne F., Benattia A., Tazi A. Mitogen-activating protein kinase pathway alterations in Langerhans cell histiocytosis. *Curr Opin Oncol.* 2021;33(2):101–9. doi: 10.1097/CCO.0000000000000707.
- Murphy J.T., Soeken T., Megison S., Perez E. Juvenile xanthogranuloma: diverse presentations of noncutaneous disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(8):641–5. doi: 10.1097/MPH.0000000000000027.

Статья поступила в редакцию: 17.11.2022. Принята в печать: 14.02.2023.

Article was received by the editorial staff: 17.11.2022. Accepted for publication: 14.02.2023.

Оценка информативности ультразвукового исследования в диагностике ретинобластомы

Ю.В. Артеменко¹, Т.Р. Панферова¹, Т.Л. Ушакова^{1,2}, Е.В. Михайлова¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

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

Контактные данные: Юлия Владимировна Артеменко jul.artko@gmail.com

Целью работы является оценка информативности ультразвукового метода в выявлении ретинобластомы (РБ) и определении ее местной распространенности с применением современных ультразвуковых сканеров широкого назначения.

Материалы и методы. В исследование были включены 108 пациентов (216 глаз), обследованных с подозрением на РБ. У 91 больного был установлен диагноз РБ, из них у 60 детей была выявлена монолатеральная опухоль, у 31 – билатеральная (122 глаза). У остальных 17 детей (поражение 20 глаз) определена другая патология органов зрения. Из 122 пораженных при РБ глаз 51 был удален с последующим гистологическим исследованием, 27 глаз были удалены инициально, 24 – после проведения полихимиотерапии.

Результаты. Информативность ультразвукового исследования (УЗИ) в выявлении РБ составила: чувствительность – 98,4 %, специфичность – 96,8 %, точность – 97,7 %. Чувствительность, специфичность и точность в оценке инвазии опухоли в передние сегменты глаза составили соответственно 36,4 %, 95,0 % и 82,4 %, в стекловидное тело – 97,7 %, 100 % и 97,9 %, в зрительный нерв – 54,5 %, 57,1 % и 54,9 %.

Заключение. УЗИ с использованием линейных датчиков 9–18 МГц является высокоинформативным методом при выявлении РБ, однако некоторые показатели эффективности УЗИ в оценке местной распространенности недостаточно высоки, что связано с техническими возможностями метода. Одним из путей улучшения этих показателей может стать проведение исследования под глубокой седацией.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, ретинобластома, детская онкология, офтальмология, педиатрия

Для цитирования: Артеменко Ю.В., Панферова Т.Р., Ушакова Т.Л., Михайлова Е.В. Оценка информативности ультразвукового исследования в диагностике ретинобластомы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(1):49–56.

Информация об авторах

Ю.В. Артеменко: врач-рентгенолог, врач ультразвуковой диагностики рентгенодиагностического отделения отдела лучевых методов диагностики и терапии опухолей НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова 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 им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: tizmailova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2240-069X>, SPIN-код: 3869-7993

Е.В. Михайлова: к.м.н., заведующая рентгенодиагностическим отделением отдела лучевых методов диагностики и терапии опухолей НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: elena_1357@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-код: 2880-1263

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 им. акад. РАМН Л.А. Дурнова 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

Вклад авторов

Ю.В. Артеменко: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, подбор иллюстративного материала и получение данных, написание текста статьи, подготовка списка литературы, составление резюме

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

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

Т.Л. Ушакова: литературное и научное редактирование статьи

Evaluation of ultrasound examination informativity in diagnosing retinoblastoma

Yu.V. Artemenko¹, T.R. Panferova¹, T.L. Ushakova^{1,2}, E.V. Mikhailova¹¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

The aim of this work is to evaluate the informativity of the ultrasound (US) in detecting retinoblastoma (RB) and the local invasion of the tumor in children using modern multi-purpose ultrasound scanners.

Materials and methods. This study included 108 patients (216 eyes) examined for suspected RB. RB was diagnosed in 91 patients, 60 children had unilateral tumor, 31 – bilateral tumor (122 eyes). In the remaining 17 children (20 eyes damaged), different non-tumor pathology of the eye was revealed. Among 122 eyes affected by RB, 51 were removed with subsequent histological examination. 27 eyes were removed before treatment, 24 – after chemotherapy.

Results. In our study the informativity of ultrasound in detecting RB are: sensitivity – 98.4 %, specificity – 96.8 %, accuracy – 97.7 %. Sensitivity, specificity and accuracy in assessing tumor invasion to the anterior segment of the eye are 36.4 %, 95.0 % and 82.4 % respectively, to the vitreous body – 97.7 %, 100 % and 97.9 %, to the optic nerve – 54.5 %, 57.1 % and 54.9 %.

Conclusion. US examination using linear transducers of 9–18 MHz is highly informative in detecting RB, however, some indicators of the effectiveness in assessing local invasion are not high enough, due to the technical possibilities of the method. One possible way to improve the informativity – to use deep sedation during US examination.

Key words: ultrasound diagnostics, retinoblastoma, pediatric oncology, ophthalmology, pediatrics

For citation: Artemenko Yu.V., Panferova T.R., Ushakova T.L., Mikhailova E.V. Evaluation of ultrasound examination informativity in diagnosing retinoblastoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(1):49–56.

Information about the authors

Yu.V. Artemenko: Radiologist, Ultrasound Specialist of the Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov 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 named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: tizmailova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2240-069X>, SPIN-code: 3869-7993

E.V. Mikhailova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena_1357@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-code: 2880-1263

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 named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov 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

Authors' contributions

Yu.V. Artemenko: article design development, review of publications on the topic of the article, selection of illustrative material and obtaining data, writing of the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume

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

E.V. Mikhailova: consulting illustrative material, literary and scientific editing of the article

T.L. Ushakova: literary and 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

Ежегодно в России злокачественные новообразования (ЗНО) у детей диагностируются с частотой 13,6 на 100 тыс. детского населения [1]. Ретинобластома (РБ) среди всех ЗНО детского возраста составляет 2,3 %, а среди злокачественных опухолей глаз – 90–95 % [2]. РБ – самая распространенная первичная внутриглазная опухоль у детей. Частота встречаемости составляет 1:15 000 новорожденных. Опухоль выявляется в 90 % случаев в возрасте до 3 лет [3].

В настоящее время выживаемость пациентов с РБ при адекватном лечении превышает 90 %, а в странах с высоким уровнем дохода может достигать 100 % [4, 5]. РБ бывает наследственной (40 %) и спорадической (60 %).

РБ может распространяться в стекловидное тело (СТ) (эндофитный рост), в сосудистую оболочку (экзофитный рост), иметь смешанный и диффузный характер роста, при котором происходит инфильтрация всех слоев сетчатки. Кроме того, различают внутриглазное и внеглазное распространение [6, 7].

Диагноз РБ выставляется на основании клиническо-инструментального обследования (осмотр ретинальной камерой, ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ)) без первичного морфологического подтверждения. В случае массивной опухоли, когда офтальмоскопия может быть малоинформативной, методы лучевой диагностики становятся единственными источниками получения информации о ее расположении, размерах, структуре и распространенности.

Широкое применение в настоящее время органосохраняющих методов лечения РБ диктует необходимость дальнейшего изучения возможностей современного ультразвукового оборудования в выявлении местной инвазии опухоли.

В связи с ростом и экстраокулярным распространением опухоли в виде поражения зрительного нерва (ЗН) за пределами решетчатой пластинки, массивной опухолевой инвазии сосудистой оболочки и переднего отрезка глаза увеличивается риск ее метастазирования [8, 9], что значительно ухудшает прогноз заболевания.

Учитывая большое значение гистологических факторов риска для выбора тактики лечения и прогноза РБ, таких как инвазия переднего сегмента глаза (ПСГ), СТ, ЗН, мы провели попытку оценки данных структур на УЗИ. Ультразвуковые находки сравнивали с морфологическим исследованием удаленных глаз. В работе были поставлены следующие задачи: определение характерных эхографических признаков РБ на аппаратах экспертного и премиум-классов, оценка информативности метода в выявлении опухоли и предполагаемых признаков опухолевой инвазии в ПСГ, СТ и ЗН.

Материалы и методы

В исследование были включены 108 пациентов (216 глаз), наблюдавшихся в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДОиГ) в период с февраля 2018 г. по январь 2022 г. с подозрением на РБ. Возраст детей составил от 2 недель до 9 лет 5 месяцев.

У 91 пациента на основании совокупности клинических и инструментальных методов обследования был установлен диагноз РБ, из них у 60 детей была выявлена монолатеральная опухоль, у 31 — билатеральная (122 глаза).

У остальных 17 больных (поражение 20 глаз) была выявлена другая патология органов зрения: врожденные пороки — 8 (у 3 детей поражены оба глаза), болезнь Коатса (БК) — 4, эндофтальмит — 2, хориоретинит — 1, доброкачественная медуллоэпителиома — 1, злокачественная медуллоэпителиома — 1.

Возраст пациентов с РБ на момент первичного обращения в НИИ ДОиГ составлял от 2 недель до 62 месяцев: дети до 1 года — 44, от 1 до 3 лет — 36, более 3 лет — 11. Медиана возраста пациентов составила 12 (6–28) мес.

Из 122 пораженных при РБ глаз 51 был удален с последующим гистологическим исследованием, у этих пациентов проводилось сопоставление выявленных на УЗИ изменений с данными патоморфологического исследования.

Для УЗИ глаз использовали аппараты экспертного и премиум-классов — Acuson S3000 HELX Evolution (Siemens), Acuson S2000 Antares (Siemens), Epic 5 (Philips). Исследование проводили линейными высокочастотными датчиками 9–18 МГц со снижением температурного и механического индексов

в положении пациента лежа на спине транскутанным транспальпебральным доступом без предварительной медикаментозной седации.

Информативность метода определяли с помощью вычисления чувствительности (Ч), специфичности (С), точности (Т), а также определения ценности положительного (ППР) и отрицательного (ОПР) прогностических результатов. Вычисления производили по следующим формулам:

$$\text{Ч} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100 \%$$

$$\text{С} = \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП}) \times 100 \%$$

$$\text{Т} = (\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}) \times 100 \%$$

$$\text{ППР} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛП})$$

$\text{ОПР} = \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛО})$, где ИП — истинно положительные результаты, ИО — истинно отрицательные результаты, ЛП — ложноположительные результаты, ЛО — ложноотрицательные результаты.

Результаты

Из 108 детей (216 глаз), обследованных методом УЗИ, РБ была выявлена у 91 пациента в 120 глазах, у 2 детей с билатеральной РБ мелкие очаги, выявленные при офтальмологическом обследовании ретинальной камерой, во втором глазу обнаружены не были. Трем детям с другой патологией (БК, доброкачественная медуллоэпителиома, злокачественная медуллоэпителиома) на УЗИ был ошибочно выставлен диагноз РБ.

Основным эхографическим признаком РБ считали визуализацию в глазу одного или нескольких объемных солидных образований, прилежащих к сетчатке.

В нашем исследовании в 91 (75,8 %) случае в глазу визуализировалась 1 опухоль, в 23 (19,2 %) случаях — 2–3 узла, в 6 (5,0 %) случаях определялись множественные образования. В данной статье при множественных узлах для подсчета медианы и объема образования мы использовали размеры наибольшего из узлов.

Передне-задний размер опухоли в большинстве случаев ($n = 89$, 74,2 %) составлял более 6 мм, опухоли от 3 до 6 мм наблюдались в 16 (13,3 %) случаях, в 15 (12,5 %) — менее 3 мм (рис. 1). Объем визуализированных образований колебался от 0,003 до 3,9 см³. Медиана объема опухоли составила 0,98 см³, средний объем — $1,07 \pm 0,91$ см³.

У 26 пациентов с односторонней РБ сравнивали длину передне-задней оси пораженного и здорового глаз, статистически значимые различия отсутствовали ($p = 0,07186$).

Узловые образования в 114 (95,0 %) случаях имели неоднородную эхогенность, в 6 (5,0 %) — однородную среднюю эхогенность (рис. 2).

Гиперэхогенные кальцинатные включения в структуре опухолей визуализировались в 112 (93,3 %) глазах (рис. 3). В случаях массивной кальцинации создавалась выраженная акустическая тень, которая ограничивала оценку дистально расположенных структур, в частности начального отдела ЗН (рис. 4).

В 23 (19,2 %) случаях в структуре РБ отмечались кистозные включения диаметром от 0,5 до 5 мм (рис. 5).

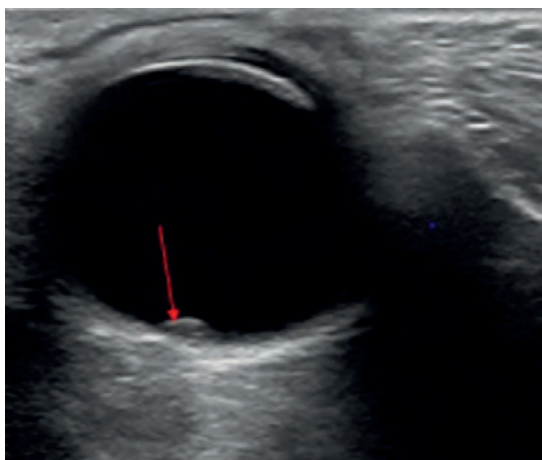


Рис. 1. Девочка, 2 месяца. УЗИ глаза: РБ, гипоехогенная опухоль малых размеров ($h = 1,2$ мм)

Fig. 1. Girl, 2 months old. US eye: RB, hypoechoic tumor of small size ($h = 1,2$ mm)

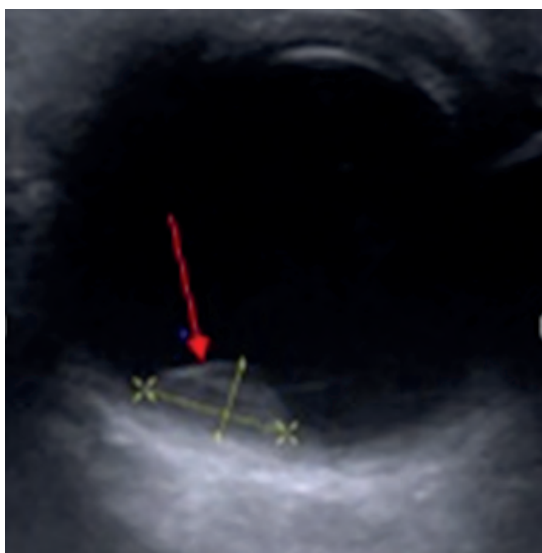


Рис. 2. Девочка, 2 года 4 месяца. УЗИ глаза: РБ, опухоль неоднородной эхогенности без кальцинации (указана стрелкой)

Fig. 2. Girl, 2 years 4 months. US eye: RB, tumor of heterogeneous echogenicity without calcification (arrow)

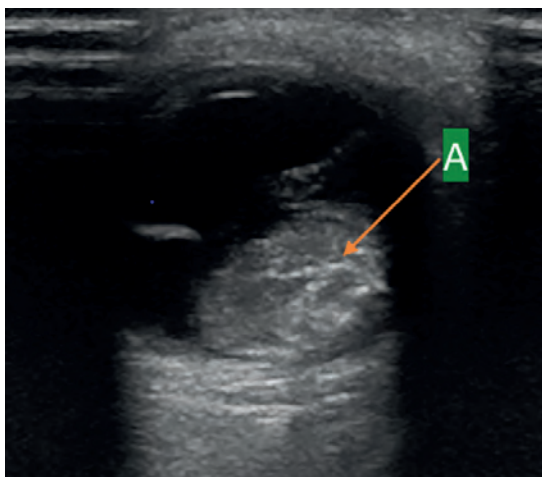


Рис. 3. Мальчик, 4 месяца. УЗИ глаза: РБ, опухоль средней эхогенности с гиперэхогенными включениями (кальцинаты) (указана стрелкой A)

Fig. 3. Boy, 4 months old. US eye: RB, tumor of medium echogenicity with hyperechoic inclusions (calcifications) (arrow A)

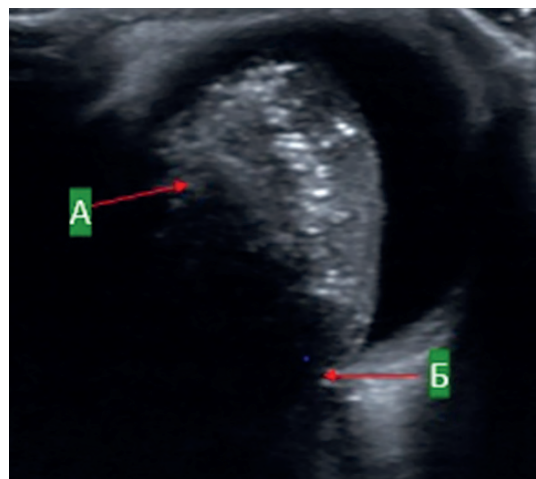


Рис. 4. Мальчик, 2 месяца. УЗИ глаза: РБ, опухоль больших размеров с массивной кальцинацией (стрелка A) и дистальной акустической тенью (стрелка B)

Fig. 4. Boy, 2 months old. US eye: RB, large tumor with massive calcification (arrow A) and distal acoustic shadowing (arrow B)

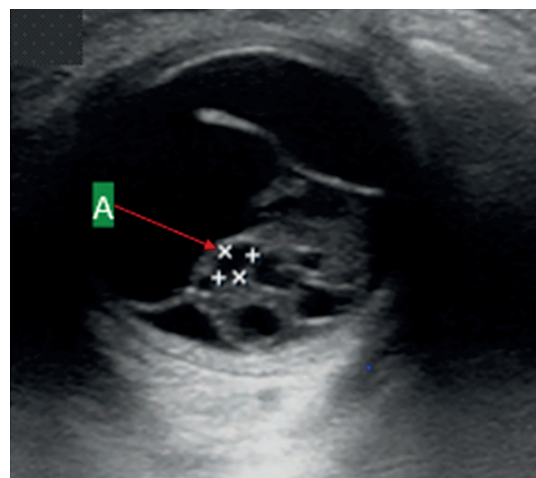


Рис. 5. Мальчик, 1 год 2 месяца. УЗИ глаза: РБ, опухоль с множественными кистами (стрелка A)

Fig. 5. Boy, 1 year 2 months. US eye: RB, tumor with multiple cysts (arrow A)

Эхографические признаки отслойки сетчатки, которая визуализировалась на ультразвуковых сканах в виде гиперэхогенной линейной структуры, определялись в 84 (70,0 %) глазах (рис. 6). При тотальной отслойке сетчатки ее изображение могло иметь Т- или V-образную форму.

В 24 (28,6 %) случаях под отслоенной сетчаткой выявлялась мелкоочечная эхогенная взвесь, что могло трактоваться как кровоизлияние и/или как мелкие множественные отсеки опухоли.

Двенадцать детей (24 глаза) были осмотрены под глубокой седацией непосредственно перед или сразу после проведения офтальмологического осмотра ретинальной камерой. Достоверную визуализацию сосудов в опухолях глаза, детальную оценку ПСГ и ЗН удастся выполнить лишь в случаях осмотра ребенка с неподвижным глазом. Дети с РБ в силу своего возраста, как правило, активно сопротивляются осмотру, избежать этого удастся при проведении УЗИ под глубокой седацией. Мы не стали отдельно выделять эту группу в связи с ее малочисленностью.

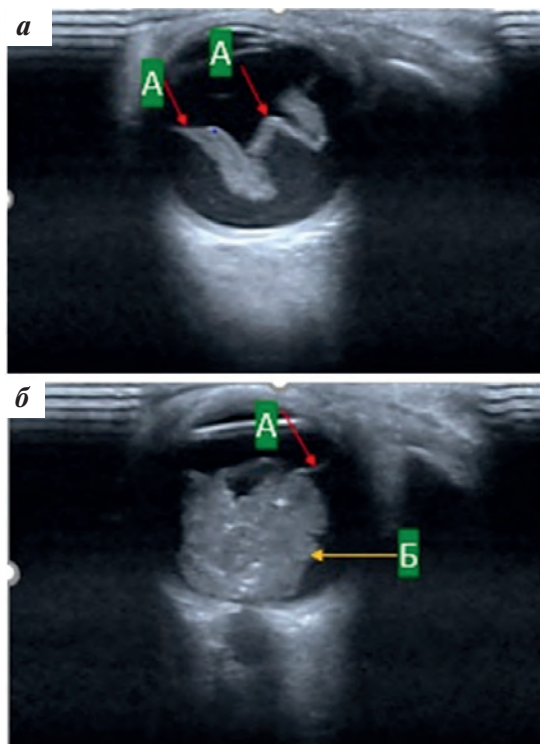


Рис. 6. Девочка, 2 года 4 месяца. Две эхограммы одного глаза. Тотальная отслойка сетчатки (а), опухоль (б) расположена под сетчаткой в задних отделах глаза

Fig. 6. Girl, 2 years 4 months. Two echograms of one eye. Total retinal detachment (a), the tumor (b) is located under the retina in the posterior parts of the eye

При исследовании 216 глаз у 108 детей ИП диагноз РБ по УЗИ был выставлен в 120 случаях, ИО — в 91, ЛП — в 3 и ЛО — в 2 наблюдениях. Данные представлены в табл. 1.

Показатели информативности УЗИ в выявлении РБ составили: Ч — 98,4 %, С — 96,8 %, Т — 97,7 %, ППР — 97,6 %, ОПР — 97,8 %.

Таблица 1. Результаты заключений УЗИ при диагностике РБ (n = 216)
Table 1. The results of conclusions US in the diagnosis of RB (n = 216)

Заключение УЗИ Conclusion US	n
ИП True positive	120
ИО True negatives	91
ЛП False positive	3
ЛО False negatives	2
Итого Total	216

Таблица 2. Результаты положительных заключений по результатам морфологического исследования и УЗИ

Table 2. Results of positive conclusions based on the results of morphological examination and US

Результат/локализация Result/localization	ПСГ Anterior segment of the eye	СТ Vitreous body	ЗН Optic nerve
Гистология + Histology +	11	43	44
УЗИ + US +	6 (4 ИП + 2 ЛП) 6 (4 true positive + 2 false positive)	42 (ИП) 42 (true positive)	27 (24 ИП + 3 ЛП) 27 (24 true positive + 3 false positive)

В определении стадии и группы риска РБ, а следовательно, и тактики лечения, важнейшую роль играют такие факторы местной распространенности, как опухолевая инвазия ПСГ, инвазия СТ и ЗН, в связи с чем мы изучили предполагаемые признаки этих факторов на УЗИ.

Ультразвуковые находки сравнивали с последующим морфологическим исследованием удаленных глаз. Инициально были удалены 27 глаз, 24 — после проведения полихимиотерапии (ПХТ). УЗИ после выполнения ПХТ проводилось не позднее, чем за 2 нед перед удалением глаза, при этом выявленные на первичном осмотре признаки инвазии сохранялись.

Сравнительные результаты положительных заключений морфологического исследования и УЗИ по инвазии ПСГ, СТ и ЗН в удаленных глазах представлены в табл. 2.

Детализация заключений УЗИ в отношении инвазии ПСГ, СТ и ЗН представлена в табл. 3.

Предполагаемыми эхографическими признаками инвазии ПСГ считали наличие аналогичных основной опухоли по структуре и эхогенности дополнительных тканей в области цилиарного тела и/или в передней камере глаза (рис. 7). При гистологическом исследовании истинная инвазия ПСГ была выявлена в 11 глазах, на УЗИ инвазия была заподозрена только в 6 случаях.

Информативность УЗИ в определении инвазии опухоли в ПСГ составила: Ч — 36,4 %, Т — 82,4 % и С — 95 %, ППР — 66,7 %, ОПР — 84,4 %.

Таблица 3. Результаты заключений УЗИ при диагностике гистологических факторов риска РБ (n = 51*)

Table 3. The results of conclusions US in the diagnosis of histological risk factors for RB (n = 51*)

Заключение УЗИ Conclusion US	ПСГ Anterior segment of the eye	СТ Vitreous body	ЗН Optic nerve
ИП True positive	4	42	24
ИО True negatives	38	4	4
ЛП False positive	2	0	3
ЛО False negatives	7	1	20
Итого Total	51	47	51

Примечание. * — у 4 из 51 больного в морфологических заключениях отсутствует информация о состоянии СТ, поэтому показатель информативности рассчитывался в группе из 47 пациентов.

Note. * — in 4 out of 51 patients morphological conclusions do not contain information about the state of the vitreous body, therefore the indicator of information content was calculated in the group of 47 patients.

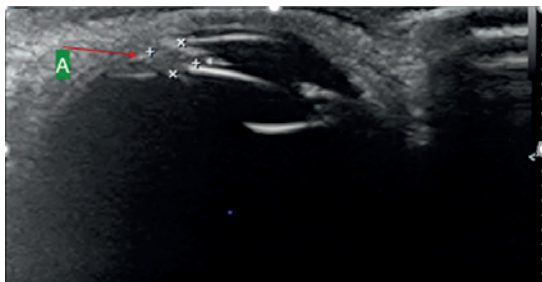


Рис. 7. Мальчик, 9 лет. УЗИ глаза с увеличением и приближением зоны интереса: РБ с распространением в переднюю камеру глаза (стрелка А)

Fig. 7. Boy, 9 years old. US of the eye with an increase and approximation of the area of interest: RB with extension to the anterior chamber of the eye (arrow A)

Инвазию СТ предполагали в случаях эндофитного и смешанного роста опухоли и/или при обнаружении в СТ дополнительных включений неоднородной повышенной эхогенности, в том числе кальцинатных, которые могли прилежать к поверхности опухоли, распространяться в толщу СТ или определяться в нем диффузно.

Включения могли быть разнокалиберными (от точечных до 3 мм в диаметре), глыбчатыми, подвижными или фиксированными (рис. 8, 9).

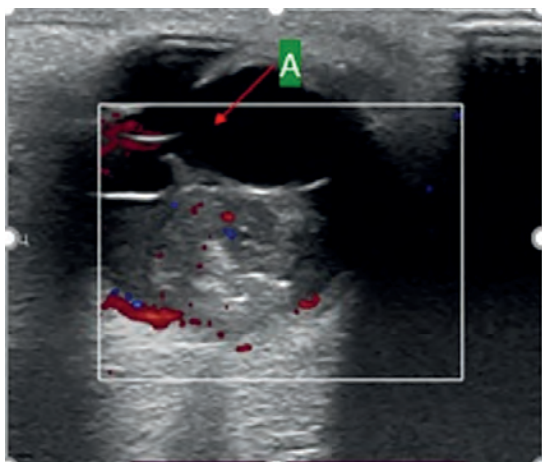


Рис. 8. Девочка, 1 год 8 месяцев. УЗИ глаза: РБ с морфологически подтвержденным распространением в СТ (стрелка А)

Fig. 8. Girl, 1 year 8 months. US eye: RB with morphologically confirmed extension into the vitreous body (arrow A)

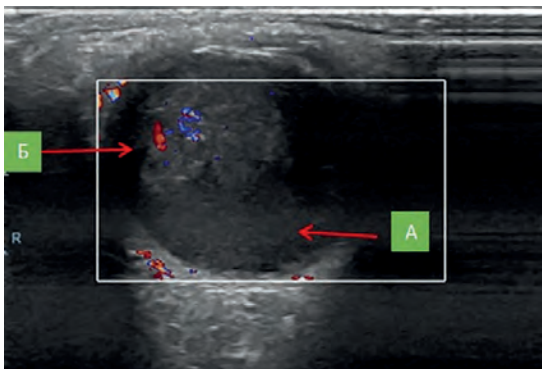


Рис. 9. Девочка, 3 года 3 месяца. УЗИ глаза: РБ с инвазией в СТ. В задних отделах глаза мелкодисперсная взвесь — морфологически подтвержденные отсеивы в СТ (стрелка А), РБ с локусами кровотока в структуре (стрелка Б)

Fig. 9. Girl, 3 years 3 months. US eye: RB with invasion into the vitreous body. In the posterior parts of the eye a finely dispersed suspension is morphologically confirmed screenings in the vitreous body (arrow A), RB with blood flow loci in the structure (arrow B)

При гистологическом исследовании инвазия в СТ была выявлена в 43 глазах, при УЗИ в 42 глазах. В определении инвазии в СТ Ч составила — 97,7 %, С — 100 %, Т — 97,9 %, ППР — 100 %, ОПР — 80 %. Предположительными признаками инвазии в ЗН считали изменение его эхогенности (повышение, понижение, появление неоднородности) и утолщение по сравнению с контралатеральной стороной (рис. 10). Медиана диаметра пораженного ЗН составила 3,6 (3–4,1). По данным гистологического исследования было выявлено 44 случая инвазии ЗН: только преламинарная инвазия отмечена в 20 случаях из них, пре- и интраламинарная инвазия — в 15, пре-, интраламинарная и ретроламинарная — в 9 наблюдениях.

В оценке опухолевой инвазии ЗН Ч УЗИ составила 54,5 %, С — 57,1 %, Т — 54,9 %, ППР — 89 %, ОПР — 16 %.

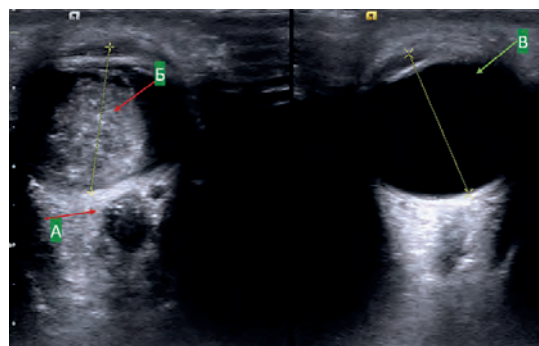


Рис. 10. Мальчик, 2 года. УЗИ глаз. РБ с инвазией в ЗН: утолщение, неоднородное повышение эхогенности ЗН (стрелка А); структура опухоли с кальцинатами (стрелка Б); здоровый глаз (стрелка В)

Fig. 10. Boy, 2 years old. US eyes. RB with invasion of the optic nerve: thickening, heterogeneous increase in the echogenicity of the optic nerve (arrow A); tumor structure with calcifications (arrow B); healthy eye (arrow B)

Обсуждение

Ключевым исследованием в первичной диагностике РБ является офтальмоскопия, при которой в сетчатке выявляются массивные белые очаги с кальцинацией [10]. Основными методами визуализации по рекомендациям Европейской рабочей группы, занимающейся РБ, являются УЗИ и МРТ орбит с внутривенным контрастированием [11].

История использования диагностического УЗИ началась в 1958 г. с разработки Г. Баумом и И.Г Ринвудом двумерного иммерсионного серошкального ультразвукового прибора для применения в офтальмологии [12].

Одними из первых авторов, описавших эхографическую картину РБ, были А. Koch et al. в 1983 г. РБ визуализировалась как дополнительные ткани с высокой отражающей способностью за счет отложения кальция. При обследовании 60 глаз основным диагностическим критерием РБ явилось наличие кальцинации в структуре образования [13].

G. Zilelioglu et al. провели в 1995 г. сравнение эхографических находок с гистологическими результатами у 126 пациентов (132 глаза) с предполагаемой РБ. Исследование выполняли с использованием датчиков 8–10 МГц. РБ имела неоднородную структуру в 84,9 %. Из 132 глаз были прооперированы 129, диагноз подтвержден в 115 (87,12 %) случаях [14, 15].

В настоящее время эхографическим признаком РБ на УЗИ считается внутриглазное образование с кальцинацией, которая является характерным признаком этой опухоли. На ранних этапах она локализована, по мере роста может диффузно поражать ткани глаза. Инвазию ЗН определяют по изменению его нормальной структуры [14, 16].

Совершенствование методов диагностики увеличивает выявляемость опухолей, в том числе и на более ранних стадиях. Учитывая, что РБ быстро прорастает в ткани глаза, распространяется в ЗН и орбиту, а гистологическая верификация не проводится — ранняя и точная диагностика напрямую обуславливает прогноз заболевания [7, 17].

Для диагностики РБ традиционно использовали офтальмологические ультразвуковые сканеры, однако с развитием и совершенствованием оборудования в офтальмологии стали применять мультимодальные приборы, которые при настройке на безопасный для глаза режим позволяют получать четкое двумерное изображение всех структур глаза.

По данным литературных источников, особое внимание уделяется оценке внутриглазного распространения РБ и практически отсутствуют данные о диагностической информативности ультразвукового метода в оценке гистологических факторов риска.

Нашей целью было совершенствование ультразвуковой диагностики РБ у детей путем изучения возможности современных ультразвуковых приборов премиум и экспертного классов в выявлении и оценке местной распространенности этой опухоли.

Для достижения поставленной цели мы детально изучили признаки РБ, а также оценили информативность предполагаемых ультразвуковых признаков распространенности опухоли на ПСГ, СТ и ЗН.

Показатели информативности УЗИ в выявлении РБ аппаратами премиум и экспертного класса оказались достаточно высокими. Два ЛО случая на УЗИ у детей с билатеральной РБ в менее пораженном глазу были выявлены только при офтальмоскопии ретинальной камерой. Три ЛП случая диагностики РБ были связаны с обнаружением в глазах объемных образований при доброкачественной и злокачественной медуллоэпителиомах и при БК, которая может имитировать опухолевый процесс.

Низкие показатели чувствительности (7 ЛО результатов) в выявлении инвазии ПСГ связаны с тем, что эта область особенно сложна для визуализации. Для достижения хорошей визуализации переднего отрезка глаза, особенно передней камеры, необходимо использовать прицельное увеличение и приближение (зум), которые эффективны только при отсутствии движения глаза, что возможно в состоянии глубокой седации.

У 2 пациентов с ЛП результатами, несмотря на то, что опухоль выполняла весь объем глаза, деформировала и тесно прилежала к задней капсуле хрусталика, к области цилиарного тела, поражение ПСГ гистологически не подтвердилось, что говорит об отсутствии специфических признаков инвазии в передний отрезок

глаза (кроме передней камеры). Таким образом, с точки зрения УЗИ можно говорить только о поражении передней камеры глаза, так как эхографически невозможно провести границу, соответствующую зубчатой линии.

По данным литературы, ультразвуковая биомикроскопия является методом, значительно повышающим возможности оценки состояния передней камеры глаза [18].

Высокая информативность УЗИ в оценке инвазии СТ связана с хорошей контрастностью экзогенного изображения опухоли и ее отсевов с анэхогенным СТ.

Значительное количество ЛО случаев (20) в определении инвазии ЗН может быть связано с массивной кальцинацией опухоли и экранированием ЗН, поэтому в протоколе УЗИ целесообразно указывать доступность ЗН для визуализации. Понимая невозможность выявления на УЗИ пре- и интраламинарной инвазии ЗН, мы определили Ч в выявлении только постламинарной инвазии, которая составила 67 % (6 из 9 случаев).

Три ЛП заключения в отношении постламинарной инвазии можно объяснить наличием отека в постламинарном отделе в случаях пре- и интраламинарной инвазии.

Информативность УЗИ в оценке пре- и интраламинарной инвазии ЗН низка, так как нет характерных эхографических признаков, характеризующих данный процесс, поэтому при подозрении на инвазию ЗН необходимо указывать локализацию изменений только в постламинарном отделе.

По данным литературы, инновационным методом, позволяющим осуществлять детальную визуализацию пре- и интраламинарного отделов ЗН, является оптическая когерентная томография [19].

Выводы

Эхографическим признаком РБ является визуализация в глазном яблоке одного (75,8 %) или нескольких (24,2 %) объемных солидных образований, прилежащих к сетчатке, имеющих в 95,0 % наблюдений неоднородную экзогенность, в 93,3 % — кальцинатные и в 19,2 % — жидкостные включения, сопровождающиеся в 70,0 % случаев отслойкой сетчатки.

Информативность УЗИ в выявлении РБ составила: Ч — 98,4 %, С — 96,8 %, Т — 97,7 %. В оценке инвазии опухоли в ПСГ соответственно — 36,4 %, 95,0 %, 82,4 %; в СТ — 97,7 %, 100 %, 97,9 %; в ЗН — 54,5 %, 57,1 %, 54,9 %.

УЗИ с использованием линейных датчиков 9–18 МГц является высокоинформативным методом при выявлении РБ и при оценке распространенности в СТ.

Показатели информативности УЗИ могут быть достаточно высокими в определении инвазии передней камеры, но не переднего отрезка глаза в целом и постламинарного отдела ЗН, без учета пре- и интраламинарной инвазии. Проведение исследования глаз под глубокой седацией пациента улучшает условия визуализации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.).]
2. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. Онкопедиатрия. 2014;1(1):7–12. [Men T.Kh., Polyakov V.G., Aliyev M.D. Epidemiology of malignant neoplasms in children in Russia. Onkopediatriya = Oncopediatria. 2014;1(1):7–12. (In Russ.).]
3. Ушакова Т.Л., Поляков В.Г., Родина А.Д., Власова В.Е., Бланкова Т.И., Артеменко Ю.В., Михайлова Е.В., Крылов А.С., Оджазова А.А., Григоренко В.А., Шириков Е.И., Козлов Н.А., Гаспарян Т.Г., Бекяшев А.Х., Докучаева Я.Ю., Варфоломеева С.Р. Экстраокулярная ретинобластома: обзор литературы и клинический случай (интракраниальная ретинобластома с вовлечением зрительных трактов). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(2):93–105. doi: 10.21682/2311-1267-2022-9-2-93-105. [Ushakova T.L., Polyakov V.G., Rodina A.D., Vlasova V.E., Blankova T.I., Artemenko Yu.V., Mikhailova E.V., Krylov A.S., Odzhazova A.A., Grigorenko V.A., Shirikov E.I., Kozlov N.A., Gasparyan T.G., Bekyashev A.Kh., Dokuchaeva Ya.Yu., Varfolomeeva S.R. Extraocular retinoblastoma: literature review and clinical case (intracranial retinoblastoma involving the visual tracts). Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(2):93–105. (In Russ.).]
4. Янченко Т.В., Громакина Е.В. Эпидемиологические аспекты ретинобластомы. Медицина в Кузбассе. 2015;14(2):4–9. [Yanchenko T.V., Gromakina E.V. Epidemiological aspects of retinoblastoma. Meditsina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass. 2015;14(2):4–9. (In Russ.).]
5. 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.
6. Клинические рекомендации ID:71. Интраокулярная ретинобластома. Год утверждения 2020. [Электронный ресурс]: <https://specialist.nnood.ru/wp-content/uploads/sites/3/2020/11/Intraokulyarnaya-retinoblastoma-KR71.pdf>. [Clinical Recommendations ID:71. Intraocular retinoblastoma. Year of approval 2020. [Electronic resource]: <https://specialist.nnood.ru/wp-content/uploads/sites/3/2020/11/Intraokulyarnaya-retinoblastoma-KR71.pdf>. (In Russ.).]
7. 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. doi: 10.15690/onco.v2.i1.1504. [Kozlova V.M., Kazubskaya T.P., Sokolova I.N., Alekseeva E.A., Babenko O.V., Bliznetz E.A., Ushakova T.L., Mikhailova S.N., Lubchenko L.N., Polyakov V.G. Retinoblastoma: diagnostics and genetic counseling. Onkopediatriya = Oncopediatria. 2015;2(1):30–8. (In Russ.).]
8. Ушакова Т.Л., Павловская А.И., Поляков В.Г. Морфологические факторы прогноза у детей с односторонней ретинобластомой после инициальной энуклеации. Онкохирургия. 2011;3(4):4–8. [Ushakova T.L., Pavlovskaya A.I., Polyakov V.G. Morphological prognostic factors in children with unilateral retinoblastoma after initial enucleation. Onkokhirurgiya = Oncosurgery. 2011;3(4):4–8. (In Russ.).]
9. Ушакова Т.Л., Волкова А.С., Горбунова Т.В., Горовцова О.В., Долгополов И.С., Михайлова Е.В., Панфёрова Т.Р., Глеков И.В., Поляков В.Г. Ретинобластома с экстраокулярным ростом по зрительному нерву: клинический случай. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019;6(4):83–92. doi: 10.21682/2311-1267-2019-6-4-83-92. [Ushakova T.L., Volkova A.S., Gorbunova T.V., Gorovtsova O.V., Dolgoplov I.S., Mikhailova E.V., Panferova T.R., Glekov I.S., Polyakov V.G. Retinoblastoma with extraocular extension on the optic nerve: the case report. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2019;6(4):83–92. (In Russ.).]
10. Яровой А.А., Котова Е.С., Котельникова А.В. Дифференциальная диагностика ретинита Коатса и ретинобластомы. Медицинский вестник Башкортостана. 2020;15(4):88. [Yarovoi A.A., Kotova E.S., Kotelnikova A.V., Yarovaya V.A. Differential diagnosis of Coats retinitis and retinoblastoma. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan. 2020;15(4):88. (In Russ.).]
11. de Graaf P., Görcke S., Rodjan F., Galluzzi P., Maeder P., Castellijn J.A., Brisse H.J.; European Retinoblastoma Imaging Collaboration (ERIC). Guidelines for imaging retinoblastoma: imaging principles and MRI standardization. Pediatr Radiol. 2012;42(1):2–14. doi: 10.1007/s00247-011-2201-5.
12. Киселева Т.Н., Зайцев М.С., Луговкина К.В. Вопросы безопасности диагностического ультразвука в офтальмологии. Офтальмология. 2018;15(4):447–54. doi: 10.18008/1816-5095-2018-4-447-454. [Kiseleva T.N., Zaitsev M.S., Lugovkina K.V. The Safety of Diagnostic Ultrasound in Ophthalmology. Oftal'mologiya = Ophthalmology. 2018;15(4):447–54. (In Russ.).]
13. Echography in retinoblastoma. E. Gerke and W. Höpping. Universitäts-Augenklinik Essen, Hufelandstr. 55, 1983 г.
14. Goeres P., Zeiler F.A., Unger B., Karakitsos D., Gillman L.M. Ultrasound assessment of optic nerve sheath diameter in healthy volunteers. J Crit Care. 2016;31(1):168–71. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.10.009.
15. Zileliolu G., Gunduz K. Ultrasonic findings in intraocular retinoblastoma and correlation with histopathologic diagnosis. Int Ophthalmol. 1995;19:71–5. doi: 10.1007/bf00133175.
16. Albader F., Fatani D. Uses of Radiological Imaging in Retinoblastoma In: Retinoblastoma – Past, Present and Future, 2019. Pp. 1–14. doi: 10.5772/intechopen.86828.
17. AlAli A., Kletke S., Gallie B., Lam W.-C. Retinoblastoma for pediatric ophthalmologists. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2018;7(3):160–8. doi: 10.22608/APO.201870.
18. Киселева Т.Н., Луговкина К.В., Гусева Н.В., Зайцев М.С. Возможности ультразвуковых методов исследования в диагностике новообразований век. Вестник офтальмологии. 2020;136(3):51–8. doi: 10.171116/oftalma202013603151. [Kiseleva T.N., Lugovkina K.V., Guseva N.V., Zaitsev M.S. Possibilities of ultrasound methods in diagnostics of eyelid tumors. Bulletin of Ophthalmology = The Russian Annals of Ophthalmology/Vestnik Oftalmologii. 2020;136(3):51–8. (In Russ.).]
19. Jeoung J.W., Yang H., Gardiner S., Wang Y.X., Hong S., Fortune B., Girard M.J.A., Hardin C., Wei P., Nicoleta M., Vianna J.R., Chauhan B.C., Burgoyne C.F. Optical Coherence Tomography Optic Nerve Head Morphology in Myopia I: Implications of Anterior Scleral Canal Opening Versus Bruch Membrane Opening Offset. Am J Ophthalmol. 2020;218:105–19. doi: 10.1016/j.ajo.2020.05.015.

Применение современных методик терапии при развитии жизнеугрожающих осложнений у пациента после повторной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: обзор литературы и клинический случай

К.А. Сергеев¹, Е.Б. Мачнева^{1,2}, Т.З. Алиев¹, И.О. Костарева¹, Т.Т. Валиев¹, М.В. Киселевский¹, Р.Я. Власенко¹, К.И. Киргизов¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

²РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117

Контактные данные: Карина Андреевна Сергеев karina_s19@mail.ru

Не вызывает сомнения, что аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) — один из наиболее эффективных методов лечения для многих тяжелых заболеваний. Однако, несмотря на значительный прогресс, алло-ТГСК по-прежнему ассоциирована с высокой частотой осложнений и летальности в посттрансплантационном периоде в связи с токсичностью режимов кондиционирования, инфекционными и иммунными состояниями. Острые осложнения, такие как эндотелиальные повреждения, острая и хроническая реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), остаются основными причинами летальности после алло-ТГСК. В своем клиническом случае мы продемонстрировали пример развития таких жизнеугрожаемых осложнений, как ассоциированная с трансплантацией тромботическая микроангиопатия и РТПХ, у пациента после повторной алло-ТГСК, а также их успешное купирование современными методиками терапии, включающими введение близкородственных донорских мезенхимальных стволовых клеток и блокатора комплемента экулизумаба.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, трансплантат-ассоциированная тромботическая микроангиопатия, экулизумаб, мезенхимальные стволовые клетки, Элизария

Для цитирования: Сергеев К.А., Мачнева Е.Б., Алиев Т.З., Костарева И.О., Валиев Т.Т., Киселевский М.В., Власенко Р.Я., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Применение современных методик терапии при развитии жизнеугрожающих осложнений у пациента после повторной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: обзор литературы и клинический случай. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(1):57–67.

Информация об авторах

К.А. Сергеев: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: karina_s19@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>

Е.Б. Мачнева: к.м.н., врач-гематолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>, SPIN-код: 6143-8644

Т.З. Алиев: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

И.О. Костарева: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

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

М.В. Киселевский: д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточного иммунитета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kisele@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0132-167X>

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

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова 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 им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

К.А. Сергеев: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи

Е.Б. Мачнева, И.О. Костарева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, подготовка списка литературы

Т.З. Алиев: разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы, составление резюме

Т.Т. Валиев, М.В. Киселевский, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева: разработка концепции статьи, анализ литературных данных, научное редактирование статьи

Р.Я. Власенко: получение и характеристика мезенхимальных стволовых клеток

Modern methods of therapy in the development of life-threatening complications in a patient after repeated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: review of the literature and clinical case

K.A. Sergeenko¹, E.B. Machneva^{1, 2}, T.Z. Aliev¹, I.O. Kostareva¹, T.T. Valiev¹, M.V. Kiselevskiy¹, R.Ya. Vlasenko¹, K.I. Kirgizov¹, S.R. Varfolomeeva¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;

²Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow, 117997, Russia

There is no doubt that allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is one of the most effective treatments for many serious diseases. However, despite significant progress, allo-HSCT is still associated with a high rate of complications and mortality in the post-transplant period due to the toxicity of conditioning regimens, infectious and immune conditions. Acute complications such as endothelial injury, acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD) remain the main causes of mortality after allo-HSCT. In our clinical case, we demonstrated an example of the development of such life-threatening complications as transplant-associated thrombotic microangiopathy and GVHD in a patient after repeated allo-HSCT, as well as the successful relief of these complications by modern therapeutic methods, including the introduction of closely related donor mesenchymal stem cells and the complement blocker eculizumab.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, transplant-associated thrombotic microangiopathy, eculizumab, mesenchymal stem cells, Elizaria

For citation: Sergeenko K.A., Machneva E.B., Aliev T.Z., Kostareva I.O., Valiev T.T., Kiselevskiy M.V., Vlasenko R.Ya., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Modern methods of therapy in the development of life-threatening complications in a patient after repeated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: review of the literature and clinical case. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(1):57–67.

Information about the authors

K.A. Sergeenko: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: karina_s19@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>

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

T.Z. Aliev: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

I.O. Kostareva: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at 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>

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 named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov 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>

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

R.Ya. Vlasenko: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory of Cellular Immunity of the Research Institute of Experimental Diagnostics and Tumor Therapy 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>

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

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

Authors' contributions

K.A. Sergeenko: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing the text of the article

E.B. Machneva, I.O. Kostareva: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of a list of references

T.Z. Aliev: development of article design, preparation of a list of references, composing a resume

T.T. Valiev, M.V. Kiselevskiy, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva: development of the concept of the article, analysis of literature data, scientific editing of the article

R.Ya. Vlasenko: generation and characterization of mesenchymal stem cells

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

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является эффективным и во многих случаях жизненноспасающим методом лечения некоторых тяжелых гематологических злокачественных и незлокачественных заболеваний,

а также ряда врожденных патологий иммунной системы и нарушений обмена веществ. Целью алло-ТГСК служит излечение основного заболевания, обеспечение ожидаемой продолжительности и качества жизни пациента. В настоящее время значительно усовершенствовались методы как самой процедуры трансплан-

тации, так и сопроводительной терапии, тем не менее проведение алло-ТГСК по-прежнему сопряжено с высоким риском развития ряда тяжелых осложнений. Эти осложнения связаны как с токсичностью режимов кондиционирования, включающих высокие дозы химиопрепаратов и/или лучевую терапию, так и с развитием инфекционных осложнений на фоне иммуно/миелоабляции, а также тяжелыми иммунопатологическими процессами [1–3].

Такие осложнения алло-ТГСК, как тяжелые инфекции, острая и хроническая реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), веноокклюзионная болезнь печени (ВОБ), ассоциированная с трансплантацией тромботическая микроангиопатия (ТА-ТМА), нередко сочетающиеся с недостаточностью трансплантата (НТ), остаются основными причинами трансплантационной летальности. Современные методы профилактики и лечения инфекционных осложнений включают широкий спектр антимикробных и противовоспалительных средств. Осложнения, связанные с иммунопатологическими процессами, контролируются иммуносупрессивными, иммуномодулирующими средствами, в том числе таргетными препаратами и клеточными технологиями (введение донорских мезенхимальных стволовых клеток (МСК)). Факторы риска манифестации и прогрессирования нередко едины для разных посттрансплантационных осложнений, а у части пациентов они развиваются сочетанно или последовательно, что значительно ухудшает прогноз и затрудняет процесс лечения.

Ассоциированная с трансплантацией тромботическая микроангиопатия

Одним из ранних осложнений алло-ТГСК, связанных с повреждением эндотелия, является ТА-ТМА, которая характеризуется микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией потребления за счет образования тромбов в микрососудистом русле и, как следствие, — дисфункцией ишемизированных органов. ТА-ТМА ассоциирована со значительным снижением выживаемости после алло-ТГСК. ТА-ТМА является результатом сложного патофизиологического процесса поражения эндотелия у предрасположенных пациентов, опосредованного комбинацией различных повреждающих факторов: режима предтрансплантационного кондиционирования, ингибиторов кальциневрина, РТПХ, инфекций, провоспалительных цитокинов. Частота встречаемости ТА-ТМА, по данным различных источников, широко варьирует от 0 до 74 %, что связано с отсутствием стандартизированных подходов к диагностике данного осложнения [4–8].

Патогенез ТА-ТМА включает повреждение эндотелиальных клеток с развитием протромботического и провоспалительного статусов, активацией антигенпрезентирующих клеток и лимфоцитов, компонентов комплемента и образованием микротромбов. В настоящее время гипотеза «двойного удара» пытается объединить патогенетические механизмы

ТА-ТМА. «Первый удар» производится стандартными повреждающими эндотелиальную клетку факторами (например, провоспалительными цитокинами), возникающими вследствие химиотерапии при кондиционировании, инфекции, лучевой терапии, неполной совместимости донора и реципиента. «Второй удар» наносят ингибиторы кальциневрина и mTOR, тяжелые инфекции после ТГСК. Циклоспорин и такролимус, используемые для профилактики РТПХ, способствуют повреждению эндотелия за счет прямого цитотоксического воздействия, агрегации тромбоцитов, повышения фактора Виллебранда и тромбомодулина, изменений в регуляции комплемента и снижения продукции простаглицина и оксида азота [9, 10]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что риск ТА-ТМА возрастает еще более у тех, кто получает ингибиторы кальциневрина в сочетании с режимами кондиционирования, содержащими бусульфид и циклофосфамид [11]. В ряде случаев ТА-ТМА приобретает тяжелое течение, но также нередко разрешается при снижении дозы ингибитора кальциневрина или его замене на другой препарат для профилактики РТПХ. Аутопсийное исследование показало, что у пациентов с острой РТПХ наблюдается 4-кратное увеличение частоты ТА-ТМА по сравнению с больными без нее [12]. Развитие ТА-ТМА на фоне РТПХ связывают с повреждением эндотелия, вторичным по отношению к увеличению циркулирующих цитокинов, снижению эндотелиальных факторов роста, активации коагуляционного каскада и прямому повреждению эндотелия цитотоксическими донорскими Т-клетками [13].

Инфекции, ассоциированные с повышенным риском развития ТА-ТМА, включают аспергиллез, вирусные инфекции (цитомегаловирус, аденовирус, парвовирус В19, вирус герпеса человека 6-го типа, полиомавирус) [14–19]. Повышенные уровни тромбомодулина, ингибитора активатора плазминогена типа 1, интерлейкина-8 и гамма-интерферона наблюдались у пациентов с вирусемией, что, вероятно, играет роль в патогенезе [20, 21].

Для диагностики ТА-ТМА наиболее значимыми являются клиничко-лабораторные критерии, представленные в табл. 1.

В последние годы подход к лечению ТА-ТМА развивался на основе более глубокого понимания ее патофизиологии. Профилактические меры, такие как предупреждение эндотелиальной токсичности, инфекции и оптимизация режимов кондиционирования, могут свести к минимуму повреждение эндотелия [24]. Оптимальная поддерживающая терапия, включая минимизацию трансфузий компонентов крови, лечение артериальной гипертензии и раннюю терапию инфекции, является ключевым элементом лечения ТА-ТМА. Дополнительные терапевтические опции включают отмену ингибиторов кальциневрина, плазмаферез, применение ритуксимаба, дефибротида и экулизумаба. Своевременная диагностика и раннее начало лечения ТА-ТМА могут привести к улучшению результатов.

Таблица 1. Диагностические критерии ТА-ТМА [22, 23]

Table 1. Diagnostic criteria for TA-TMA [22, 23]

А. Микроангиопатия, диагностированная при биопсии ткани <i>A. Microangiopathy diagnosed on tissue biopsy</i>	
или/or	
Б. Лабораторные и клинические маркеры ТА-ТМА <i>B. Laboratory and clinical markers of TA-TMA</i>	
Маркер <i>Marker</i>	Характеристика <i>Characteristic</i>
1. Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) <i>Lactate dehydrogenase (LDH)</i>	Концентрация в крови более верхней границы возрастной нормы <i>The concentration in the blood is more than the upper limit of the age norm</i>
2. Протеинурия <i>Proteinuria</i>	Соотношение белок/креатинин мочи ≥ 2 мг/мг <i>Urinary protein/creatinine ratio ≥ 2 mg/mg</i>
3. Артериальная гипертензия <i>Arterial hypertension</i>	Возраст больного < 18 лет: артериальное давление на уровне 95-го перцентиля для соответствующего возраста, пола и роста Возраст больного ≥ 18 лет: артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт. ст. <i>Patient age < 18 years: blood pressure at the 95th percentile for age, sex and height</i> <i>Patient age ≥ 18 years: blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg</i>
4. Тромбоцитопения <i>de novo</i> <i>De novo thrombocytopenia</i>	Тромбоцитопения с количеством тромбоцитов $< 50 \times 10^9$ /л или снижением количества тромбоцитов на ≥ 50 % <i>Thrombocytopenia with a platelet count $< 50 \times 10^9$/L or a decrease in platelet count by ≥ 50 %</i>
5. Анемия <i>de novo</i> <i>De novo anemia</i>	Гемоглобин ниже возрастной нормы или анемия, требующая трансфузионной поддержки <i>Hemoglobin below normal age or anemia requiring transfusion support</i>
6. Признаки микроангиопатии <i>Signs of microangiopathy</i>	Увеличение уровня шизоцитов в периферической крови или гистологические признаки микроангиопатии в образце ткани <i>Increased peripheral blood schizocytes or histological evidence of microangiopathy in a tissue sample</i>
7. Активация компонентов комплемента <i>Activation of complement components</i>	Повышение концентрации sC5b-9 в сыворотке выше нормы <i>An increase in the concentration of sC5b-9 in serum above normal</i>

Примечание. 2 + 7 – при диагнозе ТМА прогностически неблагоприятные признаки.

Note. 2 + 7 – with TMA diagnosis, prognostically unfavorable signs.

В связи с известной ролью активации системы комплемента в развитии ТА-ТМА моноклональное антитело экулизумаб все чаще используется для лечения пациентов с данным осложнением. Экулизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против C5, которое блокирует активацию комплемента и предотвращает образование мембрано-атакующего комплекса. Опубликованные литературные данные по применению экулизумаба при ТА-ТМА ограничены небольшими ретроспективными исследованиями. Так, проспективное исследование по применению экулизумаба у 64 детей с ТА-ТМА показало, что при наблюдении в течение года ответ на терапию отмечался в 64 % случаев, а общая выживаемость составила 66 %. Среди умерших у 2 отмечено разрешение ТА-ТМА, а у остальных 27 сохранялись признаки активной ТМА на момент смерти [25–28]. Пациентам с ТА-ТМА может не потребоваться пожизненная терапия экулизумабом, поскольку наличие фактора повреждения эндотелия и дисрегуляции комплемента в большинстве случаев носит временный характер. Успешное прекращение терапии было продемонстрировано в нескольких исследованиях, и только в одном подтвержденном рецидиве, где пациент ответил на повторное введение дозы [25]. Отказ от экулизумаба следует рассматривать только после полного исчезновения гематологических маркеров ТМА и полной блокады комплемента.

Недостаточность трансплантата

НТ определяется как неспособность достичь устойчивой функции трансплантата после алло-ТГСК. При этом встречаются различные случаи НТ, основные дефиниции которых представлены в табл. 2.

Общая частота НТ составляет менее 5 %, чаще встречается у пациентов после трансплантации гаплоидентичных стволовых клеток – примерно в 10 % случаев [30–32]. Это осложнение алло-ТГСК связано со значительной заболеваемостью и смертностью, в первую очередь от инфекций и геморрагических осложнений.

Этиология НТ в большинстве случаев многофакторная (табл. 3).

Некоторые факторы риска развития НТ (специфика основного заболевания, недостаточное количество стволовых клеток в трансплантате, режим кондиционирования, наличие донор-специфических антител, тяжелые аллоиммунные процессы) совпадают с факторами риска других посттрансплантационных осложнений, поэтому НТ нередко сочетается с течением тяжелых инфекций, РТПХ, ТА-ТМА [33]. Нарушение микроокружения в КМ считается основной причиной длительной цитопении и вторичной НТ после алло-ТГСК. Поскольку МСК являются мультипотентными предшественниками для нескольких компонентов микроокружения в КМ, они могут играть ключевую роль в процессе восстановления костномозгового кроветворения при НТ.

Таблица 2. Виды НТ [29]

Table 2. Types of graft failure [29]

Терминология Terminology	Определение Definition	Примечание Note
Первичная недостаточность трансплантата (первичное неприживание)	Абсолютное содержание нейтрофилов в крови $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ на +28-й день, гемоглобина $< 80 \text{ г/л}$ и тромбоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$	При использовании кондиционирования с пониженной интенсивностью (РИК) требуется подтверждение (химеризм) донорского происхождения клеток. При трансплантации пуповинной крови показатели оцениваются на +42-й день
Primary graft failure (primary non-engraftment)	Absolute blood neutrophil count $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ on day +28, hemoglobin $< 80 \text{ g/L}$ and platelets $< 20 \times 10^9/\text{L}$	When using RIC, confirmation (chimerism) of the donor origin of the cells is required. For cord blood transplantation, the indicators are estimated at +42 days
Вторичная НТ	Абсолютное содержание нейтрофилов в крови $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ после первоначального приживления, не связанное с рецидивом, инфекцией или лекарственной токсичностью	При использовании РИК: потеря донорского кроветворения до $< 5 \%$
Secondary graft failure	Absolute blood neutrophil count $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ after initial engraftment, not associated with relapse, infection, or drug toxicity	When using RIC: loss of donor hematopoiesis up to $< 5 \%$
Гипофункция трансплантата	2- или 3-ростковая цитопения > 2 нед, после +28-го дня	При наличии донорского химеризма $> 5 \%$
Transplant hypofunction	Two or three line cytopenia > 2 weeks after +28 days	In the presence of donor chimerism $> 5 \%$
Отторжение трансплантата	Абсолютное содержание нейтрофилов в крови $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ после первоначального приживления	НТ, вызванная иммунным отторжением донорских клеток клетками реципиента
Transplant rejection	Absolute blood neutrophil count $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ after initial engraftment	Graft failure caused by immune rejection of donor cells by recipient cells

Таблица 3. Факторы риска развития НТ [29]

Table 3. Risk factors for the development of graft failure [29]

Предтрансплантационные трудно модифицируемые факторы Pre-transplant hard-to-modify factors	Предтрансплантационные легко модифицируемые факторы Pre-transplant easily modified factors	Пери-посттрансплантационные факторы Peri-post-transplant factors
Неполная совместимость с донором по HLA Незлокачественное заболевание Прогрессия основного заболевания Обширный фиброз костного мозга (КМ) Средний возраст донора Спленомегалия Incomplete HLA match with the donor Non-malignant disease Progression of the underlying disease Extensive bone marrow fibrosis Mean age of the donor Splenomegaly	Источник гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) Кондиционирование Деплеция Т-клеток Source of hematopoietic stem cells Conditioning T-cell depletion	Количество клеток CD34 ⁺ Вирусные инфекции РТПХ Токсичность лекарств CD34 ⁺ cell count Viral infections GVHD Drug toxicity
	Перегрузка железом HLA-антитела Длительный трансфузионный анамнез Iron overload HLA antibodies Long history of transfusion	—

Мезенхимальные стволовые клетки

МСК — это мультипотентные стволовые негемопоэтические клетки, обладающие выраженным репаративным потенциалом благодаря способности дифференцироваться в клетки различных соматических линий и в первую очередь — в клетки мезодермального происхождения [34], возможности продуцировать большой спектр цитокинов и ростовых факторов. МСК могут быть выделены из многих тканей, таких как КМ, жировая ткань, пуповинная кровь и плацента. В КМ МСК дифференцируются в клетки стромы КМ, остеобласты, остеобласты и эндотелиальные клетки. Все эти клетки образуют микроокружение КМ, известное как ниша ГСК, и поддерживают кроветворение [35, 36]. Помимо способности поддерживать гемопоэз, МСК способны модулировать иммунные реакции (табл. 4),

в том числе благодаря продукции цитокинов и факторов роста [34, 37], что и позволяет использовать МСК для лечения РТПХ после алло-ТГСК [38, 39].

Важно, что для терапевтического использования МСК могут быть легко размножены и сохранены путем криоконсервации. Культивированные ex vivo МСК, полученные от стороннего донора, могут быть использованы для пациентов без учета совместимости по HLA, так как МСК способны избегать аллогенного отторжения благодаря отсутствию экспрессии молекул HLA II класса, а также костимулирующих молекул CD80, CD86 и CD40 [40, 41]. Благодаря этим свойствам МСК применяют для терапии НТ и РТПХ после алло-ТГСК (см. табл. 4).

МСК обычно вводят в виде повторных инфузий примерно по $2-3 \times 10^6$ клеток на 1 кг массы тела

Таблица 4. Влияние МСК на клеточный и гуморальный ответы [37]

Table 4. Effect of MSCs on the cellular and humoral responses [37]

Клетки-мишени <i>Target cells</i>	Механизм действия <i>Mechanism of action</i>
Аллогенные зрелые лимфоциты <i>Allogeneic mature lymphocytes</i>	Ингибирование пролиферации <i>Proliferation inhibition</i>
Антигенпрезентирующие клетки/дендритные клетки <i>Antigen presenting cells/dendritic cells</i>	Ингибирование пролиферации и созревания Ингибирование аллогениндуцированной дифференцировки из CD34 ⁺ предшественников и моноцитов Нарушение функции <i>Inhibition of proliferation and maturation</i> <i>Inhibition of allogeneic-induced differentiation from CD34⁺ progenitors and monocytes</i> <i>Impaired function</i>
T- и B-лимфоциты <i>T- and B-lymphocytes</i>	Ингибирование аллореактивной пролиферации <i>Inhibition of alloreactive proliferation</i>
T-лимфоциты <i>T-lymphocytes</i>	Стимуляция образования T-регуляторных и супрессорных лимфоцитов Ингибирование образования цитотоксических лимфоцитов (без снижения активности уже образованных) <i>Stimulation of the formation of T-regulatory and suppressor lymphocytes</i> <i>Inhibition of the formation of cytotoxic lymphocytes (without reducing the activity of already formed ones)</i>
B-лимфоциты <i>B-lymphocytes</i>	Нарушение дифференцирования в плазматические клетки <i>Impaired differentiation into plasma cells</i>
Натуральные киллеры <i>Natural killers</i>	Снижение активности <i>Decreased activity</i>

пациента с интервалом в неделю. Опубликованы также данные о возможности внутрикостного введения МСК при терапии рефрактерной РТПХ с гипофункцией трансплантата [37].

Клинический случай

Пациент Ф., 6 лет, с основным клиническим диагнозом «острый лимфобластный лейкоз, ВП-иммуно-подвариант, центральная нервная система (ЦНС) — статус 1. Первая клиничко-гематологическая ремиссия. Программная терапия в рамках протокола ALL IC-BFM 2002. Ранний комбинированный костно-мозговой и ЦНС-рецидив. Состояние после терапии по протоколу ALL REZ BFM 2002. Полная клиничко-гематологическая ремиссия, негативный МОБ-статус (минимальная остаточная болезнь)». Пациент поступил в отделение ДТКМ для проведения этапа алло-ТГСК от HLA- гаплогидентичного донора (матери).

В рамках стандартного миелоаблативного предтрансплантационного кондиционирования проведено тотальное облучение тела (TOT) в суммарной дозе 12 Гр (разовая доза — 3 Гр), введен этопозид 60 мг/кг. Профилактика РТПХ включала: ритуксимаб 375 мг/м² на —1-й день, абатацепт 10 мг/кг на —1, +7, +14, +21, +28-й дни, посттрансплантационный циклофосфамид 50 мг/кг на +3, +4-й дни, циклоспорин А в стартовой дозе 2 мг/кг под контролем токсичности и концентрации в крови. Кондиционирование на фоне стандартной сопроводительной терапии перенес удовлетворительно. В качестве источника ГСК использовался КМ. Клеточность CD34⁺-трансплантата составляла $3,2 \times 10^6$ на 1 кг массы тела реципиента. В раннем посттрансплантационном периоде отмечалось развитие инфекционных осложнений: орофарингеальный мукозит I степени, нейтропенический энтероколит II степени. По данным миелограммы и исследования гемопоэтического химериз-

ма на +28-й день от ТГСК констатируется первичное неприживание трансплантата.

Согласно стандарту ведения пациентов с первичным неприживлением трансплантата, учитывая высокие риски прогрессии основного заболевания и развития фатальных инфекционных осложнений на фоне аплазии кроветворения у данного больного, а также ввиду отсутствия альтернативного донора, по результатам проведенного консилиума принято решение о выполнении повторной алло-ТГСК от того же донора с применением миелоаблативного режима кондиционирования. В качестве источника трансплантата использовались мобилизованные периферические стволовые клетки донора. Проведено кондиционирование в объеме: флударабин 90 мг/м², мелфалан 140 мг/м². Профилактика РТПХ включала: абатацепт 10 мг/кг на —1, +7, +14, +21, +28-й дни, ритуксимаб 375 мг/м² на —1-й день, тоцилизумаб 8 мг/кг, посттрансплантационный циклофосфамид 50 мг/кг в дни +3, +4, такролимус в стартовой дозе 0,04 мг/кг под контролем концентрации препарата в крови. Кондиционирование и трансплантацию пациент перенес удовлетворительно на фоне стандартной сопроводительной терапии. Клеточность CD34⁺-трансплантата составляла $13,4 \times 10^6$ на 1 кг массы тела реципиента. Восстановление лейкоцитарного роста зафиксировано на +80-е сутки, на +89-е — приживание по тромбоцитарному росту.

В раннем посттрансплантационном периоде отмечалось развитие инфекционных осложнений (нейтропенический энтероколит II степени, орофарингеальный мукозит II степени), успешно купированных на фоне сопроводительной терапии. На +5-е сутки от повторной алло-ТГСК диагностированы клиничко-лабораторные проявления синдрома эндотелиального повреждения (повышенной капиллярной проницаемости) в виде резистентности к гемотрансфузиям, тенденции к задержке

жидкости, полисерозита, гепатоспленомегалии по данным ультразвукового исследования, гипоальбуминемии, коагулопатии. На фоне проводимой терапии дефибридом 25 мг/кг/сут и стандартной профилактики препаратами урсодезоксихолевой кислоты, низкомолекулярным гепарином в течение недели проявления полностью купированы.

Через 2 мес после проведения повторной алло-ТГСК у ребенка манифестировала ТА-ТМА, клинико-лабораторными критериями которой явились следующие:

- проведение в анамнезе алло-ТГСК;
- стойкая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление более 140 мм рт. ст.);
- длительная тромбоцитопения, резистентная к замещающим трансфузиям;
- повышение уровня шизоцитов в крови;
- повышенный уровень ЛДГ;
- анемический синдром;
- длительная терапия ингибиторами кальциневрина;
- протеинурия.

Согласно решению консилиума врачей принято решение о проведении таргетной терапии “off-label” препаратом экулизумаб (Элизария®, АО «ГЕНЕРИУМ») 600 мг по жизненным показаниям. Препарат вводился еженедельно двукратно, осложнений после введения не зафиксировано. Принимая во внимание купирование проявлений ТА-ТМА, а также снижение уровня комплемента СН-50 до нормальных значений, введение экулизумаба было прекращено.

С +71-го дня после повторной ТГСК у пациента отмечалась манифестация острой РТПХ II стадии: кожная форма до III степени, кишечная форма до II степени, а также интестинальные проявления в виде диареи до 6 раз/сут. Появилась диффузная мелкая пятнисто-папулезная сыпь в области туловища, верхних и нижних конечностей, стоп и ладоней, шеи с инфильтративным компонентом, сопровождающаяся выраженным зудом (рисунок). Согласно результатам исследования биоптатов кожи после punch-биопсии

методом полимеразной цепной реакции не обнаружено вирусов герпеса 1, 2, 6-го типов, а также Эпштейна–Барр и цитомегаловируса. По данным гистологического исследования констатируется наличие признаков РТПХ. Проводилась иммуносупрессивная терапия (ИСТ) в объеме: метилпреднизолон 2 мг/кг/сут с постепенной редукцией дозы до 1 мг/кг/сут, тоцилизумаб 8 мг/кг; абатацепт 10 мг/кг; топическая терапия средствами с глюкокортикоидами и блокаторами кальциневрина, внутрь назначался будесонид. На фоне проводимого лечения кожные и интестинальные проявления полностью нивелированы.

С +90-х суток после повторной ТГСК манифестировало поражение печени в виде увеличения печеночных трансаминаз максимально до 30 норм, билирубина до 90 мкмоль/л, гамма-глутамилтранспептидазы до 1200 Ед/л, клинически — иктеричность слизистых оболочек, склер, кожи, зуд кожи. Проведена редукция гепатотоксичных препаратов, начата гепатопротекторная и детоксикационная терапия, эскалирована ИСТ метилпреднизолоном 1 мг/кг/сут с проведением пульс-терапии 2 мг/кг/сут без эффекта, далее последовательное назначение комбинации иммуносупрессивных препаратов (такролимус, циклоспорин А, сиролимус, введение тоцилизумаба, абатацепта). На фоне терапии отмечалась стабилизация маркеров цитолиза гепатоцитов и билирубина.

В течение полугода от ТГСК у пациента фиксировалась выраженная гипофункция трансплантата по всем росткам — лейкопения IV степени вплоть до агранулоцитоза, тромбоцитопения IV степени с гемотрансфузионной зависимостью от тромбоконцентрата ежедневно, от эритроцитной взвеси 2 раза/нед. Проводилась попытка стимуляции лейкопоза гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) с эскалацией дозы до 10 мкг/кг — без эффекта. Для оценки функции трансплантата и статуса основного заболевания проводились регулярные костномозговые пункции, по данным которых сохранялись ремиссия по основному



Острая РТПХ кожной формы
Acute cutaneous GVHD

заболеванию, МОБ-негативный статус, смешанный донорский химеризм: общий, линейный $CD3^+$ — не менее 99 % донорских клеток, $CD34^+$ — 20,7 % собственных клеток.

С учетом выраженной гипопункции трансплантата, неэффективности ранее проводимой терапии в целях восстановления микроокружения в КМ, а также в рамках терапии печеночной формы стероид-рефрактерной хронической РТПХ, согласно решению консилиума специалистов и письменному согласию законного представителя пациенту были введены гаплоидентичные донорские МСК, полученные из аспирата КМ донора ГСК (матери) и культивированные *in vitro* в целях экспансии клеток в течение 2 пассажей. Инфузии МСК в количестве 2–3 млн клеток (0,083–0,125 млн на 1 кг веса) проводились ежемесячно внутривенно струйно с премедикацией антигистаминными препаратами, осложнений после данной процедуры не зафиксировано. После 3 первых введений МСК была отмечена положительная динамика в виде улучшения функции трансплантата — зафиксировано восстановление лейкоцитарного ростка (поддержание уровня лейкоцитов не менее 1 тыс/мкл без стимуляции Г-КСФ), снижение гемотрансфузионной зависимости. Кроме того, констатированы стабилизация, а в дальнейшем и улучшение в течении печеночной формы РТПХ, постепенное снижение уровня билирубина до 30 мкмоль/л, печеночных трансаминаз до 15 норм.

В настоящее время через год от повторной ТГСК трансплантат у пациента функционирует с менее выраженной гипопункцией по всем росткам, сохраняется потребность в стимуляции лейкопоза Г-КСФ раз в неделю, гемотрансфузионная зависимость от тромбоконтрата и эритроцитарной взвеси еженедельная, сохраняется волнообразное течение печеночной формы РТПХ с некоторой стабилизацией. Больной продолжает получать комбинированную ИСТ, в том числе введения МСК. По данным контрольных обследований по основному заболеванию сохраняется статус клинко-гематологической и иммунологической ремиссии, смешанный донорский химеризм (без ухудшения).

Обсуждение

Несмотря на совершенствование методов проведения и сопроводительной терапии, ТГСК остается процедурой высокого риска со значительной летальностью, связанной с токсичностью режимов кондиционирования, риском отторжения трансплантата, инфекционными, токсическими осложнениями и развитием РТПХ. Острые осложнения, такие как ранние эндотелиальные повреждения, ВОБ, острая и хроническая РТПХ и инфекционные состояния, остаются основными препятствиями для успеха трансплантации. Прогресс в проведении алло-ТГСК зависит от нескольких факторов, включая адекватную профилактику и лечение сопутствующих осложнений.

В последние годы повысилась осведомленность о риске развития ТА-ТМА у педиатрических реципиентов ТГСК. Достигнут существенный прогресс

в понимании патофизиологических механизмов и открытии потенциально эффективных методов лечения. Тем не менее развитие ТА-ТМА по-прежнему сопряжено с высоким риском прогрессирования в синдром полиорганной недостаточности и смерти, поэтому раннее выявление и лечение имеют решающее значение. Недавние исследования показали, что активация системы комплемента играет ключевую роль в механизмах развития ТА-ТМА. Экулизумаб зарекомендовал себя как эффективная терапевтическая опция при данном осложнении. Используемый у пациента препарат Элизария подтвердил биоаналогичность оригинальному экулизумабу в ходе ряда клинических исследований [41–43]. Также имеется опыт его успешного применения при различных ТМА, включая ТА-ТМА [44, 45].

Терапия стероидорезистентной РТПХ служит серьезной проблемой для трансплантологов, а летальность при этом осложнении остается высокой. Не менее сложной задачей является определение тактики терапии пациента с НТ. Несмотря на то, что НТ — редкое осложнение, летальность при нем может достигать 100 %, если не будет проведено эффективное лечение. Стандартизированного метода терапии таких пациентов не существует, единственным радикальным вариантом является повторная трансплантация. Однако зачастую проведение повторной ТГСК не представляется возможным ввиду накопленной органной токсичности, высоких рисков развития инфекционных и иммунных осложнений.

Благодаря своим иммуномодулирующим и репаративным свойствам МСК демонстрируют большие перспективы в улучшении результатов ТГСК за счет предотвращения или лечения как иммунопатологических процессов, так и НТ. МСК являются привлекательной альтернативой для лечения пациентов со стероид-рефрактерной РТПХ и НТ. Однако, несмотря на достаточно большой накопленный мировой опыт их применения, данных о безопасности и эффективности МСК недостаточно, в связи с чем сохраняется потребность в проведении перспективных крупномасштабных исследований [46–48].

Представленный нами клинический случай демонстрирует сложность ведения пациентов с сочетанием жизнеугрожающих посттрансплантационных осложнений. Учитывая во многих случаях единство факторов риска развития различных тяжелых осложнений после ТГСК, их сочетание может встречаться у одного пациента и значимо усложнять лечение больного. Стратегии успешного предотвращения этих осложнений включают регулярный клинко-лабораторный мониторинг и воздействие на факторы риска (использование менее токсичных методик кондиционирования и профилактика РТПХ). Терапия уже развившихся осложнений всегда проводится индивидуально — с учетом всех осложнений и риска их прогрессирования; нередко требует применения инновационных подходов с использованием пре-

паратов “off-label”, а также дополнительных методов клеточной терапии, в том числе использования МСК.

Заключение

У пациентов после алло-ТГСК нередко встречается сочетание жизнеугрожающих посттрансплантационных осложнений за счет единства факторов риска их развития. Представленный нами клинический пример демонстрирует сочетание у одного пациента таких тяжелых осложнений, как ТА-ТМА, стероид-рефрактерная хроническая РТПХ и НТ. Терапия подобных осложнений требует индивидуализированного подхода с учетом риска их прогрессирования. Нами продемонстрировано успешное применение препарата

экулизумаб “off-label” для лечения ТА-ТМА, а также использование МСК для терапии стероид-рефрактерной РТПХ и тяжелой НТ. Значительные успехи были достигнуты в понимании роли комплемента в патогенезе развития ТА-ТМА, в связи с чем ингибитор активации комплемента экулизумаб продемонстрировал свою эффективность при терапии ТА-ТМА у детей и может быть использован для лечения этого серьезного осложнения, а благодаря своим иммуномодулирующим и репаративным свойствам МСК демонстрируют большие перспективы в улучшении результатов ТГСК за счет их использования в комплексной терапии различных посттрансплантационных осложнений, в частности тяжелой гипофункции трансплантата и стероид-рефрактерной РТПХ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ditschkowski M., Elmaagacli A., Trensche R., Gromke T., Steckel N., Koldehoff M., Beelen D. Dynamic international prognostic scoring system scores, pre-transplant therapy and chronic graft-versus-host disease determine outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Haematologica*. 2012;97:1574–81. doi: 10.3324/haematol.2011.061168.
2. Saudemont A., Madrigal J.A. Allogeneic T cells: Maestro in the co-ordination of the immune response after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2014;99:203–5. doi: 10.3324/haematol.2013.101295.
3. Corre E., Carmagnat M., Busson M., Peffault de Latour R., Robin M., Ribaud P., Toubert A., Rabian C., Socié G. Long-term immune deficiency after allogeneic stem cell transplantation: B-cell deficiency is associated with late infections. *Haematologica*. 2010;95:1025–9. doi: 10.3324/haematol.2009.018853.
4. Moake J.L., Byrnes J.J. Thrombotic microangiopathies associated with drugs and bone marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1996;10(2):485–97. doi: 10.1016/s0889-8588(05)70348-8.
5. George J.N., Li X., McMinn J., Terrell D., Vesely S., Selby G. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion*. 2004;44(2):294–304. doi: 10.1111/j.1537-2995.2004.00700.x.
6. Dervenoulas J., Tsigiotis P., Bollas G., Pappa V., Xiros N., Economopoulos T., Pappa M., Mellou S., Kostourou A., Papageorgiou E., Raptis S.A. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome (TTP/HUS): treatment outcome, relapses, prognostic factors. A single-center experience of 48 cases. *Ann Hematol*. 2000;79(2):66–72. doi: 10.1007/s002770050012.
7. Ruggerenti P., Noris M., Remuzzi G. Thrombotic microangiopathies. In: Wilcox C.S., editor. *Therapy in nephrology & hypertension: a companion to Brenner & Rector's the kidney*. 3rd edition. Philadelphia: Saunders, 2008. Pp. 294–312.
8. Ariceta G., Besbas N., Johnson S., Karpman D., Landau D., Licht C., Loirat C., Pecoraro C., Taylor M., van de Kar N., Vandewalle J., Zimmerhackl L.B. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. (Berlin, Germany) 2009;24(4):687–96. doi: 10.1007/s00467-008-0964-1.
9. Willems E., Baron F., Seidel L., Frère P., Fillet G., Beguin Y. Comparison of thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic cell transplantation with high-dose or nonmyeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:689–93. doi: 10.1038/bmt.2009.230.
10. Rosenthal J., Powlowska A., Bolotin E., Cervantes C., Maroongroge S., Thomas S., Forman S.J. Transplant-associated thrombotic microangiopathy in pediatric patients treated with sirolimus and tacrolimus. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57:142–6. doi: 10.1002/pbc.22861.
11. Rodriguez R., Nakamura R., Palmer J.M., Parker P., Shayani S., Nademanee A., Snyder D., Pullarkat V., Kogut N., Rosenthal J., Smith E., Karanes C., O'Donnell M., Krishnan A., Senitzer D., Forman S.J. A phase II pilot study of tacrolimus/sirolimus GVHD prophylaxis for sibling donor hematopoietic stem cell transplantation using 3 conditioning regimens. *Blood*. 2010;115:1098–105. doi: 10.1182/blood-2009-03-207563.
12. Changsirikulchai S., Myerson D., Guthrie K.A., McDonald G.B., Alpers C.E., Hingorani S.R. Renal thrombotic microangiopathy after hematopoietic cell transplant: Role of GVHD in pathogenesis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:345–53. doi: 10.2215/CJN.02070508.
13. Biedermann B.C. Vascular endothelium and graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008;21:129–38. doi: 10.1016/j.beha.2008.02.003.
14. George J.N., Selby G.B. Thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: a pathologic abnormality associated with diverse clinical syndromes. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33:1073–4. doi: 10.1038/sj.bmt.1704513.
15. Ho V., Cutler C., Carter S., Martin P., Adams R., Horowitz M., Ferrara J., Soiffer R., Giralt S. Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network Toxicity Committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:571–5. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.06.001.
16. Batts E.D., Lazarus H.M. Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: Real progress or are we still waiting? *Bone Marrow Transplant*. 2007;40:709–19. doi: 10.1038/sj.bmt.1705758.
17. Chang A., Hingorani S., Kowalewska J., Flowers M.E.D., Aneja T., Smith K.D., Meehan S.M., Nicosia R.F., Alpers C.E. Spectrum of renal pathology in hematopoietic cell transplantation: a series of 20 patients and review of the literature. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:1014–23. doi: 10.2215/CJN.01700407.
18. Uderzo C., Bonanomi S., Busca A., Renoldi M., Ferrari P., Iacobelli M., Morreale G., Lanino E., Annaloro C., Volpe A.D., Alessandrino P., Longoni D., Locatelli F., Sangalli H., Rovelli A. Risk factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation*. 2006;82:638–44. doi: 10.1097/01.tp.0000230373.82376.46.
19. Lopes da Silva R., Ferreira I., Teixeira G., Cordeiro D., Mafra M., Costa I., Bravo Marques J.M., Abecasis M. BK virus encephalitis with thrombotic microangiopathy in an allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 2011;13:161–7. doi: 10.1111/j.1399-3062.2010.00581.x.

20. Nürnberg W., Michelmann I., Burdach S., Göbel U. Endothelial dysfunction after bone marrow transplantation: Increase of soluble thrombomodulin and PAI-1 in patients with multiple transplant related complications. *Ann Hematol.* 1998;76:61–5. doi: 10.1007/s002770050364.
21. Takatsuka H., Takemoto Y., Yamada S., Wada H., Tamura S., Fujimori Y., Okamoto T., Suehiro A., Kanamaru A., Kakishita E. Complications after bone marrow transplantation are manifestations of systemic inflammatory response syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26:419–26. doi: 10.1038/sj.bmt.1702517.
22. Jodele S., Dandoy C.E., Myers K.C., El-Bietar J., Nelson A., Wallace G., Laskin B.L. New approaches in the diagnosis, pathophysiology, and treatment of pediatric hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Transfus Apher Sci.* 2016;54(2):181–90. doi: 10.1016/j.transci.2016.04.007.
23. Jodele S., Laskin B.L., Dandoy C.E., Myers K.C., El-Bietar J., Davies S.M., Goebel J., Dixon B. A new paradigm: diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev.* 2014;29(3):191–204. doi: 10.1016/j.blre.2014.11.001.
24. Young J.A., Pallas C.R., Knovich M.A. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: theoretical considerations and a practical approach to an unrefined diagnosis. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(8):1805–17. doi: 10.1038/s41409-021-01283-0.
25. Jodele S., Dandoy C.E., Lane A., Laskin B.L., Teusink-Cross A., Myers K.C. Complement blockade for TA-TMA: lessons learned from a large pediatric cohort treated with eculizumab. *Blood.* 2020;135:1049–57. doi: 10.1182/blood.2019004218.
26. Jodele S., Fukuda T., Vinks A., Mizuno K., Laskin B.L., Goebel J. Eculizumab therapy in children with severe hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:518–25. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.12.565.
27. Jodele S., Fukuda T., Mizuno K., Vinks A.A., Laskin B.L., Goebel J. Variable eculizumab clearance requires pharmacodynamic monitoring to optimize therapy for thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:307–15. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.10.002.
28. Khaled S.K., Kwong Y.L., Smith M., Metjian A., Whitaker S. Early Results of Phase II Study Using OMS721 in Patients with Hematopoietic Stem Cell Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy (HCT-TMA). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23:S282–3. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.12.192.
29. Carreras E., Dufour C., Mohty M., Kröger N. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies, 2019. 688 p.
30. Aversa F., Terenzi A., Tabilio A., Falzetti F., Carotti A., Ballanti S. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol.* 2005;23:3447–54. doi: 10.1200/JCO.2005.09.117.
31. Luznik L., O'Donnell P.V., Symons H.J., Chen A.R., Leffell M.S., Zahurak M., Gooley T.A., Piantadosi S., Kaup M., Ambinder R.F., Huff C.A., Matsui W., Bolaños-Meade J., Borrello I., Powell J.D., Harrington E., Warnock S., Flowers M., Brodsky R.A., Sandmaier B.M., Storb R.F., Jones R.J., Fuchs E.J. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:641–50. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.03.005.
32. Wang Y., Liu D.H., Liu K.Y., Xu L.P., Zhang X.H., Han W. Long-term follow-up of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without *in vitro* T cell depletion for the treatment of leukemia: nine years of experience at a single center. *Cancer.* 2013;119:978–85. doi: 10.1002/cncr.27761.
33. Olsson R.F., Logan B.R., Chaudhury S., Zhu X., Akpek G., Bolwell B.J. Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. *Leukemia.* 2015;29:1754–62. doi: 10.1038/leu.2015.75.
34. Uccelli A., Moretta L., Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:726–36. doi: 10.1038/nri2395.
35. Muguruma Y., Yahata T., Miyatake H., Tadayuki S., Tomoko U., Jobu I., Shunichi K., Mamoru I., Tomomitsu H., Kiyoshi A. Reconstitution of the functional human hematopoietic microenvironment derived from human mesenchymal stem cells in the murine bone marrow compartment. *Blood.* 2006;107:1878–87. doi: 10.1182/blood-2005-06-2211.
36. Kiel M.J., Morrison S.J. Uncertainty in the niches that maintain haematopoietic stem cells. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:290–301. doi: 10.1038/nri2279.
37. Скоробогатова Е.В., Киргизов К.И., Пристанкова Е.А., Благодарова О.Л., Осипова Е.Ю., Пономарева Н.И., Пурбуева Б.Б., Буря А.Е., Константинова В.В., Филина О.А., Мачнева Е.Б., Ольхова Л.В., Мезенцева А.В., Антошин М.М., Сидорова Н.В. Внутрикостное введение мезенхимальных стволовых клеток в терапии рефрактерной реакции «трансплантат против хозяина» с гипопункцией трансплантата. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2019;98(4):8–14. [Skorobogatova E.V., Machneva E.B., Kirgizov K.I., Blagodarova O.L., Pristanskova E.A., Osipova E.U., Ponomareva N.I., Purbueva B.B., Burya A.E., Konstantinova V.V., Filina O.A., Olkhova L.V., Mezentsseva A.V., Antoshin M.M., Sidorova N.V. Intraosseous infusion of mesenchymal stem cells in treatment of graft-versus-host refractory response with graft hypofunction. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatra. Journal named after G.N. Speransky.* 2019;98(4):8–14. (In Russ.)].
38. Muroi K., Miyamura K., Ohashi K. Unrelated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a phase I/II study. *Int J Hematol.* 2013;98:206–13. doi: 10.1007/s12185-013-1399-4.
39. Muroi K., Miyamura K., Okada M., Yamashita T., Murata M., Ishikawa T., Uike N., Hidaka M., Kobayashi R., Imamura M., Tanaka J., Ohashi K., Taniguchi S., Ikeda T., Eto T., Mori M., Yamaoka M., Ozawa K. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (JR-031) for steroid-refractory grade III or IV acute graft-versus-host disease: a phase II/III study. *Int J Hematol.* 2016;103:243–50. doi: 10.1007/s12185-015-1915-9.
40. Ankrum J.A., Ong J.F., Karp J.M. Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged. *Nat Biotechnol.* 2014;32:252–60. doi: 10.1038/nbt.2816.
41. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E., Davydkin I., Korobkin A., Shamrai V., Konstantinova T., Kaporskaya T., Mitina T., Ksenzova T., Zuev E., Markova O., Gapchenko E., Kudlay D. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann Hematol.* 2021;100(11):2689–98. doi: 10.1007/s00277-021-04624-7.
42. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E., Gapchenko E., Markova O., Zuev E., Kudlay D. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood.* 2019;134(Suppl. 1):3748. doi: 10.1182/blood-2019-125693.
43. Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А., Давыдкин И.Л., Константинова Т.С., Шамрай В.С., Минаева Н.В., Кудлай Д.А., Гапченко Е.В., Маркова О.А., Борозинцев А.Ю. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченных пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив.* 2020;92(7):77–84. doi: 10.26442/00403660.2020.07.000818. [Pushkin V.V., Kulagin A.D., Lukina E.A., Davydkin I.L., Konstantinova T.S., Shamrai V.S., Minaeva N.V., Kudlay D.A., Gapchenko E.V., Markova O.A., Borozinets A.Yu. Results of phase Ib open multicenter clinical trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of first biosimilar of eculizumab in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during induction of therapy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2020;92(7):77–84. (In Russ.)].
44. Мачнева Е.Б., Болохонова М.А., Алиев Т.З., Шевцов Д.В., Сулейманова А.М., Сидорова Н.В., Османов Е.А., Киргизов К.И.,

- Варфоломеева С.Р. Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток: общая характеристика и пример из клинической практики. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2020;7(3):86–93. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-86-93. [Machneva E.B., Bolokhonova M.A., Aliev T.Z., Shevtsov D.V., Suleymanova A.M., Sidorova N.V., Osmanov E.A., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Thrombotic microangiopathy associated with hematopoietic stem cell transplantation: general characteristics and an example from clinical practice. Rossiyskiy zhurnal detskoj gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2020;7(3):86–93. (In Russ.)].
45. Эмирова Х.М., Орлова О.М., Музуров А.Л., Генералова Г.А., Панкратенко Т.Е., Абасеева Т.Ю., Шаталов П.А., Козина А.А., Ильинский В.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А. Опыт применения Элизарии® при атипичном гемолитико-уремическом синдроме. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019;98(5):225–9. [Emirova Kh.M., Orlova O.M., Muzurov A.L., Generalova G.A., Pankratenko T.E., Abaseeva T.Y., Shatalov P.A., Kozina A.A., Ilinsky V.V., Shuster A.M., Kudlay D.A. The experience of using Elizaria® for atypical hemolytic uremic syndrome. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Peditria. Journal named after G.N. Speransky. 2019;98(5):225–9. (In Russ.)].
46. Rasmusson I., Ringdén O., Sundberg B., Le Blanc K. Mesenchymal stem cells inhibit the formation of cytotoxic T lymphocytes, but not activated cytotoxic T lymphocytes or natural killer cells. Transplantation. 2003;76:1208–13. doi: 10.1097/01.TP.0000082540.43730.80.
47. Kiselevskiy M., Vlasenko R., Reshetnikova V., Chikileva I., Shubina I., Osmanov E., Valiev T., Sidorova N., Batmanova N., Stepanyan N., Kirgizov K., Varfolomeeva S. Potential use of mesenchymal multipotent cells for hemopoietic stem cell transplantation: pro and contra. J Pediatr Hematol Oncol. 2021;43(3):90–4. doi: 10.1097/MPH.0000000000002065.
48. Киселевский М.В., Власенко Р.Я., Степанян Н.Г., Шубина И.Ж., Ситдикова С.М., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Секрет мезенхимных стволовых клеток костного мозга: иммуносупрессивный или провоспалительный? Клеточные технологии в биологии и медицине. 2021;3:171–5. doi: 10.47056/1814-3490-2021-3-171-175. [Kiselevsky M.V., Vlasenko R.Ya., Stepanyan N.G., Shubina I.Zh., Sitdikova S.M., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Mesenchymal bone marrow stem cell secretion: is it immunosuppressive or pro-inflammatory? Kletochnyye tekhnologii v biologii i meditsine = Cell Technologies in Biology and Medicine. 2021;3:171–5. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 28.02.2023. Принята в печать: 21.03.2023.

Article was received by the editorial staff: 28.02.2023. Accepted for publication: 21.03.2023.

Синовиальная саркома срединного нерва правого плеча (случай из практики)

Д.Б. Хестанов, М.М. Ефимова, О.М. Романцова, В.В. Хайрулова, А.А. Малахова, Е.В. Михайлова, А.З. Дзампаев, С.Р. Варфоломеева

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Денис Борисович Хестанов hestanov@mail.ru

Синовиальная саркома (СС) — опухоль мягких тканей, встречающаяся среди группы опухолей, отличных от рабдомиосаркомы (РМС), в детском и подростковом возрасте в 4 % случаев. По частоте заболеваемости среди детей СС уступает лишь РМС и чаще всего встречается у пациентов молодого и зрелого возраста (15–35 лет), с незначительным преобладанием у мужчин. Локализация СС в мягких тканях конечностей достигает 80 %, в меньшей степени эти опухоли встречаются в области головы и шеи, туловища, в забрюшинном пространстве, в области суставов (не более 5 %). Также описаны случаи появления СС в средостении, периферических нервах, коже и висцеральных органах.

В данной статье представлен редкий клинический случай развития СС срединного нерва правого плеча у пациента 15 лет.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей у детей, синовиальная саркома, медиальный нерв, функция оперированной верхней конечности

Для цитирования: Хестанов Д.Б., Ефимова М.М., Романцова О.М., Хайрулова В.В., Малахова А.А., Михайлова Е.В., Дзампаев А.З., Варфоломеева С.Р. Синовиальная саркома срединного нерва правого плеча (случай из практики). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(1):68–72.

Информация об авторах

Д.Б. Хестанов: к.м.н., старший научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации и опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: hestanov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8149-254X>, SPIN-код: 9756-1732

М.М. Ефимова: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: Drefimovaburgol@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1925-2457>

О.М. Романцова: врач-детский онколог, заведующая детским онкологическим отделением № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dr.roma1986@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2310-0106>, SPIN-код: 4629-6784

В.В. Хайрулова: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: vini999_999@mail.ru

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

Е.В. Михайлова: к.м.н., заведующая рентгенодиагностическим отделением отдела лучевых методов диагностики и лечения опухолей НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: elena_1357@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-код: 2880-1263

А.З. Дзампаев: к.м.н., врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации и опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dzampaev@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2839-5222>

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

Вклад авторов

Д.Б. Хестанов: участие в лечении, хирургическое сопровождение пациента, подготовка обзора тематической литературы, формирование статьи и ее написание

М.М. Ефимова, В.В. Хайрулова: участие в концепции лечения

О.М. Романцова: участие в концепции лечения, научное и литературное редактирование статьи

А.А. Малахова: описание клинического случая

Е.В. Михайлова: интерпретация описания магнитно-резонансной томографии, коллекция иллюстративного материала с комментариями

А.З. Дзампаев: хирургическое сопровождение пациента

С.Р. Варфоломеева: участие в концепции лечения, научное руководство и литературное редактирование статьи

Synovial sarcoma of the median nerve of the right shoulder (case report)

D.B. Khestanov, M.M. Efimova, O.M. Romantsova, V.V. Khairullova, A.A. Malakhova, E.V. Mikhailova, A.Z. Dzampaev, S.R. Varfolomeeva

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Synovial sarcoma (SS) is a soft tissue tumor that occurs among a group of tumors other than rhabdomyosarcoma (RMS) in childhood and adolescence in 4 % of cases. In terms of incidence among children, SS is second only to RMS and most often occurs in young and mature patients (15–35 years), with a slight predominance in men. The localization of SS in the soft tissues of the extremities reaches 80 %; to a lesser extent, these tumors occur in the head and neck, trunk, retroperitoneal space, and joints (no more than 5 %). Cases of the appearance of SS in the mediastinum, peripheral nerves, skin and visceral organs are also described.

This article presents a rare clinical case of the development of SS of the median nerve of the right shoulder in a 15-year-old patient.

Key words: soft tissue sarcomas in children, synovial sarcoma, median nerve, function of the operated upper limb

For citation: Khestanov D.B., Efimova M.M., Romantsova O.M., Khairullova V.V., Malakhova A.A., Mikhailova E.V., Dzampaev A.Z., Varfolomeeva S.R. Synovial sarcoma of the median nerve of the right shoulder (case report). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(1):68–72.

Information about the authors

D.B. Khestanov: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Pediatric Oncology Department of Surgical Methods of Treatment No. 2 (Tumors of Thoracoabdominal Localization and Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: khestanov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8149-254X>, SPIN-code: 9756-1732

M.M. Efimova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Drefimovaburgol@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1925-2457>

O.M. Romantsova: Pediatric Oncologist, Head of the Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.roma1986@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2310-0106>, SPIN-code: 4629-6784

V.V. Khairullova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vini999_999@mail.ru

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 named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov 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

E.V. Mikhailova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena_1357@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-code: 2880-1263

A.Z. Dzampaev: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department of Surgical Methods of Treatment No. 2 (Tumors of Thoracoabdominal Localization and Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dzampaev@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2839-5222>

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

Authors' contributions

D.B. Khestanov: participation in treatment, surgical support of the patient, preparation of a review of thematic literature, the formation of an article and its writing

A.Z. Dzampaev: surgical support of the patient

M.M. Efimova, V.V. Khairullova: participation in the concept of treatment

O.M. Romantsova: participation in the concept of treatment, scientific and literary editing of the article

A.A. Malakhova: description of a clinical case

E.V. Mikhailova: interpretation of the MRI description, a collection of illustrative material with comments

A.Z. Dzampaev: surgical support of the patient

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

Синовиальная саркома (СС) — опухоль мягких тканей, встречающаяся среди группы опухолей, отличных от рабдомиосаркомы (РМС), в детском и подростковом возрасте в 4 % случаев. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, СС — это мезенхимальная веретенчатая опухоль с возможным присутствием тканевого компонента с эпителиальной дифференцировкой, включая формирование железистых структур, а также с наличием специфической хромосомной трансло-

кации t(X;18)(p11q11). По частоте заболеваемости среди детей СС уступает лишь РМС и чаще всего встречается у пациентов молодого и зрелого возраста (15–35 лет), с незначительным преобладанием у мужчин. Локализация СС в мягких тканях конечностей достигает 80 %, в меньшей степени эти опухоли встречаются в области головы и шеи, туловища, в забрюшинном пространстве, в области суставов — не более 5 %. Также описаны случаи появления СС в средостении, периферических нервах, коже и висцеральных органах.

В статье представлен редкий клинический случай развития СС срединного нерва правого плеча у пациента 15 лет.

Клинический случай

Припухлость в области мягких тканей правого плеча родители впервые заметили у ребенка в 10-летнем возрасте, к врачам не обращались. В 13 лет они отметили быстрый рост образования мягких тканей правого плеча, в связи с чем обратились к детскому хирургу по месту жительства. По данным выполненной магнитно-резонансной томографии (МРТ): МР-картина опухоли срединного нерва из группы оболочек периферических нервов размерами $35 \times 34 \times 70$ мм (объем — $43,5 \text{ см}^3$).

В стационаре по месту жительства проведено оперативное лечение: удаление опухоли срединного нерва на уровне средней трети правого плеча. По данным гистологического заключения: злокачественная веретеноклеточная опухоль. Гистологический материал был направлен в один из федеральных центров для выполнения пересмотра, однако по его результатам идентифицировать опухоль не удалось, учитывая неоднозначный иммунофенотип опухоли. Для дифференциальной диагностики между монофазной СС и злокачественной опухолью из оболочек периферических нервов выполнено молекулярно-генетическое исследование статуса гена SYT. При цитогенетическом исследовании методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) перестройка гена SYT не обнаружена. Дальнейшее лечение и наблюдение у врача детского онколога не проводилось.

В возрасте 15 лет у ребенка появилась припухлость в области послеоперационного рубца мягких тканей правого плеча, отмечались жалобы на постоянную болезненность в области новообразования. Для дальнейшего обследования и определения тактики специального лечения ребенок госпитализирован в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Выполнена МРТ: в мягких тканях правого плеча определяется многоузловое объемное образование размерами $37 \times 34 \times 72$ мм (объем — $47,4 \text{ см}^3$) (рис. 1).

Первым этапом было принято решение выполнить оперативное лечение в объеме удаления опухоли. В ходе операции выполнен разрез кожи по медиальной поверхности правого плеча от верхней трети до нижней трети длиной 20 см с иссечением послеоперационного рубца. Кожные лоскуты отсепарированы и отведены в сторону. При ревизии выявлена опухоль, исходящая из срединного нерва (n. medianus) (рис. 2), интимно прилежащая к трехглавой мышце плеча (m. triceps brachii (caput mediale)), двуглавой мышце плеча (m. biceps brachii) и плечевой мышце (m. brachialis). Сосудистый этап выполнен с техническими трудностями: выделены с оставлением адвентиции и прослежены вена и плечевые артерии (a. et v. brachialis) (рис. 3). Прилежащие к опухоли мышцы резецированы в пределах здоровых тканей. Пораженный срединный нерв обработан спирт-новокаиновым раствором и пересечен. Опухоль удалена макроскопически радикально (рис. 4). Дефект был закрыт перемещенной оставшейся частью трехглавой мышцы плеча (m. triceps brachii (caput mediale)).

По данным гистологического исследования материал представлен крупным фрагментом опухолевой ткани, с бугристой поверхностью. На неопластической ткани отмечается фрагмент сосуда, перевязанный нитками. На разрезе ткань опухоли белесоватого цвета, узловатого вида. Митотическая активность — 18 фигур митозов на 10 полей зрения при увеличении микроскопа $\times 400$. Опухолевая ткань фокально окружена толстой фиброзной капсулой, маркированный край резекции по краю фиброзной капсулы. Зоны некрозов не просматриваются, определяются очаговые кровоизлияния. В целях уточнения линии дифференцировки веретеноклеточной саркомы проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к S-100, SOX-10, Myo-D1, PanCK, кальдесмону, SMA, TLE-1, миогенину. Результаты исследования: TLE-1 — диффузная экспрессия в клетках

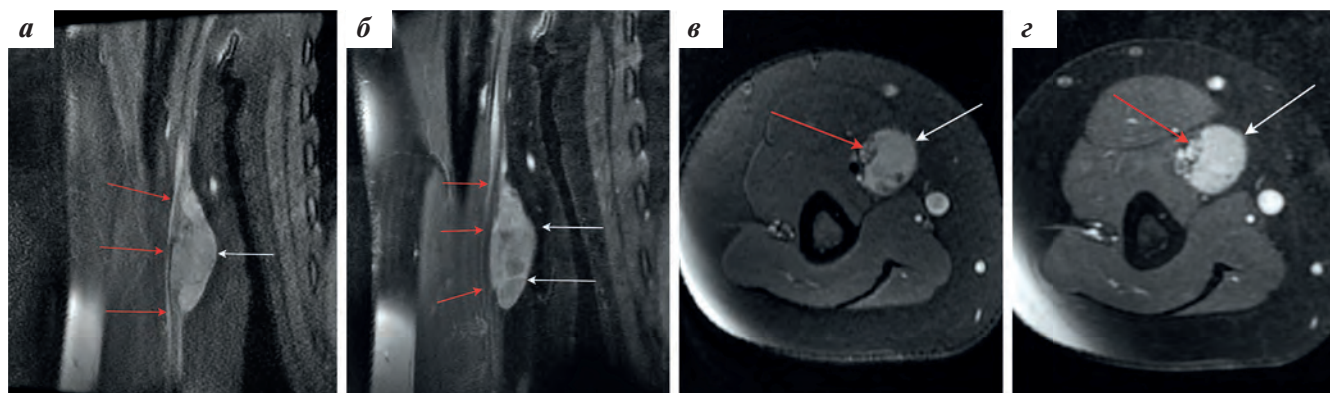


Рис. 1. МРТ мягких тканей правого плеча: PD-взвешенное изображение (ВИ) с подавлением сигнала от жировой ткани, коронарная (а) и аксиальная (в) проекции; T1-ВИ с внутривенным контрастированием и подавлением сигнала от жировой ткани, коронарная (б) и аксиальная (г) проекции. В медиальных отделах правого плеча определяется опухоль веретенообразной формы (белые стрелки), имеющая гиперинтенсивный сигнал. Опухоль исходит из срединного нерва (красные стрелки), нарушает целостность его оболочки и нервных волокон. При контрастировании опухоль неравномерно накапливает контрастный препарат (б, г)

Fig. 1. MRI of the soft tissues of the right shoulder: PD-weighted image (WI) with signal suppression from adipose tissue, coronal (a) and axial (b) projections; T1WI with intravenous contrast and signal suppression from adipose tissue, coronal (b) and axial (g) projections. In the medial parts of the right shoulder, a spindle-shaped tumor (white arrows) with a hyper intense signal is detected. The tumor originates from the median nerve (red arrows), violates the integrity of its sheath and nerve fibers. During contrasting the tumor unevenly accumulates the contrast agent (b, g)

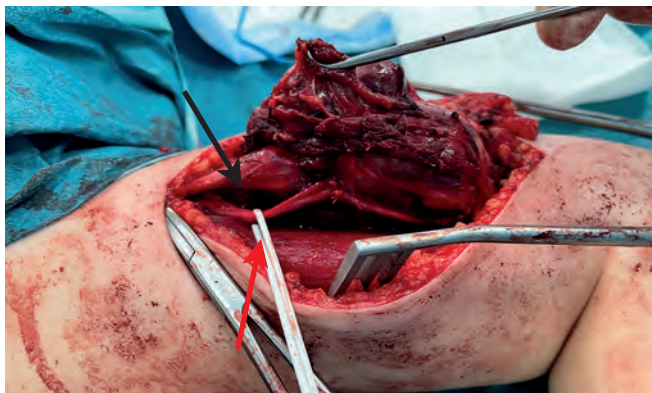


Рис. 2. Опухоль, исходящая из срединного нерва правого плеча: срединный нерв с опухолью (черная стрелка), плечевая вена и артерия (красная стрелка)

Fig. 2. Tumor originating from the median nerve of the right shoulder: median nerve with tumor (black arrow), brachial vein and artery (red arrow)

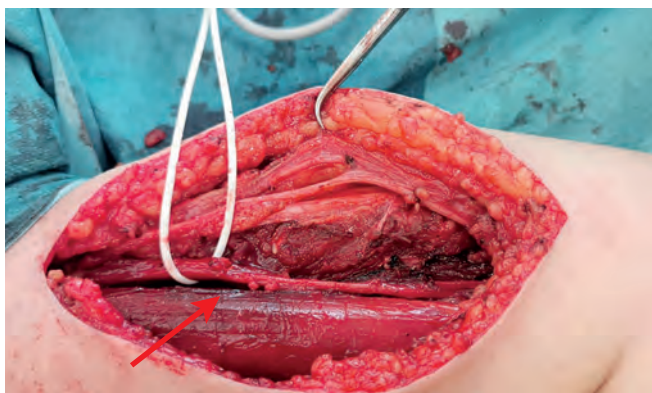


Рис. 3. Вид послеоперационной раны: плечевая вена и артерия (красная стрелка)

Fig. 3. View of the postoperative wound: brachial vein and artery (red arrow)

опухоли; *RanCK* — фокальная экспрессия в клетках опухоли; *S-100*, *SOX-10*, *Myo-D1*, кальдесмон, *SMA*, миогенин — экспрессия в клетках опухоли не обнаружена. Заключение: иммуноморфологические признаки опухоли соответствуют монофазной *CC G3*.

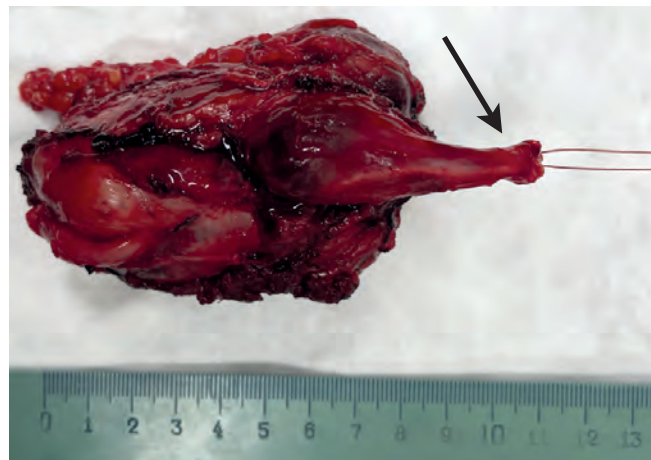


Рис. 4. Вид удаленной опухоли: срединный нерв (черная стрелка)

Fig. 4. View of the removed tumor: median nerve (black arrow)

При цитогенетическом исследовании методом *FISH* в 90 % опухолевых клеток обнаружена транслокация участка *18q11.2*, характерная для *СС*, что выше порогового диагностического значения (20 %).

Для исключения метастатического распространения пациенту были выполнены костномозговая пункция из 4 точек и позитронно-эмиссионная томография — данных за отдаленные метастазы нет.

Таким образом, ребенку был установлен диагноз: *СС срединного нерва правого плеча. T2bN0M0. IRS III, группа высокого риска.*

Ребенку проведена терапия согласно *Cooperative Weichteilsarkom Study (CWS) 2009*. По данным контрольной *MPT* после окончания терапии — данных за прогрессию по основному заболеванию нет.

В настоящее время функция правой верхней конечности сохранена в полном объеме (рис. 5). Длительность наблюдения составила 12 мес от момента начала терапии в условиях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, признаков рецидива опухоли нет.



Рис. 5. Функция сжимания и разжимания кисти доступна в полном объеме

Fig. 5. The function of squeezing and unclenching the brush is available in full

Обсуждение

Основным методом лечения СС остается хирургическое иссечение с отрицательными краями с добавлением химиотерапии и/или лучевой терапии [1]. Наибольшее число случаев СС ($n = 15$) с поражением периферических нервов описано J. Chrisinger et al. Все диагнозы были подтверждены гистологически. Из них 11 женщин и 4 мужчин в возрасте от 19 до 62 лет (медиана – 39 лет) с опухолями, поражающими локтевой ($n = 5$), срединный ($n = 3$), малоберцовый ($n = 3$), седалищный ($n = 2$) нервы или нервный корешок L4 или T1 ($n = 2$). Размеры опухолей варь-

ировали от 2 до 13 см (медиана – 3,8 см). В большинстве случаев лечение было хирургическим ($n = 14$), дополнительно использовались лучевая терапия ($n = 8$) и химиотерапия ($n = 6$) [2].

Выводы

Нами был представлен редкий клинический случай развития СС срединного нерва правого плеча у пациента 15 лет. Одна из его уникальностей состоит в том, что функция конечности, несмотря на резекцию срединного нерва, осталась удовлетворительной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. von Mehren M., Kane J.M., Agulnik M., Bui M.M., Carr-Ascher J., Choy E., Connelly M., Dry S., Ganjoo K.N., Gonzalez R.J., Holder A., Homs J., Keedy V., Kelly C.M., Kim E., Liebner D., McCarter M., McGarry S.V., Mesko N.W., Meyer C., Pappo A.S., Parkes A.M., Petersen I.A., Pollack S.M., Poppe M., Riedel R.F., Schuetze S., Shabason J., Sicklick J.K., Spraker M.B., Zimel M., Hang L.E., Sundar H., Bergman M.A. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20(7):815–33. doi: 10.6004/jnccn.2022.0035.
2. Chrisinger J.S.A., Salem U.I., Kindblom L.-G., Amini B., Hansson M., Meis J.M. Synovial Sarcoma of Peripheral Nerves: Analysis of 15 Cases. Am J Surg Pathol 2017;41(8):1087–96. doi: 10.1097/PAS.0000000000000874.

Статья поступила в редакцию: 17.11.2022. Принята в печать: 13.03.2023.

Article was received by the editorial staff: 17.11.2022. Accepted for publication: 13.03.2023.

Акне при герминогенно-клеточных опухолях. Краткий обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения

Д.В. Мартынов¹, Т.С. Бельшева¹, Т.Т. Валиев¹, О.А. Капкова¹, Е.В. Шарапова¹, А.А. Прокофьев²,
Я.В. Вишневская¹, Е.В. Михайлова¹, Т.Р. Панферова¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

²«Центр дерматологии Петровка 15»; Россия, 107031, Москва, ул. Петровка, 15/13, стр. 5

Контактные данные: Денис Владимирович Мартынов martynovmed@yandex.ru

Паранеопластический синдром (ПНС) является гетерогенной группой клинико-лабораторных симптомов, которые сопутствуют злокачественным новообразованиям (ЗНО). Частота возникновения ПНС при ЗНО составляет от 1 до 20 %, по данным различных авторов. Одним из его проявлений является акне (устар. угревая болезнь), которое на фоне ЗНО возникает в связи с гормональными нарушениями.

Представленная статья содержит описание клинического случая пациента с герминогенно-клеточной опухолью (ГКО) смешанного строения и метастазами в забрюшинных лимфатических узлах. ГКО продуцировала бета-хорионический гонадотропин человека (β-ХГЧ), что опосредованно привело к развитию акне как ПНС.

Противоопухолевое лечение (хирургическое удаление опухоли и полихимиотерапия) нормализовало уровни β-ХГЧ и тестостерона в сыворотке крови, что в свою очередь повлекло за собой регресс угревых высыпаний без проведения терапии, направленной на лечение акне.

Ключевые слова: герминогенно-клеточная опухоль, акне, детская онкология, паранеопластический синдром, бета-хорионический гонадотропин человека, клинический случай

Для цитирования: Мартынов Д.В., Бельшева Т.С., Валиев Т.Т., Капкова О.А., Шарапова Е.В., Прокофьев А.А., Вишневская Я.В., Михайлова Е.В., Панферова Т.Р., Варфоломеева С.Р. Акне при герминогенно-клеточных опухолях. Краткий обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(1):73–80.

Информация об авторах

Д.В. Мартынов: врач-ординатор первого года по специальности «детская онкология» НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: martynovmed@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0814-4941>
Т.С. Бельшева: д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, SPIN-код: 2645-4049

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

О.А. Капкова: врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 4 (детей раннего возраста) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: olgakap40@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5256-2193>

Е.В. Шарапова: врач-детский онколог научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: sharapovae.v@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5836-0338>, SPIN-код: 5236-8312
А.А. Прокофьев: врач-дерматовенеролог «Центр дерматологии Петровка 15», e-mail: alex-prok3@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2466-785X>, SPIN-код: 7891-8285

Я.В. Вишневская: к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ клинической онкологии им. акад. Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: yana_vishn@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>

Е.В. Михайлова: к.м.н., заведующая рентгенодиагностическим отделением отдела лучевых методов диагностики и лечения опухолей НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: elena_1357@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-код: 2880-1263

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

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

Вклад авторов

Д.В. Мартынов: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Т.С. Бельшева, Т.Т. Валиев, О.А. Капкова, Е.В. Шарапова, А.А. Прокофьев, С.Р. Варфоломеева: разработка концепции и дизайна исследования, анализ научного материала, научное и литературное редактирование статьи

Я.В. Вишневская, Е.В. Михайлова, Т.Р. Панферова: подготовка и предоставление результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, дополнение текста рукописи

Acne disease in germ cell tumors. A brief review of the literature and a description of our own clinical observation

D.V. Martynov¹, T.S. Belysheva¹, T.T. Valiev¹, O.A. Kapkova¹, E.V. Sharapova¹, A.A. Prokofyev², Ya.V. Vishnevskaya¹, E.V. Mikhailova¹, T.R. Panferova¹, S.R. Varfolomeeva¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; ²“Dermatology Center Petrovka 15”; Bld. 5, 15/13 Petrovka St., Moscow, 107031, Russia

Paraneoplastic syndrome (PNS) is a heterogeneous group of clinical and laboratory symptom complex that accompanies malignant neoplasms (MNP). The frequency of PNS in MNP ranges from 1 to 20 % according to different authors. One of the manifestations of PNS is acne, which occurs against the background of malignant neoplasm due to hormonal disorders.

The presented article describes a clinical case of a patient with a mixed germ cell tumor and metastases in the retroperitoneal lymph nodes. The germ cell tumor produced human beta-chorionic gonadotropin, which led to the development of acne as a PNS.

Antitumor treatment (surgical removal of the tumor and polychemotherapy) normalized the levels of human beta-chorionic gonadotropin and serum testosterone, which in turn led to regression of acne without acne therapy.

Key words: germ cell tumor, acne, pediatric oncology, paraneoplastic syndrome, human beta-chorionic gonadotropin, clinical case

For citation: Martynov D.V., Belysheva T.S., Valiev T.T., Kapkova O.A., Sharapova E.V., Prokofyev A.A., Vishnevskaya Ya.V., Mikhailova E.V., Panferova T.R., Varfolomeeva S.R. Acne disease in germ cell tumors. A brief review of the literature and a description of our own clinical observation. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(1):73–80.

Information about the authors

D.V. Martynov: first-year Resident Doctor in the specialty “Pediatric Oncology” of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: martynovmed@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0814-4941>

T.S. Belysheva: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Scientific Advisory Division of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at 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>, SPIN-code: 2645-4049

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov 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>

O.A. Kapkova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department of Surgical Methods of Treatment with Chemotherapy No. 4 (Early Childhood) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: olgakap40@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5256-2193>

E.V. Sharapova: Pediatric Oncologist Scientific Advisory Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sharapovae.v@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5836-0338>, SPIN-code: 5236-8312

A.A. Prokofyev: Dermatologist “Dermatology Center Petrovka 15”, e-mail: alex-prok3@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2466-785X>, SPIN-code: 7891-8285

Ya.V. Vishnevskaya: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist Pathology Department Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yana_vishn@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>

E.V. Mikhailova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena_1357@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-code: 2880-1263

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 named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov 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

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

Authors' contributions

D.V. Martynov: development of the concept and design of the study, data collection, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

T.S. Belysheva, T.T. Valiev, O.A. Kapkova, E.V. Sharapova, A.A. Prokofyev, S.R. Varfolomeeva: development of the concept and design of the study, analysis of scientific material, scientific and literary editing of the article

Ya.V. Vishnevskaya, E.V. Mikhailova, T.R. Panferova: preparation and presentation of the results of laboratory and instrumental methods of research, addition of the text of the article

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

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

Введение

Иногда проявление паранеопластического синдрома (ПНС) заставляет пациента со злокачественным новообразованием (ЗНО) обращаться к другим специалистам с учетом доминирующего симптома. Проявления ПНС могут отложить постановку правильного диагноза. Удлинение диагностического интервала способствует диссеминации опухолевого процесса, что ухудшает прогноз.

Симптомы ПНС могут проявляться в любом органе или системе организма. Развивающиеся патологические процессы характеризуются различными симптомами, не связанными с самим ЗНО, местом его локализации и очагами метастазирования. Чаще всего ПНС бывают эндокринными, неврологическими, дерматологическими, почечными и гематологическими. По этим причинам на протяжении длительного времени больные со ЗНО проходят обследования

и получают лечение у врачей различных специальностей.

Одним из проявлений ПНС является акне (устар. угревая болезнь), патогенез которого связан с экзогенными и эндогенными факторами, последние могут быть ассоциированы со ЗНО, вырабатывающими половые стероидные гормоны.

Некоторые ЗНО могут продуцировать бета-хорионический гонадотропин человека (β -ХГЧ), который в свою очередь стимулирует выработку тестостерона в клетках Лейдига (табл. 1) [1]. Повышенный уровень тестостерона в организме приводит к возникновению акне.

Таблица 1. Повышение уровня β -ХГЧ, связанное со ЗНО

Table 1. Elevated β -HCG levels associated with MNP

ЗНО MNP	Уровень β -ХГЧ, мМЕ/мл β -HCG levels, mIU/mL	Частота определения повышенного уровня β -ХГЧ, % Frequency of detection of elevated β -HCG level, %
Хориокарцинома Choriocarcinoma	> 1000	> 90
Семинома, дисгерминома, герминома Seminoma, dysgerminoma, germinoma	$\leq$ 100	10
Гепатобластома Hepatoblastoma	> 1000	18
Гепатоцеллюлярный рак Hepatocellular cancer	> 1000	22
Остеогенная саркома Osteogenic sarcoma	> 1000	Единичные случаи Isolated cases
Рак желудка Stomach cancer	$\leq$ 100	< 5
Холангиоцеллюлярный рак Cholangiocellular cancer	$\leq$ 1000	$\leq$ 85
Рак поджелудочной железы Pancreatic cancer	$\leq$ 1000	$\leq$ 72
Аденома островковых клеток при синдроме множествен- ных эндокринных неоплазий I Islet cell adenoma in multiple endocrine neoplasia I syndrome	$\leq$ 1000	$\leq$ 75
Рак предстательной железы Prostate cancer	$\leq$ 1000	Единичные случаи Isolated cases
Рак молочной железы Breast cancer	> 1000	$\leq$ 13

Примечание. Нормальный уровень β -ХГЧ в сыворотке крови < 5 мМЕ/мл.
Note. Normal serum β -HCG level < 5 mIU/mL.

В качестве примера мы рассмотрим клинический случай герминогенно-клеточной опухоли (ГКО) у подростка 16 лет с ПНС в виде конглобатных акне лица и туловища.

Родители пациента и сам пациент дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка/пациента в научных исследованиях и публикациях.

Клинический случай

Из анамнеза известно, что **пациент А.**, 16 лет, самостоятельно выявил новообразование правого яичка. При обращении к урологу по месту жительства обследо-

вания не проводилось, патологии выявлено не было. По прошествии 3 мес пациент обнаружил образование в правом подреберье. Через месяц был госпитализирован в онкологический диспансер по месту жительства, где после ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) было выявлено новообразование размерами 13 × 9 × 17 см; выполнена биопсия опухоли в области правого подреберья. По данным гистологического исследования предположительная природа опухоли — тератома. В сыворотке крови определялись уровни альфа-фетопroteина (АФП) — 4,8 МЕ/мл, β -ХГЧ — 255 мМЕ/мл. По месту жительства была рекомендована госпитализация в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДООиГ) для дальнейшего обследования и определения тактики лечения.

Спустя месяц при обращении в НИИ ДООиГ состояние ребенка средней степени тяжести. Пациент предъявлял жалобы на слабость, снижение аппетита, наличие образования в правом подреберье. Температура на момент осмотра 36,8 °С. При осмотре кожных покровов были отмечены высыпания, носившие распространенный симметричный воспалительный характер с локализацией на коже лица, шеи, верхних конечностей в области обеих плеч, туловища с преимущественным поражением верхней его части. Сыпь имела полиморфный характер, была представлена первичными и вторичными элементами: открытые и закрытые комедоны, папулы и пустулы, также в области туловища и шеи отмечались множественные воспалительные узлы. Некоторые узлы были плотными и болезненными, синюшно-бордового цвета, другие — мягкой консистенции с истонченной кожей на поверхности, с отверстиями через которые выделялось гнойное отделяемое. Некоторые узлы в области груди и спины сливались в массивный инфильтрат с многочисленными ходами, гнойными отверстиями, покрытые серозно-гнойными корками. Часть узлов успела разрешиться, оставив за собой атрофические рубцы (рис. 1). Со слов отца пациента, поражения кожи лица и туловища появились через 2 мес после обнаружения новообразования правого яичка.

В ходе дальнейшего осмотра следует отметить, что носовое дыхание не затруднено. При аускультации в легких дыхание везикулярное, проводилось во все отделы, хрипов не было. SpO₂ 98–99 %. Визуально область сердца не изменена. При аускультации тоны сердца ясные, ритм правильный. Лимфатические узлы при пальпации не увеличены. Живот ассиметричный, деформирован за счет крупнобугристой опухоли в области правого подреберья, при пальпации новообразование плотной консистенции размерами до 20 см. Стул 1 раз в сутки, оформленный. При пальпации мошонки в нижних отделах правого яичка определялось бугристое новообразование, безболезненное. Мочеиспускание безболезненное, самостоятельное. При оценке показателей онкомаркеров в крови методом иммуноферментного анализа было выявлено повышение АФП до 9,6 МЕ/мл, β -ХГЧ — 286 мМЕ/мл.



Рис. 1. Внешний вид пациента А.: а — вид пациента спереди; б — вид пациента со спины. Визуализируются множественные высыпания акне на разных стадиях — пустулы, узлы синюшного цвета, эрозии и атрофические рубцы размерами от 0,3 до 2 см

Fig. 1. Appearance of patient A.: a — front view of the patient; б — back view of the patient. Multiple acne rashes are visualized at different stages — pustules, bluish-colored nodules, erosions, and atrophic scars ranging in size from 0,3 to 2 cm

Анализ крови методом электрохемилюминесцентного иммунотестирования ECLIA показал повышенный уровень тестостерона в сыворотке — 43 нмоль/л (референсный диапазон — 10–30 нмоль/л). Отмечено повышение сывороточного уровня АФП в 2 раза — 10,62 МЕ/мл (референсный диапазон < 5 МЕ/мл) и β -ХГЧ до 305 мМЕ/мл (референсный диапазон < 5 мМЕ/мл) (табл. 2).

По данным проведенного УЗИ ОБП, забрюшинного пространства (ЗП) и малого таза (МТ) в ЗП справа и центрально от уровня чревного ствола вниз до уровня подвздошных сосудов определялись множественные кистозно-солидные образования общими поперечными размерами ~ 90 × 130 мм. Структура образований ячеистая, васкуляризация умеренная, размеры кист от 8 × 5 до 30 × 28 мм. При УЗИ мошонки в нижнем полюсе правого яичка определялось узловое образование неоднородной солидно-кистозной структуры размерами 13 × 8 × 10 мм с четкими контурами и умеренным перинодулярным кровотоком. Левое яичко интактно (рис. 2).

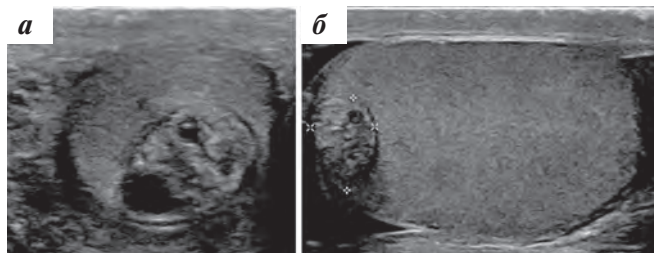


Рис. 2. УЗИ правого яичка: а, б — поперечное и продольное сканирование. В нижнем полюсе определяется солидно-кистозное образование (границы отмечены курсором)

Fig. 2. Ultrasound examination of the right testicle: а, б — transverse and longitudinal scans. There is a solid cystic mass in the lower pole (borders are marked with a cursor)

При компьютерной томографии (КТ) ОБП и МТ с внутривенным контрастированием в ЗП определялось многоузловое объемное образование преимущественно кистозного характера размерами 13,2 × 9,0 × 19,0 см,

Таблица 2. Лабораторные данные пациента А. при поступлении в НИИ ДОУГ

Table 2. Laboratory data patient A. on admission to the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology

Показатель Indicator	Значение Value	Единицы измерения Units of measure	Нормальные значения Normal values
Лейкоциты Leukocytes	8,5	$10^9/\text{л}$ $10^9/\text{L}$	4,00–8,80
Нейтрофилы Neutrophils	5,88	$10^9/\text{л}$ $10^9/\text{L}$	2,00–6,80
Лимфоциты Lymphocytes	1,9	$10^9/\text{л}$ $10^9/\text{L}$	1,10–3,20
Гемоглобин Hemoglobin	13,30	г/дл g/dL	11,50–16,50
Тромбоциты Platelets	311	$10^9/\text{л}$ $10^9/\text{L}$	180–320
С-реактивный белок C-reactive protein	3	мг/л mg/L	0–6
Общий белок Total protein	71,5	г/дл g/dL	60–85
Альбумин Albumin	45	г/дл g/dL	35–50
Аспаратаминотрансфераза Aspartate aminotransferase	23,9	МЕ/л IU/L	4–37
Аланинаминотрансфераза Alanine aminotransferase	39,8	МЕ/л IU/L	4–40
Натрий (Na^+) Sodium (Na^+)	138	ммоль/л mmol/L	132–152
Калий (K^+) Potassium (K^+)	4,5	ммоль/л mmol/L	3,3–4,7
Мочевина Urea	4,4	ммоль/л mmol/L	3–7,5
Креатинин Creatinine	73	ммоль/л mmol/L	< 85
Лактатдегидрогеназа Lactate dehydrogenase	145	Ед/л units/L	< 280
Билирубин Bilirubin	5,5	ммоль/л mmol/L	1,7–20,5
АФП Alpha-fetoprotein	10,62	МЕ/мл IU/mL	< 5,00
ХГЧ HCG	305	мМЕ/мл mIU/mL	< 5,00
Нейронспецифическая енолаза Neuron-specific enolase	12	нг/мл ng/mL	< 12,50
Лютенизирующий гормон Luteinizing hormone	0,2	мМЕ/мл mIU/mL	1–100
Фолликулостимулирующий гормон Follicle stimulating hormone	0,1	Ед/л units/L	2–140
Тестостерон Testosterone	43	нмоль/л nmol/L	10–30
Адренокортикотропный гормон Adrenocorticotrophic hormone	7	пмоль/л pmol/L	1,5–14
Кортизол Cortisol	370	нмоль/л nmol/L	170–550

располагающееся на уровне ворот почек и распространяющееся до уровня бифуркации аорты — метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (ЛУ) (рис. 3).

При пересмотре гистологических препаратов опухоли правого подреберья в условиях НИИ ДОУГ оказалось недостаточно материала для интерпретации.

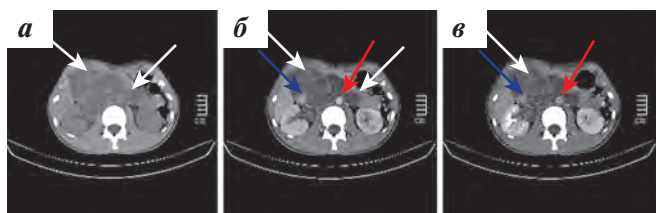


Рис. 3. КТ ОБП и МТ: а — нативная фаза; б — артериальная фаза контрастирования; в — венозная фаза контрастирования. В ЗП определяется массивный конгломерат неоднородных опухолевых узлов (белые стрелки) на уровне ворот почки, окружающий аорту (красные стрелки), нижнюю полую вену (НПВ) (синие стрелки), смещающий НПВ кпереди и латерально. В артериальную (б) и венозную (в) фазы контрастирования определяется неравномерное накопление контрастного препарата в опухолевом конгломерате

Fig. 3. CT of the abdomen and pelvis: а — native phase; б — arterial contrast phase; в — venous contrast phase. Massive conglomerate of heterogeneous tumor nodules (white arrows) in retroperitoneal space at the level of hilus renalis, surrounding aorta (red arrows), inferior vena cava (IVC) (blue arrows), displacing IVC to the front and laterally. Uneven accumulation of contrast agent in lymphatic nodes conglomerate is detected in arterial (б) and venous (в) contrast phases

По данным клинко-лабораторных показателей и методов визуализации заподозрена ГКО, продуцирующая АФП и β -ХГЧ. В рамках пилотного протокола НИИ ДООГ лечения герминогенных опухолей экстракраниальной локализации на 1-м этапе пациенту выполнена орхофуникулэктомия справа в лечебно-диагностических целях.

Протокол операции: выполнен косой разрез 5 см в правой паховой области параллельно паховой складке, вскрыт апоневроз, выделены элементы семенного канатика. Увнутреннего пахового кольца семенной канатик пересечен, прошит, перевязан. Тупым путем правое яичко вывихнуто в рану. В нижнем полюсе правого яичка размерами 5 × 4 × 3,5 см подкапсульно определяется узловое образование солидной структуры размерами 1,5 × 1 см. Выполнена орхофуникулэктомия справа.

По результатам выполненного гистологического исследования удаленный материал был представлен яичком размерами 5 × 4 × 3,5 см с оболочками и отрезком семенного канатика длиной 4,5 см. В толще яичка определялся опухолевый узел размерами 0,8 × 0,8 × 0,7 см, представленный дольчатой серой мягкой тканью. Вращение в белочную оболочку, листки влагалищной оболочки, придаток яичка и семенной канатик не выявлены. При гистологическом исследовании опухоли яичка определялся рост герминогенной опухоли смешанного строения с элементами зрелой тератомы, представленной эпидермоидными кистами, кистами с выстилкой респирационным и кишечным эпителием, зрелым хрящом, мышцами, а также элементами незрелой тератомы, включающей нейроэктодерму, неспецифическую строму. В опухоли отмечалось наличие трофобластической опухоли с элементами хориокарциномы бифазного строения, включающей клетки цитотрофобласта и синцитиотрофобласта среди обширных кровоизлияний (рис. 4).

При проведении контрольных УЗИ ОБП, ЗП, МТ и мошонки увеличенные измененные ЛУ определялись на уровне верхнего этажа ЗП. Размеры ЛУ составляли от

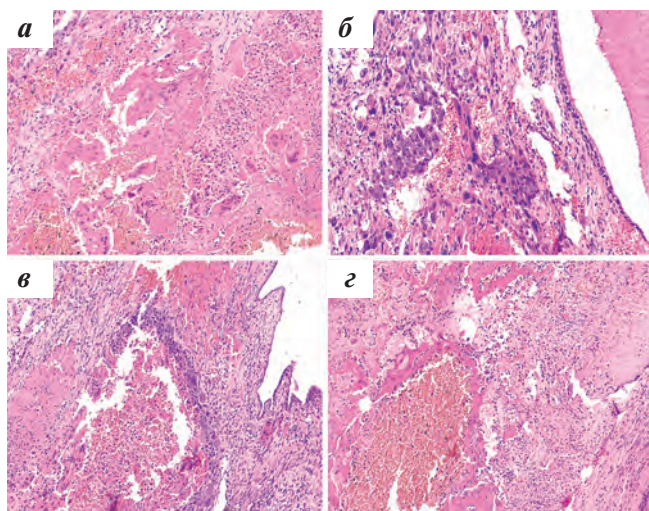


Рис. 4. Гистологическое исследование правого яичка: а, б — элементы хориокарциномы: клетки цитотрофобласта и полиморфные гигантские элементы синцитиотрофобласта среди некробиотических и некротических масс и кровоизлияний; в — кистозная полость, выстланная железистым эпителием — зрелая тератома; г, д — сосудистые полости, выстланные трофобластическими клетками, с некрозами и кровоизлияниями в строме. Окраска гематоксилин и эозином, × 20

Fig. 4. Histological examination of the right testicle: а, б — elements of chorioncarcinoma: cytotrophoblast cells and polymorphous giant elements of syncytiotrophoblast among necrobiotic and necrotic masses and hemorrhages; в — cystic cavity lined by glandular epithelium — mature teratoma; г, д — vascular cavities lined by trophoblastic cells, with necroses and hemorrhages in stroma. Staining hematoxylin and eosin, × 20

43 × 23 до 107 × 77 × 80 мм. НПВ проходима, признаков тромбоза не было выявлено. Левое яичко не изменено. Правая половина мошонки без патологических образований (рис. 5).



Рис. 5. УЗИ ЗП: кистозно-солидная структура увеличенного забрюшинного ЛУ (метастатическое поражение)

Fig. 5. Peritoneal ultrasound: cystic-solid structure of enlarged retroperitoneal lymph node (metastatic lesion)

На основании распространенности опухолевого процесса и гистологического исследования установлен диагноз: злокачественная ГКО правого яичка смешанного строения с метастазами в забрюшинных ЛУ. Промежуточная группа риска. Стадия IID (LUGANO), pT1N3M0.

Далее пациенту с учетом установленного диагноза в рамках пилотного протокола проведено 3 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ВЕР препаратами блеомицин 15 мг/м² в 1-й день; этопозид 100 мг/м² в 1-й и 5-й дни; цисплатин 20 мг/м² в 1-й и 5-й дни.

После 3 курсов ПХТ по результатам контрольного лабораторно-инструментального обследования были

отмечены стабилизация опухолевого процесса и снижение сывороточных уровней АФП до 5,19 МЕ/мл, β -ХГЧ — до 168 мМЕ/л.

Следующим этапом лечения после выполненной ПХТ было проведение срединной лапаротомии и расширенной забрюшинной лимфаденэктомии. Протокол операции: произведена срединная лапаротомия. Забрюшинно справа от ворот печени до начальных отделов правой общей подвздошной артерии (Th 11—L5) определяется объемное образование, состоящее из сливающихся разнокалиберных узлов общими размерами 15 × 10 × 20 см. Также определяется множество разнокалиберных опухолевых узлов парааортально от левой подвздошной артерии до почечной. Первым этапом удален парааортальный опухолевый конгломерат до уровня левой почечной вены. Остро с помощью LIGASURE опухоль выделена из аортокавального промежутка, частично отмечено интимное подрастание опухоли к аорте в промежутке между почечной артерией и нижней брыжеечной артерией. В данном участке частично резецирована адвентиция аорты. Удаленный макропрепарат: забрюшинные ЛУ (масса опухоли — 1850 г). Объем кровопотери — 1000 мл. Диурез — 500 мл.

При микроскопическом исследовании остаточной опухоли после ПХТ отмечалось наличие структур зрелой тератомы. Среди них определялась дермоидная киста, выстланная многослойным плоским эпителием с признаками ороговения и скоплениями кератотических масс в просвете кистозной полости, а также наличием структур, соответствующих придаткам кожи с преобладанием сальных желез. Также определялось наличие железистых структур, выстланных цилиндрическим эпителием с нечеткой специфичностью, хряща, шванновских клеток и неспецифической стромы. Наблюдались вторичные изменения в виде очагов некроза и небольших кровоизлияний. Трофобластических элементов не обнаружено (рис. 6).

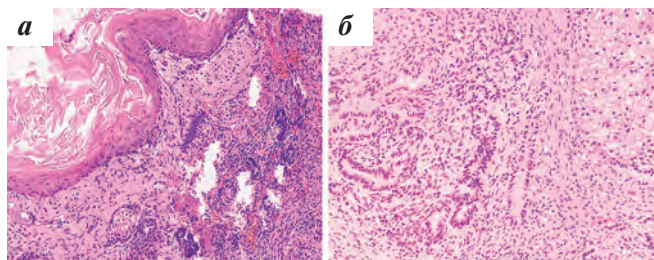


Рис. 6. Гистологическое исследование забрюшинного ЛУ: а, б — после ПХТ остаются элементы зрелой тератомы. Окраска гематоксилином и эозином, × 20

Fig. 6. Histological examination of retroperitoneal lymph node: а, б — elements of a mature teratoma remain after polychemotherapy. Staining hematoxylin and eosin, × 20

По результатам контрольных КТ ОБП и МТ с внутривенным контрастированием — состояние после операции, патологических изменений не выявлено.

В послеоперационном периоде при проведении контрольного обследования признаков опухолевого процесса не отмечено. Показатели крови на опухолевые маркеры

и тестостерон нормализовались: АФП — 2,94 МЕ/мл, β -ХГЧ — 0,1 мМЕ/мл, тестостерон — 10,4 нмоль/л. Кожные поражения после проведенного лечения носили распространенный симметричный характер, локализовались на коже лица, шеи, груди, спины и обеих плеч. Сыпь представлена вторичными морфологическими элементами. Воспалительные высыпания разрешились полностью с исходом в рубцовые и пигментные изменения. В области лица и шеи большая часть высыпаний представлена пятнами гиперпигментации и атрофическими рубцами размером до 0,5 см. На коже спины и обеих плеч большая часть высыпаний разрешилась с исходом в атрофические рубцы с четкими границами мягкой консистенции, некоторые диаметром до 2,5–3 см, цвет рубцов от розового до бордово-синюшного. Также небольшое количество пятен застойной гиперпигментации красно-бурого цвета. В области груди процесс представлен гипертрофическими и келоидными рубцами с четкими границами овальной, округлой и неправильной формы розоватого цвета, с гладкой бугристой поверхностью, плотные на ощупь, некоторые болезненные при надавливании (рис. 7).



Рис. 7. Внешний вид пациента А.: а — вид пациента спереди; б — вид пациента со спины. После проведенного хирургического и химиотерапевтического лечения визуализируются разрежившиеся элементы акне с исходом в атрофические, гипертрофические и келоидные рубцы

Fig. 7. Appearance of patient A.: а — front view of the patient; б — back view of the patient. After surgical and chemotherapeutic treatment the resolved elements of acne with the outcome in atrophic, hypertrophic and keloid scars are visualized

Обсуждение

ЗНО вызывают симптомы, обусловленные воздействием опухоли на соседние ткани или развитием метастазирования, а также ПНС, за счет секреции биоактивных веществ или индукции иммунных реакций [2].

Гормональные нарушения при ПНС представляют собой явления, характеризующиеся способностью опухолевых клеток вызывать эндокринопатии. Они не связаны с прямыми локальными или метастатическими опухолевыми эффектами и вместо этого ассоциированы с приобретенной продукцией и высвобождением биологически активных веществ, а именно гормонов, функционально активных пептидов и цитокинов. Такое высвобождение может быть опосредовано опухолевыми клетками с эндокринной дифференцировкой или без нее, и диагностика эндокринных нарушений иногда предшествует диагностике ЗНО. Эти гормональные нарушения называются

паранеопластическими, так как секреторные компоненты, ответственные за их развитие, происходят из ЗНО, а не из предполагаемого эндокринного органа или ткани. Возникновение ПНС зависит от гистологической природы ЗНО, и развитие эндокринных ПНС часто можно объяснить опухолями эндокринного происхождения, тогда как при неэндокринных опухолях формирование эндокринных ПНС требует дополнительного изучения [3].

Акне представляет собой воспалительное заболевание сально-волосистой единицы, возникающее в результате андроген-индуцированного увеличения продукции кожного сала, изменения кератинизации, воспаления и бактериальной колонизации волосистых фолликулов на лице, шее, груди и спине *Cutibacterium acnes* [4]. У акне многофакторная этиология, которая включает гормональное воздействие, воспаление, стресс и действие лекарственных препаратов. Высыпания акне гормональной этиологии вызваны гиперпродукцией кожного сала из-за эндогенных андрогенов, таких как тестостерон, дегидроэпиандростерон, дегидроэпиандростерон-сульфат, андростендион и дигидротестостерон [5, 6]. Андрогены представляют собой наиболее важные из всех гормонов, регулирующих выработку кожного сала. Андрогензависимая секреция кожного сала опосредуется тестостероном и дигидротестостероном, а также другими андрогенами [7, 8].

В возрасте 15–19 лет ГКО составляют 13,9 % ЗНО, становясь наиболее распространенной солидной опухолью и вторым по частоте ЗНО после лимфомы Ходжкина в этой возрастной группе. На основе эпидемиологических данных Surveillance, Epidemiology and End Results в Соединенных

Штатах Америки (США) скорректированная по возрасту заболеваемость экстракраниальными ГКО в США составляет 11,7 на 1 млн у мальчиков и 6,7 на 1 млн у девочек. Есть 2 значимых пика заболеваемости: один у детей младшего возраста (0–4 года), а другой – от начала полового созревания до юношеского возраста [9].

Хотя у детей с ГКО наблюдаются ПНС [10–12], в настоящее время имеется ограниченная информация об их эндокринных проявлениях. Гипертестостеронемия, обусловленная выработкой β -ХГЧ ГКО, способствует множественным эндокринопатиям, включая акне [13].

Избыточная продукция β -ХГЧ в рамках ПНС была описана при саркомах, меланоме, аденокарциномах, плоскоклеточном раке, немелкоклеточном раке легкого и опухолевых образованиях гемопоэтической ткани [14–19]. Клиническими проявлениями при данном варианте ПНС были гинекомастия у мужчин, нарушения менструального цикла и вирилизация у женщин, а также преждевременное половое созревание у детей [20].

Заключение

Противоопухолевое лечение (хирургическое удаление опухоли и ПХТ) ГКО яичка смешанного строения с метастазами в забрюшинные ЛУ у подростка нормализовало уровни β -ХГЧ (0,1 мМЕ/мл) и тестостерона (10,4 нмоль/л), а также привело к регрессу угревых высыпаний без проведения терапии, направленной на лечение акне. На основании этих результатов мы пришли к выводу, что акне в данном случае было ПНС ГКО, продуцирующей β -ХГЧ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

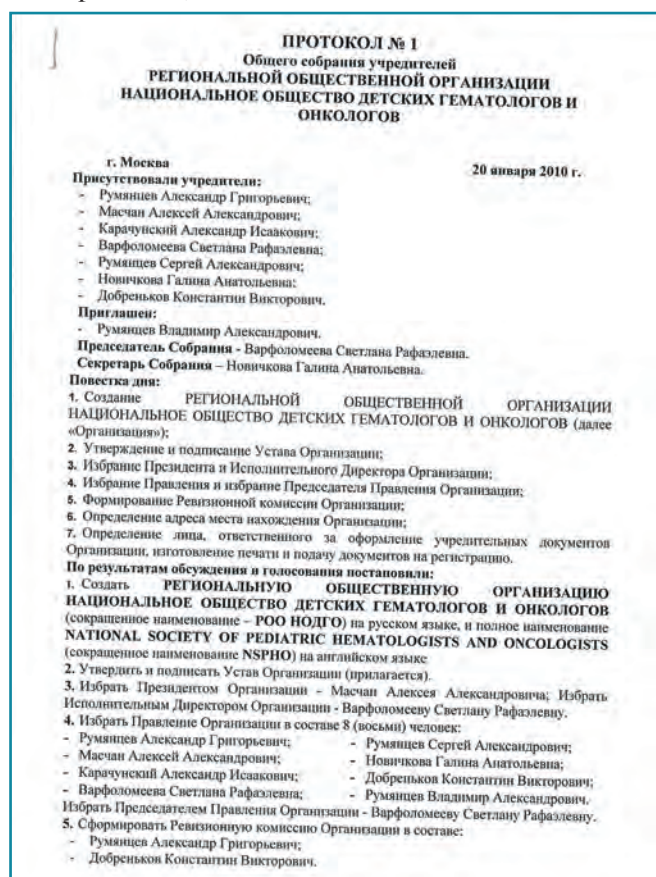
1. Schneider D.T., Calaminus G., Göbel U. Diagnostic value of alpha 1-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin in infancy and childhood. *Pediatr Hematol Oncol.* 2001;18(1):11–26. doi: 10.1080/088800101750059828.
2. Maeyama T., Ichikawa C., Okada Y. Beta-human chorionic gonadotropin-producing neuroblastoma: an unrecognized cause of gonadotropin-independent precocious puberty. *Endocr J.* 2022;69(3):313–8. doi: 10.1507/endocrj.EJ21-0366.
3. Onyema M.C., Drakou E.E., Dimitriadis G.K. Endocrine abnormality in paraneoplastic syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2022;36(3):101621. doi: 10.1016/j.beem.2022.101621.
4. Williams H.C., Dellavalle R.P., Garner S. Acne vulgaris. *Lancet.* 2012;379(9813):361–72. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60321-8.
5. Elsaie M.L. Hormonal treatment of acne vulgaris: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:241–8. doi: 10.2147/CCID.S114830.
6. Yeung H., Kahn B., Ly B.C. Dermatologic Conditions in Transgender Populations. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(2):429–40. doi: 10.1016/j.ecl.2019.01.005.
7. Chen W., Thiboutot D., Zouboulis C.C. Cutaneous androgen metabolism: basic research and clinical perspectives. *J Invest Dermatol.* 2002;119(5):992–1007. doi: 10.1046/j.1523-1747.2002.00613.x.
8. Gollnick H.P. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29 Suppl. 5:1–7. doi: 10.1111/jdv.13186.
9. Shaikh F., Murray M.J., Amatruda J.F. Paediatric extracranial germ-cell tumours. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):e149–62. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00545-8.
10. Dubey D., Kryzer T., Guo Y. Leucine Zipper 4 Autoantibody: A Novel Germ Cell Tumor and Paraneoplastic Biomarker. *Ann Neurol.* 2021;89(5):1001–10. doi: 10.1002/ana.26050.
11. Mercolini F., Battisti L., Sainati L. Paraneoplastic Cytopenia in Ovarian Germ Cell Tumor: A Novel Presentation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(7):e432–4. doi: 10.1097/MPH.0000000000001057.
12. Shindo K., Tsuchiya M., Koh K. Paraneoplastic sensorimotor neuropathy associated with mediastinal germ cell tumor: favorable outcome after high-dose intravenous immunoglobulin therapy. *Neurol Sci.* 2020;41(3):723–5. doi: 10.1007/s10072-019-04078-w.
13. Dimitriadis G.K., Kaltsas G., Ghobara T. Hypertestosteronemia and Infertility from a Mediastinal Extragonadal Germ Cell Tumor. *Am J Med.* 2017;130(6):e261–3. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.01.010.
14. DeLellis R.A., Xia L. Paraneoplastic endocrine syndromes: a review. *Endocr Pathol.* 2003;14(4):303–17. doi: 10.1385/ep:14:4:303.
15. Oshrine B.R., Sullivan L.M., Balamuth N.J. Ectopic production of β -hCG by osteosarcoma: a case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(3):e202–6. doi: 10.1097/MPH.0000000000000037.
16. Wong Y.P., Tan G.C., Aziz S. Beta-human Chorionic Gonadotropin-secreting Lung Adenocarcinoma. *Malays J Med Sci.* 2015;22(4):76–80. PMID: 26715912.
17. Scholl P.D., Jurco S., Austin J.R. Ectopic production of beta-HCG by a maxillary squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 1997;19(8):701–5. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199712)19:8<701::aid-hed8>3.0.co;2-9.
18. Sato S., Nishizuka M., Asano M. RNA interference-mediated knockdown of the mouse gene encoding potassium channel subfamily K member 10 inhibits hormone-induced differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 2010;157(1):46–53. doi: 10.1016/j.cbpb.2010.04.015.
19. Forst T., Beyer J., Cordes U. Gynaecomastia in a patient with a hCG producing giant cell carcinoma of the lung. Case report. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1995;103(1):28–32. doi: 10.1055/s-0029-1211326.
20. Dimitriadis G.K., Angelousi A., Weickert M.O. Paraneoplastic endocrine syndromes. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(6):R173–90. doi: 10.1530/ERC-17-0036.

Статья поступила в редакцию: 06.03.2023. Принята в печать: 21.03.2023.

Article was received by the editorial staff: 06.03.2023. Accepted for publication: 21.03.2023.

О работе Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО)

В ноябре 2022 г. Национальному обществу детских гематологов и онкологов (НОДГО) исполнилось 13 лет — история Общества начинается на X Всероссийском рабочем совещании руководителей детских онкогематологических центров и отделений субъектов Российской Федерации (РФ) «Актуальные проблемы детской гематологии и онкологии», которое проходило 20–22 ноября 2009 г., когда и было объявлено о создании организации.



НОДГО начинало свою деятельность с 200 специалистов из 60 регионов РФ, на сегодняшний день их число достигло 1976 человек из 76 регионов.

В период 2009–2014 гг. президентом НОДГО был профессор А.А. Масчан, в 2015–2021 гг. — академик РАН А.Г. Румянцев, и с января 2021 г. НОДГО возглавила профессор С.Р. Варфоломеева.

За эти 13 лет НОДГО успешно реализовало множество программ. Одной из самых успешных является проект выездных лекций-семинаров «Дальние регионы» в рамках которой проведены семинары в 76 городах РФ. Проект был создан совместно с ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, БФ «Подари жизнь» и БФ Константина Хабенского и реализуется в рамках стратегии улучшения качества оказания помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями, а также раннего выявления данной группы заболеваний.

Семинары «Дальние регионы» — это лекции, которые охватывают темы от конкретных типов рака до инфекционных осложнений и интенсивной терапии, генетических синдромов. За 13 лет число очных уникальных слушателей составило более 2000 человек, в период проведения онлайн-семинаров, принимая во внимание эпидемиологическую ситуацию в мире, — около 1000 человек. За все годы проведено 116 семинаров, ряд из которых в онлайн-режиме. Отметим, что семинары входят в систему непрерывного медицинского образования (НМО), что, несомненно, придает преимущество их формату. Немаловажным аспектом стал тот факт, что на сегодняшний день в проекте принимают участие многие крупные центры России: ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва), НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург). Это позволило продемонстрировать, что НОДГО объединяет врачей из разных центров и только совместно возможно осветить важные аспекты детской онкологии/гематологии для врачей из региональных клиник. Образовательный проект «Дальние регионы» позволил уменьшить число случаев поздней диагностики в субъектах до 24 % и эта цифра убедительно доказывает, что постоянный образовательный контент, в частности «Дальние регионы», необходим в России.

В 2012 г. стартует проект «Лечим вместе», который реализуется Региональным общественным фондом помощи детям с гематологическими и иными тяжелыми заболеваниями и НОДГО. Проект и сейчас продолжает свою работу на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

В 2014–2015 гг. активно реализовывался совместный с Первым медицинским каналом проект «Школа детской гематологии-онкологии».

2014 год — первый год издания «Российского журнала детской гематологии и онкологии», на сегодняшний день журнал включен в ВАК, SCOPUS и является одним из авторитетных изданий в области детской онкологии и гематологии.

В рамках Всемирного дня детской онкологии, который ежегодно отмечается 15 февраля, НОДГО напоминает о важности борьбы с детским раком и приурочивает к этой дате важные события из жизни Общества и службы детской онкологии и гематологии. Так, до 2021 г. НОДГО ежегодно проводило пресс-конференцию, посвященную Всемирному дню детской онкологии. 15 февраля 2021 г. состоялось открытие новых корпусов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России; 15 февраля 2022 г. успешно прошла I Школа по диагностике и лечению детей с редкими опухолями; 15 февраля 2023 г. проведены уже IV Дурновские чтения «Современные возможности и достижения в детской онкологии», созданные в 2019 г.

В апреле 2015 г. НОДГО стало организатором Конгресса SIOP Asia — 2016, который прошел в Москве.

В ноябре 2015 г. НОДГО стало ассоциированным членом Международной лиги борьбы с раком (UICC). В рамках Конгресса UICC НОДГО организовало и провело сессию по детской онкологии совместно с SIOP.

25–26 ноября 2016 г. состоялась первая Школа по эмбриональным опухолям. С 2019 г. Школа продолжает свою работу на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. На сегодняшний день под эгидой НОДГО проводятся 7 действующих образовательных Школ:

1. Школа по диагностике и лечению детей с опухолями почек (2020 г.).
2. Школа по диагностике и лечению детей с редкими опухолями (2022 г.).
3. Школа по сопроводительной терапии (2022 г.).
4. Школа по диагностике и лечению нейробластомы (2021 г.).
5. Школа по диагностике и лечению ретинобластомы у детей (2022 г.).
6. Школа по диагностике и лечению лейкозов и лимфом у детей (2021 г.).
7. Евразийская школа детского онколога-гематолога (2022 г.).

Ежегодно НОДГО проводило от 4 до 10 онлайн-семинаров по разным направлениям в детской онкологии и гематологии.

За 13 лет деятельности Общество организовало 10 межрегиональных совещаний/Конгрессов НОДГО,

3 объединенных Конгресса НОДГО и Российского общества детских онкологов (РОДО).

НОДГО выпустило Каталоги детских гематологических и онкологических центров, куда вошла информация о клиниках России и ближнего зарубежья.

С 2010 г. НОДГО выступает за реформирование службы детской гематологии-онкологии, введение международной системы образования и формирование единой специальности «детская гематология-онкология», которая будет функционировать в нашей стране с 2024 г.

НОДГО неоднократно становилось обладателем различных премий. В 2012 г. Общество стало победителем I Премии в области онкологии “IN VITA VERITAS” в номинации «Лучший научно-образовательный проект». В мае 2015 и 2016 гг. НОДГО стало обладателем Премии Национальной Медицинской Палаты в номинации «Наш маяк». В декабре 2015 г. Школа по детской гематологии-онкологии была признана лучшей на Первом медицинском канале.

НОДГО в рамках международной деятельности продолжает сотрудничать со Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Совместно с ВОЗ успешно реализованы следующие проекты:

1. Создание графических паспортов службы в странах СНГ и РФ.
2. Проект по ранней диагностике злокачественных новообразований у детей.
3. Подготовка клинических инструкторов по обучению ранней диагностике рака у детей.
4. DEDICA (глобальный опросник).

НОДГО активно сотрудничает с ФГБУ «ЦЭКММП» Минздрава России и проводит стратегические сессии по вопросам разработки и совершенствования клинических рекомендаций.

О работе Российского общества детских онкологов (РОДО)

Официальной датой регистрации Российского общества детских онкологов (РОДО) является 11.07.2011. РОДО было создано по инициативе ученых НИИ детской онкологии и гематологии (НИИ ДОиГ) Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина Российской академии медицинских наук (РОНЦ). Для создания Общероссийской общественной организации была проделана большая подготовительная работа. В каждом регионе были проведены совещания, результатом которых явилось желание наших коллег из большинства регионов Российской Федерации (РФ) стать членом РОДО.

Президентом Общества был избран академик РАН В.Г. Поляков. Задумывая создание такой организации, врачи и ученые НИИ ДОиГ руководствовались, прежде всего, желанием содействовать объединению специалистов (химиотерапевтов, иммунологов, биотерапевтов, специалистов по клеточным технологиям, молекулярных биологов, патоморфологов, генетиков, цитогенетиков, лучевых терапевтов, хирургов любого профиля, эндокринологов, офтальмологов,

отоларингологов, стоматологов), принимающих участие в диагностике и лечении больных с онкологической патологией детского возраста всех локализаций и любой морфологической принадлежности. Перед Обществом были поставлены следующие цели:

- повышение качества лечения детей с опухолевой патологией в РФ путем кооперирования усилий специалистов всех направлений в области педиатрической онкологии, продвижения стратегии участия мультидисциплинарных команд в лечении онкологических больных;
- привлечение интереса общественности, научных и практических медицинских кадров к решению комплексных вопросов лечения детей РФ с опухолевыми заболеваниями;
- содействие повышению качества медицинского обслуживания, снижению летальности в лечебных учреждениях РФ;
- содействие повышению уровня научных знаний и практических навыков специалистов в области детской онкологии;

- привлечение региональных врачей-детских онкологов к научной деятельности, участию в конференциях, конгрессах и других научных мероприятиях с научными докладами и публикациями;

- внедрение и повышение качества программ, направленных на реабилитацию, и оказание поддержки пациентам, перенесшим противоопухолевую терапию и высокотравматичные и инвалидизирующие хирургические вмешательства;

- развитие паллиативной службы и расширение возможностей обезболивающей терапии в условиях хосписа и на дому.

РОДО вошло в состав некоммерческого партнерства «Национальная Медицинская Палата» (www.nacmedpalata.ru). 28 ноября 2014 г. на Совете некоммерческого партнерства «Национальная Медицинская Палата» его президент Леонид Михайлович Рошаль торжественно поздравил представителей Общества и вручил сертификат о членстве.

В 2012 г. под эгидой Ассоциации онкологов России и РОДО был основан научно-практический журнал «Онкопедиатрия», продолживший жизнь журнала «Детская онкология», издававшегося под редакцией академика Л.А. Дурнова с 1993 г. Главным редактором стал академик РАН В.Г. Поляков. В редакционный совет нового журнала вошли многие ведущие онкологи иностранных государств, в нем имели возможность опубликовать свои работы врачи и ученые любого региона нашей страны, ученые из ближнего и дальнего зарубежья, освещались материалы онкологических съездов и конференций, имелся раздел обзоров «По страницам зарубежной печати». В 2016 г. журнал был включен в перечень ВАК, а с 2019 г. — в SCOPUS. К сожалению, в 2020 г. путем подделки подписей и подлога журнал был перерегистрирован на частное лицо и, несмотря на возвращение его Обществу в результате признания судом неправомерной перерегистрации, а также с учетом объединения к этому времени двух общественных организаций в единую — Российское общество детских онкологов и гематологов (РОДОГ), дальнейшее его издание было прекращено в пользу объединившего тематику детской онкологии журнала НОДГО — «Российского журнала детской гематологии и онкологии». Тем не менее журнал был очень востребован и за период своего существования в нем было опубликовано 158 научных статей, посвященных самым различным проблемам детской онкологии, преимущественно солидной патологии.

В 2013 г. РОДО был создан собственный сайт и интернет-портал «Единый справочный центр «Детская онкология РФ», на котором коллеги из регионов могли получить любую консультацию и предложение по лечению пациентов. На Портале были размещены информация для родителей, объявления о предстоящих научных и практических мероприятиях, а также отчеты о проделанной работе и достижениях детских онкологов страны. Был получен Президентский грант на развитие РОДО и с сентября 2016 г. были размеще-

ны обучающие модули для детских онкологов. Правильно решившие задачи врачи получали подтверждающий сертификат с подписью Президента РОДО.

Общество привлекло к работе благотворительные фонды, с помощью и при участии которых для развития практического, образовательного и научного потенциала детских онкологов страны проводилось огромное количество конференций как на базе РОНЦ, так и в различных регионах страны.

РОДО работало в содружестве с Российским обществом педиатров, совместно с которым до 2019 г. было организовано и проведено 12 заседаний по детской онкологии, а также с Российским обществом детских хирургов, с которым проведено 7 совместных конференций.

Основным помощником в работе РОДО была благотворительная организация ОМК «Участие», которая привлекала различные общества, государственные структуры и общественные организации для проведения массовых мероприятий, посвященных детям с онкологическими заболеваниями, как в Москве на базе НИИ ДООиГ, так и в различных регионах РФ. Совместно с другими благотворительными организациями («Зимний бал», «Врачи и родители вместе», «Творческое партнерство», «Императорский благотворительный фонд», которым была учреждена стипендия для врачей-победителей конкурсов) РОДО были организованы на регулярной основе велопробеги «Рак победим», хореографическое общество «Мозаика от друзей» — мастер-классы «Браслеты и цветы», «Дети — детям», «Игры победителей», «Шоу мыльных пузырей» «День строителя», «Песочное шоу», «Стойкий оловянный солдатик», «Теремок», «Волшебные сны», «АВ-терапия на колесах», «Голос сердца», «С миру по елке», «Мечты сбываются», «Солнечный день», «Зимний бал», «Артисты», «Дом кино», «Рисование», «Театр», «Сборная по хоккею». Был заключен договор с Московской государственной консерваторией имени П.И. Чайковского, ученики которой еженедельно проводили музыкальные вечера фортепианной музыки для детей, находящихся на лечении в НИИ ДООиГ, и их родителей. Совместно с благотворительными фондами по инициативе и под руководством РОДО ежегодно организовывались праздники в Международный день защиты детей и День борьбы с онкологическими заболеваниями.

При поддержке и непосредственном участии РОДО во Владимирской области было организовано отделение реабилитации «Шередарь», в котором успешно проводилась реабилитация пациентов между курсами противоопухолевой терапии и после ее окончания. В составе отделения работают врачи-консультанты НИИ ДООиГ, социальные работники и психологи. Курацию медицинских вопросов возглавила к.м.н. Т.В. Горбунова.

РОДО работало под эгидой Минздрава России, совместно с которым осуществляло аудиторские поездки по различным регионам страны для оценки работы и качества оказываемой на местах медицин-

ской помощи онкологическим больным. В рамках такой программы были совершены выезды в Тулу, Ростов, Краснодар, Архангельск, Саратов, Назрань, Грозный, Севастополь, Симферополь, Чебоксары, Челябинск, Санкт-Петербург, Нальчик. Проводились совещания по организации онкологической помощи детям в Центральном, Южном, Северо-Западном, Приволжском и Северо-Кавказском федеральных округах РФ с привлечением сотрудников министерства. При непосредственном участии РОДО проводились лицензирование отделений детской онкологии и сертификация специалистов по специальности «детская онкология».

Совместно с Минздравом России в 2012 г. был разработан и утвержден «Порядок оказания медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями». РОДО проводились совещания по вопросам социально-правовой поддержки семей с детьми, нуждающимися в паллиативной помощи в Москве. На многочисленных заседаниях в Министерстве обсуждались вопросы доступности обезболивания совместно с представителями Государственной Думы, Национальной Медицинской Палаты, общественными благотворительными фондами, пациентскими организациями. Были подготовлены проекты законодательных актов по обеспечению нужд в обезболивании пациентов, облегчению доступности наркотических препаратов при оказании амбулаторной помощи, на дому и в хосписе. При непосредственном участии РОДО был разработан Порядок оказания паллиативной помощи детям, в том числе с онкологическими заболеваниями. Было проведено несколько рабочих встреч и совещаний детских онкологов со специалистами по паллиативной помощи и орфанным заболеваниям, по результатам которых было выстроено взаимодействие между специалистами смежных педиатрических специальностей, детскими онкологами и специалистами паллиативной помощи. Сформирована модель оказания паллиативной медицинской помощи детскому населению, согласно разработанному Порядку, стандарт передачи пациентов из детской онкологии специалистам паллиативной помощи и подготовлены предложения по маршрутизации для Минздрава России, рабочая схема взаимодействия медицинских специалистов с благотворительными фондами в целях своевременного и качественного оказания паллиативной медицинской помощи. По представлению и ходатайству президента РОДО академика РАН В.Г. Полякова и президента Союза педиатров России академика РАН А.А. Баранова состоялось награждение протоиерея А.Е. Ткаченко как одного из первых организаторов оказания паллиативной помощи детям в нашей стране.

РОДО принимало активное участие в создании клинических рекомендаций по детской онкологии, которые были утверждены президентом Общества и представлены в Министерство здравоохранения РФ и Национальную Медицинскую Палату.

С момента создания РОДО приоритетной задачей его развития стало представление достижений детской

онкологии во всех сферах педиатрических специальностей в целях формирования знаний и онкологической настороженности. Решение было достигнуто за счет участия членов РОДО в научных мероприятиях, проводимых педиатрами, детскими хирургами, другими специалистами педиатрического профиля, а также в съездах и конгрессах, организованных Ассоциацией онкологов России.

В память об основоположнике детской онкологии в России академике РАМН Л.А. Дурнове в декабре 2011 г. была проведена Научно-практическая конференция «Детская онкология в Москве: результаты, достижения, перспективы», а также симпозиум «Актуальные вопросы детской онкологии» (Школа детского хирурга). В 2015 г. РОДО с большим успехом организовало и провело VI Съезд детских онкологов России с международным участием «Достижения и перспективы детской онкологии», в 2018 г. — VII Съезд детских онкологов России с международным участием «Достижения и перспективы детской онкологии», где было охвачено 22 научных направления, представлено 217 докладов и лекций, в том числе гостями из Америки, Германии, Киргизии, Азербайджана, Казахстана, Италии, Англии, Беларуси. Крайне интересной и востребованной темой оказалось проведение мастер-классов по хирургии.

Под эгидой и курацией РОДО, а также при поддержке Его Императорского Величества Великого князя Георгия Михайловича были организованы и проведены I («Инновационные технологии в детской онкологии») и II («Современные проблемы и достижения детской онкологии») конференции детских онкологов Северо-Западного региона России. На IV Форуме детских хирургов был организован и проведен симпозиум «Хирургия щитовидной железы». В 2018 г. в Донецке члены РОДО принимали участие в Международной научно-практической конференции «Современные аспекты диагностики и лечения пациентов с онкологическими заболеваниями»; участвовали в международной конференции в Казахстане; международном форуме лидеров по контролю онкологических заболеваний в Центральной Азии, проходившем в Узбекистане; IV Евразийском форуме по редким болезням; II–VII Евразийских конгрессах по опухолям головы и шеи (EASHNO); ежегодных съездах Евразийского общества по изучению опухолей костно-мышечной системы; на VIII Международном форуме детских хирургов РОДО были проведены мастер-классы по детской онкохирургии. Общество принимало активное участие в Совещании экспертов РФ по папилломавирусной инфекции «Подходы к борьбе с ВПЧ-ассоциированными онкологическими заболеваниями: место вакцинопрофилактики в Национальной стратегии борьбы с онкологическими заболеваниями в РФ».

Кроме того, РОДО принимало участие в организации и проведении различных симпозиумов, конференций, конгрессов и школ по отдельным нозологическим формам заболеваний, таким как опухоли

глаза и орбиты, ЛОР-органов, эндокринной системы, печени, почек, опорно-двигательного аппарата, кожи, женской репродуктивной системы, которые проводились в рамках конференций, организованных специалистами по указанным локализациям.

С 2012 по 2018 г. РОДО было организатором конференций по детской онкологии на VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII Съездах онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, которые проходили в столицах различных стран СНГ. Столько же заседаний по детской онкологии проведено в рамках ежегодных Съездов онкологов России, а также на ежегодных российских онкологических конгрессах, организованных Российским обществом клинической онкологии онкологического научного центра (RUSSCO). С 2013 г. РОДО принимало участие в организации и представлении программ симпозиумов по детской онкологии в рамках Всероссийских съездов онкологов «Белые ночи» в Санкт-Петербурге. Все конференции, форумы,

конгрессы, съезды и все образовательные научные заседания, проведенные РОДО, были посвящены достижениям и перспективам в детской онкологии. Для участия в этих мероприятиях привлекались врачи-детские онкологи из всех российских регионов.

С 2019 г. после проведения совместного заседания НОДГО и РОДО, на котором было принято решение об объединении двух обществ в единое — РОДОГ, дальнейшая работа, все научные мероприятия проводились совместно. Это привело к консолидации и укреплению дружественных и коллегиальных отношений специалистов-детских онкологов, вынужденно находившихся в положении попеременной принадлежности то к одному, то к другому профессиональному сообществу.

Благодарим наших коллег детских онкологов за активное участие в работе РОДО, желаем здоровья, успехов, творческого вдохновения и удачи в новом 2023 году!

Эволюция профессиональных сообществ детских онкологов и гематологов

25–27 апреля 2019 г. на X Конгрессе НОДГО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской гематологии-онкологии в Российской Федерации» было принято решение об объединении двух профессиональных обществ — Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) и Российского общества детских онкологов (РОДО), что подвигло к эволюции профессионального сообщества детских онкологов-гематологов от НОДГО и РОДО к Российскому обществу детских онкологов и гематологов (РОДОГ). Важно отметить, что НОДГО и РОДО послужили хорошим примером для много других обществ, а именно — в необходимости объединения и тесного сотрудничества. 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 уже в этом, 2023 г., в том числе по полномочиям взаимодействия с Минздравом России и Национальной Медицинской Палатой.

Начиная с осени 2019 г. по настоящее время, РОДОГ уже проведено 3 объединенных конгресса

по детской онкологии, организовано и проведено 11 конференций в рамках съездов и конференций Ассоциации онкологов России, 7 школ с международным участием, 8 выездов в дальние регионы, налажены и ежедневно осуществляются профессиональные консультации по телемедицине, продолжают выступления ведущих специалистов на Первом медицинском канале, организованы телеконсультации для родителей «Детская среда». Потенциальные возможности РОДОГ безграничны, аудитория детских онкологов за прошедшие годы не только выросла количественно, но и существенно повысила профессиональный уровень и научный потенциал, что особенно заметно на очно проводимых научных мероприятиях.

Уважаемые коллеги, друзья! Мы выражаем вам искреннюю благодарность и глубокую признательность за плодотворное сотрудничество и участие в жизни НОДГО в течение 13 лет. Мы верим в сохранение деловых и дружеских отношений, надеемся на дальнейшее взаимовыгодное сотрудничество в нашем новом, объединенном обществе — РОДОГ. Команда НОДГО желает РОДОГ динамического развития, успехов и достижения новых вершин в своей деятельности!

Евразийская Школа детского онколога и гематолога

Под эгидой РОДОГ продолжает свою работу Евразийская Школа детского онколога и гематолога, в которой принимают участие 11 стран СНГ. Цель Школы — объединение специалистов из Евразии в области детской онкологии-гематологии и обсуждение сложных клинических случаев. Заседания Школы традиционно проходят 2 раза

в месяц в режиме онлайн на платформе РОДОГ. Если Вы хотите представить или обсудить клинический случай, присылайте свою заявку на почту РОДОГ rodog2020@yandex.ru. В 2023 г. клинические случаи уже представили коллеги из Армении, Казахстана и России. Видеозаписи Школы доступны на сайте РОДОГ (<https://rodog.ru/>).

Семинар по лечению нейробластомы в Красноярске

3 февраля 2023 г. в Красноярске состоялся семинар по лечению нейробластомы у детей. В мероприятии приняли участие специалисты Сибирского федерального округа из Красноярска, Новосибирска,

Иркутска и других городов. Свой опыт представили федеральные и субъектовые центры детской онкологии-гематологии.

Конференция по актуальным вопросам детской онкологии и гематологии в ХМАО – Югре

17 февраля 2023 г. в Нижневартовске состоялась научно-практическая конференция «Актуальные вопросы детской онкологии и гематологии в Ханты-Мансийском автономном округе (ХМАО) – Югре. Современный взгляд врачей-детских онкологов и гематологов».

Конференция прошла на базе Окружной детской клинической больницы. На форуме выступили ведущие специалисты федеральных центров и представители службы детской онкологии-гематологии ХМАО – Югры.

Заседание секции клинической медицины отделения медицинских наук РАН

1 марта 2023 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина состоялось заседание секции клинической медицины отделения медицинских наук РАН. Всего в заседании приняли участие 18 членов секции. В программе секции значились доклады по диагностике и лечению нефробластомы и нейробластомы у детей. В рамках заседания доклады представили директор НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина академик РАН

И.С. Стилиди, директор НИИ ДООГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова профессор С.Р. Варфоломеева, специалисты из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и приглашенные лекторы из Республики Беларусь, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ЦКБ Управления делами Президента.



XXIV Конгресс педиатров России

3–5 марта 2023 г. состоялся XXIV Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». Соорганизатором мероприятия стало РОДОГ. В рамках Конгресса

традиционно состоялась сессия по детской онкологии и гематологии, на которой свои доклады представили специалисты из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Научно-образовательный семинар «Дальние регионы»

21–22 марта 2023 г. состоялся научно-образовательный семинар в области гематологии, онкологии и иммунологии у детей и молодых взрослых по программе «Дальние регионы» для специалистов, работающих в Курганской области. Мероприятие прошло в гибридном формате на базе ГБУ «Курганская областная детская клиническая больница имени Красного Креста». В его рамках ведущие специалисты НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НИИ ДОиГТ им. Р.М. Горбачевой и других учреждений выступили с научными докладами. Были проконсультированы пациенты и определены возможности дальнейшего сотрудничества.



Экспертный совет фонда «Круг добра» включил PROS в свой перечень орфанных заболеваний

PROS (*PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum) — спектр синдромов избыточного роста, связанный с мутацией гена *PIK3CA*, объединяет редкие заболевания, которые характеризуются чрезмерными разрастаниями тканей. PROS объединяет в себе такие синдромы, как макродактилия, гемигиперплазия, мышечная гемигипертрофия, инфильтрирующий липоматоз лица, синдром CLOVES, мегалэнцефалия, сосудистые мальформации (капиллярные, венозные, лимфатические, артериовенозные мальформации и их комбинации), поражения кожи, эпидермальные невусы и др. До недавнего времени PROS оставался вне зоны внимания профессионального сообщества, так как постановка диагноза не вела к проведению специфического лечения. Однако теперь подтверждение этого диагноза и выявление вызывающей его мутации гена *PIK3CA*

открывают возможности для применения высокоэффективной таргетной лекарственной терапии. Российские дети с PROS смогут получать эффективную таргетную терапию препаратом алпелисиб через фонд поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра».

Для консультации, проведения диагностики и лечения пациенты с подозрением на PROS могут быть направлены в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Прием в научно-консультативном отделении осуществляется в день обращения, без предварительной записи. Можно также направить документы по e-mail: orgmetodniidog@ronc.ru.

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 буквами 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;

- необходимо предоставить согласие родителей/пациента на использование информации, в том числе фотографий ребенка/пациента в научных исследованиях и публикациях;

- все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице. Следует перевести текстовые данные таблицы на английский язык;

- ссылки на таблицы и рисунки приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках (рис. 1, табл. 1 и т. д.).

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

Названия генов выделяются курсивом, названия белков пишутся обычным шрифтом.

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

- список ссылок приводится в порядке цитирования. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются;

- для каждого источника необходимо указать фамилии и инициалы всех авторов;

- при ссылке на статьи из журналов указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, номера страниц. Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef) или PMID (код статьи в PubMed). Проверить наличие DOI статьи можно на сайтах <https://search.crossref.org> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке;

- при ссылке на монографии указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания;

- при ссылке на данные, полученные из Интернета, указывают электронный адрес цитируемого источника, например: Детская онкология: 75 % детей выздоравливают. [Электронный ресурс]: <https://www.rakpobedim.ru/forum/blog/38/entry-19> (дата обращения 20.08.2018). [Pediatric oncology: 75 % of children recover. [Electronic resource]: <https://www.rakpobedim.ru/forum/blog/38/entry-19> (appeal date 20.08.2018). (In Russ.)];

- по правилам, учитывающим требования Web of Science и Scopus, библиографические списки входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны быть переведены на английский язык. Англоязычная часть библиографического описания ссылки размещается непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках. Например: [Korman D.B. Fundamentals of antitumor chemotherapy. M.: Prakticheskaya meditsina, 2006. 512 p. (In Russ.)] или [Osipova A.A., Semenova E.V., Morozova E.V. et al. Efficacy allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with different conditioning regimens in pediatric myelodysplastic syndrome. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2017;4(2):70–7. (In Russ.)].

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

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

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

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

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

Все поступающие статьи рецензируются. Присланные материалы обратно не возвращаются.

Авторы, публикующие статьи в журнале, соглашаются на следующее:

- авторы сохраняют за собой авторские права и предоставляют журналу право первой публикации работы, которая по истечении 6 месяцев после публикации автоматически лицензируется на условиях Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале;

- авторы имеют право размещать свою работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения ее редакцией журнала, так как это может привести к продуктивному обсуждению и 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.

Я живу!



ЭЛИЗАРИЯ® ЭКУЛИЗУМАБ

- Первый биоаналог экулизумаба¹⁻⁴
- Быстро и стабильно снижает активность терминального комплекса комплемента¹⁻³
- Предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией¹⁻³
- Улучшает качество жизни пациентов^{1,3}



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Элизария®. Регистрационный номер: ЛП-№(000140)-(PR)-ГУ. **Международное непатентованное наименование:** экулизумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Действующее вещество:** экулизумаб, гуманизированное антитело, полученное с использованием клеточной линии CHO F5A 7 по технологии рекомбинантной ДНК. **Механизм действия:** экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к C5-компоненту. Как следствие, полностью блокируется расщепление C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов пароксизмальной ночной гемоглобинурией, а также избыточную активность терминального комплекса у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом, рефрактерной генерализованной миастенией гравис и оптиконевромиелит-ассоциированными расстройствами, где причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция системы комплемента. **Показания к применению.** Для лечения взрослых пациентов и детей с: пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ); эффективностью экулизумаба подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотрансфузиях в анамнезе; атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС). Для лечения взрослых пациентов с: рефрактерной генерализованной миастенией гравис с антителами к ацетилхолиновым рецепторам (AChR); оптиконевромиелит-ассоциированными расстройствами с наличием антител к аквапорину-4 (AQP4) и рецидивирующим течением заболевания. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к экулизумабу или к любому из вспомогательных веществ. **Отсутствие вакцинации против Neisseria meningitidis** (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации). Активная инфекция Neisseria meningitidis. **Способ применения и дозы.** Препарат Элизария® необходимо вводить посредством внутривенной инфузии длительностью 25-45 минут у взрослых пациентов, и длительностью от 1 до 4 часов у детей. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: режим дозирования для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующей фазой поддерживающей терапии. Начальный цикл: 600 мг препарата Элизария® внутривенно капельно 1 раз в неделю в течение первых 4 недель. Фаза поддерживающей терапии: 900 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 900 мг препарата Элизария® внутривенно капельно каждые 14 ± 2 дня. Атипичный гемолитико-уремический синдром: режим дозирования для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующей фазой поддерживающей терапии. Начальный цикл: 900 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение первых 4 недель. Фаза поддерживающей терапии: 1200 мг препарата Элизария® на 5-й неделе с последующим введением 1200 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дня. **Дети.** Для педиатрических пациентов с ПНГ и аГУС весом менее 40 кг доза препарата Элизария® определяется в зависимости от веса ребенка. **Особые указания.** Учитывая механизм действия препарата Элизария®, он должен с осторожностью назначаться пациентам с активными системными инфекциями и нарушениями функции печени (в связи с отсутствием клинического опыта). **Нежелательные реакции.** Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением являлся менингококковый сепсис. **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14, pv@generium.ru. Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария®¹.

1. Kulagin A., Plushkin V., Lukina E. et al. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. Blood. 2019; 134 (Suppl. 1): 3748. (Кулагин А., Плушкин В., Лукина Е. и др. III фаза клинического исследования Элизарии® и Солириса® у взрослых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией: результаты сравнительного анализа эффективности, безопасности и фармакологических данных. Журнал Блад. 2019; 134 (прил. 1): 3748). 2. Плушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А. и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченных пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. Терапевтический архив. 2020; 92 (7): 77-84. 3. Kulagin A., Plushkin V., Lukina E. et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. Annals of Hematology. 2021; 100 (11): 2689-2698. (Кулагин А., Плушкин В., Лукина Е. и др. Рандомизированное многоцентровое клиническое исследование III фазы первого биоаналога экулизумаба. Анализы гематологии. 2021; 100 (11): 2689-2698). 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария®, http://grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx, <https://www.generium.ru/products/elizariya>.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

АО «ГЕНЕРИУМ», 123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, подъезд 2
Тел./факс: +7 (495) 988-47-94, www.generium.ru

Реклама

 **Generium**
Pharmaceuticals

КАРЗИБА (динутуксимаб бета) – единственный анти-GD2 иммунотерапевтический препарат, рекомендованный SIOPEN в качестве



- стандарта терапии НБ высокого риска¹⁻³
- стандарта терапии рецидивов и рефрактерных форм НБ
- Препарат КАРЗИБА улучшает долгосрочную выживаемость по сравнению с неиммунотерапевтическим лечением у пациентов с НБ высокого риска, а также у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами НБ^{1,2}
- Терапия препаратом КАРЗИБА позволяет преодолеть порог пятилетней выживаемости более 60% пациентов и повысить шансы на излечение¹
- Безопасность терапии подтверждена в рамках клинических исследований более, чем у 500 пациентов в мире²
- Препарат КАРЗИБА зарегистрирован в России, ЛП-008352 от 15.07.2022⁴



1. QARZIBA® (dinutuximab beta). Summary of Product Characteristics. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/9441>. Accessed: July 2022. 2. Ladenstein R, et al. Cancers 2020;12:309. 3. European Medicines Agency. Assessment Report. Dinutuximab beta. EMA/263814/2017. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата КАРЗИБА (динутуксимаб бета), 2022, www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=динутуксимаб%20бета&m=mnn.

Регистрационный номер: ЛП-008352-15072022. **Торговое наименование препарата:** КАРЗИБА. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** динутуксимаб бета. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевые средства, моноклональные антитела. **Фармакологические свойства:** динутуксимаб бета представляет собой химерное моноклональное антитело IgG1, специфически нацеленное на углеводный фрагмент дисахаридогликоза 2 (GD2), который в высокой степени экспрессируется на клетках нейробластомы. **Показания к применению:** лечение нейробластомы высокого риска у пациентов в возрасте от 12 месяцев и старше, ранее получавших индукционную химиотерапию и достигших, по меньшей мере, частичного ответа, с последующей миелоаблативной терапией и трансплантацией стволовых клеток, а также у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной нейробластомой в анамнезе, с остаточной болезнью или без нее. Перед лечением рецидивирующей нейробластомы следует добиться стабилизации любого активно прогрессирующего заболевания другими подходящими методами терапии. У пациентов с рецидивирующим/рефрактерным заболеванием и у пациентов, которые не достигли полного ответа после первой линии терапии, препарат КАРЗИБА следует комбинировать с интерлейкином-2 (ИЛ-2). **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата. Острая болезнь «трансплантат против хозяина» (БТПХ) 3-й или 4-й степени тяжести или распространенная хроническая БТПХ. Беременность, период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** препарат КАРЗИБА следует вводить только в условиях лечебного учреждения и строго под наблюдением врача, имеющего опыт в проведении противоопухолевой терапии. Препарат должен вводиться медицинским работником, который обучен купированию тяжелых аллергических реакций, включая анафилаксию, в условиях непосредственной доступности средств для проведения реанимации. **Режим введения:** Лечение препаратом КАРЗИБА состоит из 5 последовательных курсов, продолжительность каждого из которых составляет 35 дней. Индивидуальную дозу определяют на основе площади поверхности тела, и она должна составлять в общей сложности 100 мг/м² на курс. Возможны два способа применения: непрерывная инфузия в течение первых 10 дней каждого курса (в общей сложности 240 ч) в суточной дозе 10 мг/м²; 5 ежедневных инфузий по 20 мг/м², вводимых в течение 8 ч, в первые 5 дней каждого курса. Если в сочетании с препаратом КАРЗИБА вводят ИЛ-2, его следует вводить в виде подкожных инъекций 6×10⁶ МЕ/м²/сут., в течение 2 периодов по 5 последовательных дней, при этом общая

доза должна составлять 60×10⁶ МЕ/м² на курс. Первый 5-дневный курс должен начинаться за 7 дней до первой инфузии динутуксимаба бета, а второй 5-дневный курс должен начинаться одновременно с инфузией динутуксимаба бета (дни с 1 по 5 каждого курса динутуксимаба бета). **Побочное действие. Резюме профиля безопасности:** Безопасность динутуксимаба бета оценивали у 628 пациентов с рецидивирующей/рефрактерной нейробластомой высокого риска, которые получали его в виде непрерывной инфузии (212 пациентов) или в виде многократных ежедневных инфузий (416 пациентов). У большинства пациентов препарат комбинировали с 13-цис-ретиноевой кислотой, и у 307 пациентов — с ИЛ-2. Наиболее распространенными нежелательными реакциями (НР) были пирексия (88%) и боль (77%), которые развивались несмотря на обезболивающее лечение. Другими частыми НР были гиперчувствительность (74,1%), рвота (57%), диарея (51%), синдром повышенной проницаемости капилляров (40%), анемия 72,3%, нейтропения 52%, тромбоцитопения 49,6%, и артериальная гипотензия (42,2%). **Передозировка:** сообщений о случаях передозировки динутуксимаба бета не поступало. В случае передозировки следует тщательно контролировать признаки или симптомы НР у пациентов и проводить поддерживающее лечение, в зависимости от обстоятельств. **Форма выпуска:** Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 4,5 мг/мл. **Условия хранения:** при температуре от 2 до 8°С в оригинальной упаковке в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте. Препарат КАРЗИБА следует использовать сразу после вскрытия. **Срок годности:** не вскрытый флакон — 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. Дата истечения срока годности относится к последнему дню указанного месяца. **Условия отпуска:** отпускается по рецепту. **Производитель:** производство готовой лекарственной формы и фасовка (первичная упаковка): Рентшлер Биофарма СЕ, Эрвин-Рентшлер-Штрассе 21, 88471 Лаупхайм, Германия Rentschler Biopharma SE, Erwin-Rentschler-Str. 21, 88471 Laupheim, Germany Вторичная (потребительская упаковка) и выпускающий контроль качества: Миллмаунт Хелскеар Лтд, Корпус 7, Сити Норт Бизнес Кэмпус, Стамаллин, графство Мит, K32 YD60, Ирландия Millmount Healthcare Limited, Block-7, City North Business Campus, Stamullen, Co. Meath, K32 YD60, Ireland. **Владелец регистрационного удостоверения:** ООО «Фармамондо», Россия 109428, Москва, просп. Рязанский, д.16, стр.1, этаж 7, пом. I, ком. 3. Тел.: +7 495 098 0188; e-mail: info@farmamondo.ru. **Перед применением, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата КАРЗИБА.**



Российская Федерация
ООО «Фармамондо»
115114, Москва, ул. Дербеневская, 11
Тел: +7 495 098 01 88

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

FM-COMM-ONCO-0922-031.
На правах рекламы.
Данный материал предназначен
для специалистов здравоохранения.