

Ежеквартальный научно-практический  
рецензируемый журнал

Quarterly scientific-and-practical  
peer-reviewed journal

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

# РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

**3'** **2024**  
ТОМ/VOL. 11

Издаётся с 2014 года

**В НОМЕРЕ:**

**Оригинальные исследования**  
Original studies

**Обзоры литературы**  
Literature reviews

**Клинические наблюдения**  
Clinical cases

**Новости нашего  
сообщества**  
News of our community

**ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ  
и ОНКОЛОГИИ**

Russian Journal of  
Pediatric Hematology and Oncology

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



Фото к материалу из рубрики «Наша история»



**РОДОГ**

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО  
ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ И ГЕМАТОЛОГОВ

# LUMILIGHT — НОВАЯ АВТОНОМНАЯ СИСТЕМА ФОТОФЕРЕЗА

МЕДИЦИНА  
**dentex**



< 95% апоптоза через 72 часа



Среднее время обработки - 15 минут



Автоматическое считывание НСТ  
в режиме реального времени



Оснащен полным набором датчиков  
(НСТ, давления, температуры,  
утечки, излучения УФ-А, состояния  
светодиодов).



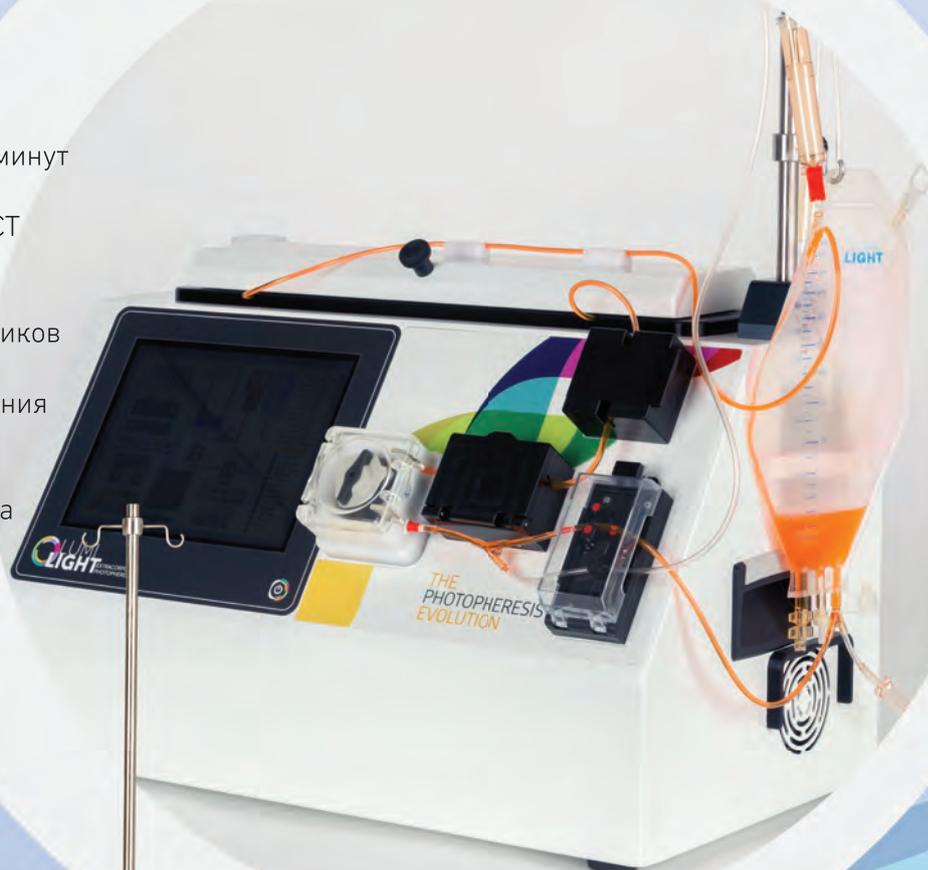
Переносная настольная система



Для пациентов с низким  
и нормальным весом



**ДОСТУПЕН ДЛЯ ЗАКАЗА.**



**КЛИНИЧЕСКИ  
ЭФФЕКТИВЕН**

МЕДИЦИНА  
**dentex**

8 (800) 101 10 04  
www.meddentex.ru

МОСКВА  
125284,  
Хорошевское шоссе,  
д. 12, корп. 1, 3-й этаж  
info@dentex.ru

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  
191123,  
ул. Радищева, д. 39,  
литер Д, оф. 306  
spb@dentex.ru

КРАСНОДАР  
350049,  
ул. Бабушкина,  
д. 179/1, 1-й этаж  
krasnodar@dentex.ru

САМАРА  
443093,  
ул. Мяги,  
д. 10А, оф. 114  
samara@dentex.ru

КАЗАНЬ  
420124,  
ул. Меридианная,  
26А, оф. 16-17А  
kazan@dentex.ru

ЕКАТЕРИНБУРГ  
620144,  
ул. Шейнкмана,  
д. 119  
ekb@dentex.ru

КРАСНОЯРСК  
660064,  
ул. Регатная,  
д. 4, пом. 323  
krsk@dentex.ru



# РОДОГ

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО  
ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ И ГЕМАТОЛОГОВ

Ежеквартальный научно-практический  
рецензируемый журнал

**3' 2024**

# РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

## ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ И ОНКОЛОГИИ (РЖДГиО)

**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 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, д.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, 2024  
© ООО «Графика», 2024

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

Статьи направлять по адресу:  
127055, Москва, ул. Новолесная, 5.  
Тел.: +7 964-584-62-41  
www.nodgo.org, [nodgo.rf](mailto:info@nodgo.org)  
E-mail: [info@nodgo.org](mailto:info@nodgo.org)

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

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

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

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

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

Российский журнал детской гематологии и онкологии.  
2024. Том 11. № 3. 1—100.

Отпечатано в типографии ООО «Графика».  
Тираж 1000 экз.

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Атауллаханов Фазол Иноятович**, член-корреспондент РАН, д.б.н., профессор, научный руководитель Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, профессор ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (Москва, Россия)

**Белогурова Маргарита Борисовна**, д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», профессор кафедры педиатрии, медико-социальной экспертизы и реабилитации детей-инвалидов ФГБУ «Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации им. Г.А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, главный научный сотрудник Института онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

**Валиев Тимур Теимуразович**, 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)

**Ерега 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, заведующий отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

**Казарян Гузель Рафаиловна**, заведующая детским онкологическим отделением БУ ХМАО – Югры «Нижневартовская окружная клиническая детская больница» (Нижневартовск, Россия)

**Качанов Денис Юрьевич**, д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины и заведующий отделением клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

**Киселевский Михаил Валентинович**, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточного иммунитета 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**, д.м.н., заместитель генерального директора по лечебной работе – 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, 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 по науке – 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, научный руководитель 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 № 1 (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 – филиала 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 Геннадьевна**, к.м.н., заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по онкологии и гематологии ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1», руководитель Межрегионального центра детской онкологии и гематологии (Екатеринбург, Россия)

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

## ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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



# RSPOH

"RUSSIAN SOCIETY OF PEDIATRIC  
ONCOLOGISTS AND HEMATOLOGISTS"

Quarterly scientific-and-practical  
peer-reviewed journal

3' 2024

# 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, 2024

© JSC "Graphica", 2024

ISSN 2311-1267 (Print)

ISSN 2413-5496 (Online)

**Manuscripts should be presented to:**

5 Novolesnaya 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 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.**, *Dr. 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 Novolesnaya 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@rodog.ru**

*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  
2024. Vol. 11. № 3. 1—100.  
Printed in JSC "Graphica".  
Circulation: 1,000 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 (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) named after N.P. Napalkov, Professor of the Department of Pediatrics, Medical and Social Expertise and Rehabilitation of Disabled Children at Federal Scientific and Educational Centre of Medical and Social Expertise and Rehabilitation named after G.A. Albreht of the Ministry of Labour and Social Protection of Russia, Chief 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, Head of the 2<sup>nd</sup> Pediatric Transplant Department of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanasyev at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (S.-Petersburg, Russia)

**Kazaryan Gouzel R.**, Head of the Children's Oncology Department "Nizhnevartovsk District Children's Clinical Hospital" (Nizhnevartovsk, Russia)

**Kachanov Denis Yu.**, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine & Head of the Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Kiselevsky Mikhail V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Cellular Immunity of 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)

**Kuljova 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)

**Kushlinskii 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.**, Dr. of Sci. (Med.), Deputy General Director for Medical Work – Chief 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, 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 for Science 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, Scientific 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 Children's 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 № 1 (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 – Branch 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)

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

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

# Гордимся нашей линией жизни в гематологии



**ОСТРЫЙ  
ЛИМФОБЛАСТНЫЙ  
ЛЕЙКОЗ**

**ТЯЖЕЛАЯ  
АПЛАСТИЧЕСКАЯ  
АНЕМИЯ**

**ИММУННАЯ  
ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ**

**ХРОНИЧЕСКИЙ  
МИЕЛОЛЕЙКОЗ**

**ИСТИННАЯ  
ПОЛИЦИТЕМИЯ**

**МИЕЛОФИБРОЗ**

**ДИФFUЗНАЯ  
В-КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ  
ЛИМФОМА**

**ОСТРЫЙ  
МИЕЛОИДНЫЙ  
ЛЕЙКОЗ**

**РАСПРОСТРАНЕННЫЙ  
СИСТЕМНЫЙ МАСТОЦИТОЗ**

1. Общая характеристика лекарственного препарата Револейд ЛП-№(001879)-(РГ-РУ) от 01.02.2024. 2. Общая характеристика лекарственного препарата Джакави ЛП-№(003404)-(РГ-РУ) от 14.08.2024. 3. Общая характеристика лекарственного препарата Митикайд ЛП-№(000432)-(РГ-РУ) от 05.06.2024. 4. Общая характеристика лекарственного препарата Сцеμβликс ЛП-№(001723)-(РГ-РУ) от 06.08.2024. 5. Общая характеристика лекарственного препарата Кимрая ЛП-№(002162)-(РГ-РУ) от 30.01.2024

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.  
Материал подготовлен при поддержке компании ООО «Новартис Фарма».

ООО «Новартис Фарма», 125315, Москва, Ленинградский пр., д.70.  
Тел.: +7 (495) 967 12 70, факс: +7 (495) 969 21 60, [www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)

FA-11268740/HEMA/PDF/ALL/09.24/0

## ОТ РЕДАКЦИИ

10

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Интенсификация постконсолидационной терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска

11

*Т.В. Шаманская, В. Пападакис, Д.Т. Уталиева, Г.В. Николаев, О.С. Зацаринная, Н.А. Андреева, М.С. Кубиров, М.Г. Якупова, Л.Л. Рабаева, Д.В. Литвинов, Д.Ю. Качанов*

### Лечение детей с рецидивами и рефрактерными формами классической лимфомы Ходжкина: опыт двух центров

22

*Н.С. Цаплина, А.В. Козлов, Т.Т. Валиев, Н.А. Батманова, И.В. Казанцев, К.И. Киргизов, Л.С. Зубаровская, С.Р. Варфоломеева*

### Генетические варианты ацетилирования органических соединений у детей с лейкозами в Восточно-Сибирском регионе

30

*Ю.П. Съемщикова, Л.А. Степаненко, Н.П. Перетолчина, Т.А. Бокова, Т.В. Барзунова, Ю.А. Козлов, С.И. Малов, О.П. Толмачева, С.Ю. Умнова, Ю.С. Биляк, С.В. Ованесян, И.В. Малов*

### Онконастороженность в практике педиатра первичного звена: ретроспективный анализ дебюта острого лейкоза у детей

37

*Н.Н. Кораблева, К.С. Болтунов, А.Л. Карманов, Н.Г. Перевозчикова*

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

### Современный взгляд на феномен трилатеральной ретинобластомы с позиций офтальмоонкологии и нейроонкологии. Часть I. Обзор литературы

46

*А.С. Левашов, Ю.А. Серов, Т.Л. Ушакова, Е.Е. Зеленова, О.В. Горовцова, О.В. Югай, В.Г. Поляков, М.В. Рыжова, А.М. Строганова, Е.А. Алексеева, В.В. Мусатова, С.К. Горелышев, Ш.У. Кадыров, М.В. Григорьева, А.И. Шершакова, Е.В. Михайлова, А.Л. Кашанина, В.А. Григоренко*

### Этические и юридические вопросы сохранения детской онкофертильности

60

*О.Е. Лавринович, А.П. Карицкий, Ю.А. Татищева, С.А. Кулева*

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

### Болезнь Хагемана (наследственный дефицит XII фактора). Обзор литературы, клинические наблюдения

66

*А.А. Поликарпова, С.В. Игнатьев, А.В. Лянгузов, П.А. Жарков, О.М. Целуосова*

### Анестезиологическое обеспечение у пациента с феохромоцитомой: описание клинического случая

71

*Р.В. Милутис, Е.А. Ковалева, Н.В. Матинян, А.С. Тёмный, А.П. Казанцев, В.О. Хорошилова, И.А. Летягин*

### Синдром Блоха—Сульцбергера в практике врача-детского онколога

78

*Е.Е. Зеленова, Т.С. Бельшева, В.В. Семенова, И.О. Баринаова, Е.В. Шаропова, В.М. Козлова, И.С. Клецкая, О.В. Югай, Д.А. Волчек, Т.Т. Валиев, Т.В. Наседкина*

## РЕЗОЛЮЦИИ

Резолюция Совета экспертов «Вопросы использования CAR-T-препаратов в терапии В-клеточного острого лимфобластного лейкоза»	87
---	----

## ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ-ГЕМАТОЛОГИИ

Обзор научной сессии «Нейробластома. Высокодозная химиотерапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток»	92
---	----

## НАША ИСТОРИЯ

К юбилею С.А. Кулевой	96
-----------------------	----

## НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РОДОГ

16-й Конгресс Азиатского континентального отделения Международного общества детской онкологии (SIOP Asia 2024)	99
--	----

Научно-практическая конференция «Новые горизонты в диагностике онкологических и онкогематологических заболеваний у детей и взрослых»	99
--	----

V Международный форум «Инновационная онкология»	99
---	----

IV объединенная Школа-семинар «Опухоли почек у детей раннего возраста, неонатальная онкология»	99
--	----

XVIII международный симпозиум «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия»	99
---	----

Российский конгресс «Актуальные вопросы детской онкологии и детской онкохирургии»	99
---	----

Евразийская школа детского онколога и гематолога», созданная Российским обществом детских онкологов и гематологов НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, стала финалистом в номинации «Проект года» ежегодной Премии им. акад. А.И. Савицкого	100
--	-----

## FROM EDITION

10

## ORIGINAL STUDIES

### Intensification of postconsolidation therapy in patients with high-risk neuroblastoma

11

*T.V. Shamanskaya, V. Papadakis, D.T. Utalieva, G.V. Nikolaev, O.S. Zatsarinnaya, N.A. Andreeva, M.S. Kubirov, M.G. Yakupova, L.L. Rabaeva, D.V. Litvinov, D.Yu. Kachanov*

### Treatment of children with relapsed and refractory classical Hodgkin's lymphoma: the experience of two centers

22

*N.S. Tsaplina, A.V. Kozlov, T.T. Valiev, N.A. Batmanova, I.V. Kazantsev, K.I. Kirgizov, L.S. Zubarovskaya, S.R. Varfolomeeva*

### Genetic variants of acetylation of organic compounds in children with leukemia in the East Siberian region

30

*Yu.P. Semshchikova, L.A. Stepanenko, N.P. Peretolchina, T.A. Bokova, T.V. Barzunova, Yu.A. Kozlov, S.I. Malov, O.P. Tolmacheva, S.Yu. Umnova, Yu.S. Bilyak, S.V. Ovanesyan, I.V. Malov*

### Cancer alertance in the practice of a primary care pediatrician: a retrospective analysis of the debut of acute leukemia in children

37

*N.N. Korableva, K.S. Boltunov, A.L. Karmanov, N.G. Perevozchikova*

## LITERATURE REVIEWS

### A modern view of the phenomenon of trilateral retinoblastoma from the positions of ophthalmic oncology and neurooncology. Part I. Literature review

46

*A.S. Levashov, Yu.A. Serov, T.L. Ushakova, E.E. Zelenova, O.V. Gorovtsova, O.V. Yugay, V.G. Polyakov, M.V. Ryzhova, A.M. Stroganova, E.A. Alekseeva, V.V. Musatova, S.K. Gorelyshev, Sh.U. Kadyrov, M.V. Grigoryeva, A.I. Shershakova, E.V. Mikhailova, A.L. Kashanina, V.A. Grigorenko*

### Ethical and legal issues of preserving childhood oncofertility

60

*O.E. Lavrinovich, A.P. Karitsky, Yu.A. Tatishcheva, S.A. Kulyova*

## CLINICAL CASES

### Hageman's disease (hereditary factor XII deficiency). Review of literature, clinical observations

66

*A.A. Polikarpova, S.V. Ignatiev, A.V. Lyanguzov, P.A. Zharkov, O.M. Tselousova*

### Anesthetic management in a patient with pheochromocytoma: a case report

71

*R.V. Milutis, E.A. Kovaleva, N.V. Matinyan, A.S. Temnyy, A.P. Kazantsev, V.O. Khoroshilova, I.A. Letyagin*

### Bloch–Sulzberger syndrome in the practice of a pediatric oncologist

78

*E.E. Zelenova, T.S. Belysheva, V.V. Semenova, I.O. Barinova, E.V. Sharapova, V.M. Kozlova, I.S. Kletskaya, O.V. Yugay, D.A. Volchek, T.T. Valiev, T.V. Nasedkina*

## RESOLUTIONS

Resolution of the Council of Experts “Issues of using CAR-T drugs in the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia”	87
--	----

## PRACTICAL QUESTIONS OF PEDIATRIC ONCOLOGY-HEMATOLOGY

Review of the scientific session “Neuroblastoma. High-dose chemotherapy and transplantation of hematopoietic stem cells”	92
--	----

## OUR HISTORY

For the anniversary of S.A. Kulyova	96
-------------------------------------	----

## OUR COMMUNITY – ACTIVITIES OF THE RSPOH

16 <sup>th</sup> Congress of the Asian Continental Section of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP Asia 2024)	99
--	----

Scientific and Practical Conference “New Horizons in the Diagnostics of Oncological and Oncohematological Diseases in Children and Adults”	99
--	----

V International Forum “Innovative Oncology”	99
---	----

IV United School-Seminar “Kidney Tumors in Young Children, Neonatal Oncology”	99
---	----

XVIII International Symposium “Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Gene and Cell Therapy”	99
--	----

Russian Congress “Topical Issues in Pediatric Oncology and Pediatric Oncosurgery”	99
---	----

The Eurasian School of Pediatric Oncologist and Hematologist, created by the Russian Society of Pediatric Oncologists and Hematologists 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, became a finalist in the nomination “Project of the Year” of the annual Academician A.I. Savitsky Prize	100
---	-----



14 сентября 2024 г. свой 75-летний юбилей отпраздновал академик РАН Владимир Георгиевич Поляков.

Хотим от всей души выразить нашу искреннюю благодарность за Ваш неоценимый вклад в науку и медицину. Ваши достижения в области детской онкологии служат ярким примером самоотверженности и профессионализма!

Пусть каждый новый день приносит Вам радость, новые открытия и вдохновение. Желаем здоровья, энергии и благополучия Вам и вашим близким!

С наилучшими пожеланиями и глубокой признательностью, Ваши друзья и коллеги.

*С уважением, редакция РЖДГО*

## Интенсификация постконсолидационной терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска

Т.В. Шаманская<sup>1</sup>, В. Пападакис<sup>2</sup>, Д.Т. Уталиева<sup>1</sup>, Г.В. Николаев<sup>1</sup>, О.С. Зацаринная<sup>1</sup>, Н.А. Андреева<sup>1</sup>, М.С. Кубиров<sup>3</sup>, М.Г. Якупова<sup>4</sup>, Л.Л. Рабаева<sup>1</sup>, Д.В. Литвинов<sup>1</sup>, Д.Ю. Качанов<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Детская больница Святой Софии; Греция, 11527, Гуди, Афины, Левадиас, 8;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Морозовская детская клиническая больница Департамента здравоохранений города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;

<sup>4</sup>ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32

**Контактные данные:** Татьяна Викторовна Шаманская [Tatyana.Shamanskaya@dgoi.ru](mailto:Tatyana.Shamanskaya@dgoi.ru)

**Введение.** Результаты лечения пациентов с нейробластомой (НБ) группы высокого риска на современном этапе остаются неудовлетворительными и общая выживаемость не превышает 50–60 %. Ответ на индукционную терапию, включая ответ со стороны отдаленных метастазов, является важным прогностическим фактором. Худшие результаты лечения отмечаются у пациентов, не достигших полной санации метастатических очагов. Интенсификация постконсолидационной терапии с добавлением цитостатических препаратов, не использовавшихся на этапе индукционного лечения, к 13-цис-Ретиноевой кислоте (13-цис-РК) является возможным вариантом лечения, направленным на преодоление резистентности опухолевых клеток и улучшение как объективного ответа, так и долгосрочного прогноза у данных пациентов.

**Материалы и методы.** Проведено многоцентровое проспективное исследование применения 12 курсов темозоломида в комбинации с 9 курсами 13-цис-РК в составе постконсолидационной терапии у пациентов с НБ группы высокого риска, достигших неудовлетворительного ответа на индукционную терапию (сохранение метастатических очагов) в рамках модифицированного протокола Немецкого общества детской онкологии и гематологии (German Society for Pediatric Oncology and Hematology) GPOH NB-2004, получавших указанную терапию за период с января 2020 г. по январь 2022 г. Терапия темозоломидом проводилась в дозировке 150 мг/м<sup>2</sup>/сут per os (допускалось внутривенное введение препарата) в течение 5 дней и начиналась на 29-й день 1-го цикла 13-цис-РК. Очередной курс 13-цис-РК начинался на 6-е сутки приема темозоломида. В течение 3-месячного перерыва между курсами приема 13-цис-РК (6 и 7 курсами) продолжался прием темозоломида в течение 5 дней (курсы повторялись каждые 28 дней).

**Результаты.** В исследование были включены 14 пациентов с НБ группы высокого риска с медианой возраста на момент постановки диагноза 62 (разброс – 9–173) мес. У 13 из них с впервые установленным диагнозом НБ верифицирована 4-я стадия заболевания по INSS и М-стадия по INRGSS, у 1 пациента с инициально локальной стадией НБ группы низкого риска впоследствии развилась комбинированный рецидив. Девять (64 %) пациентов получили стандартную индукционную терапию, 5 (36 %) – интенсифицированную терапию за счет неблагоприятного ответа на первые 6 курсов полихимиотерапии. Ответ после завершения индукционного лечения оценивался как частичный (ЧО) у 6/14 больных, смешанный (СО) – у 6/14, стабилизация заболевания – у 2/14. Всем пациентам на этапе консолидации были проведены высокодозная химиотерапия и аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. В рамках постконсолидационной терапии всего было выполнено 134 цикла темозоломида. Постконсолидационную терапию, включающую 12 курсов темозоломида, завершили 10/14 (71 %) пациентов. Четверо (29 %) больных не завершили предложенную терапию 13-цис-РК и темозоломидом (2/4 – отказ родителей по собственной инициативе и 2/4 – прогрессия заболевания (ПЗ)). Четыре (29 %) пациента, включенных в исследование, полностью завершили предложенный режим постконсолидационной терапии (13-цис-РК и темозоломид) без добавления других терапевтических агентов. Шесть (43 %) пациентов получили все 12 курсов темозоломида в комбинации с иммунотерапией анти-GD2-направленными моноклональными антителами и/или молекулярно-направленной терапией. У 3/14 (21 %) пациентов наблюдались проявления гематологической токсичности, потребовавшие редукции дозировки темозоломида и увеличения интервала между курсами. У 1 пациента наблюдалась тромбоцитопения на 2–5-м курсах и у 2 – нейтропения II–III степени на 5-м и 2-м, 6-м курсах. В течение всех оцениваемых курсов не было зарегистрировано никаких неожиданных серьезных токсических явлений, в том числе летальных исходов. В целом терапию 1-й линии завершили 11/14 (79 %) пациентов (полный ответ – 2/11, ЧО – 7/11, СО – 1/11, ПЗ – 1/11), 3/14 (21 %) лечение не завершили по причине ПЗ. В настоящее время живы 11/14 (79 %) больных (3/11 – после развития ПЗ/рецидива заболевания и 8/11 – без развития неблагоприятных событий), 2/14 (14 %) пациента погибли от ПЗ, 1/14 (7 %) – от причин, не связанных с опухолью. Медиана наблюдения от момента постановки диагноза составила 39,3 (разброс – 12,5–62,5) мес за всеми больными, за выжившими – 42,5 (разброс – 24,4–62,5) мес.

**Выводы.** Для пациентов с НБ группы высокого риска, не достигших полного метастатического ответа на этапе индукционной терапии, может быть предложена интенсификация постконсолидационного этапа лечения. Добавление темозоломида к дифференцирующему агенту 13-цис-РК в нашем исследовании продемонстрировало минимальную токсичность, хорошую переносимость и улучшение ответа у части больных. Необходимы дальнейшие исследования по подбору оптимального режима постконсолидационной терапии для пациентов с неудовлетворительным ответом на индукционный этап.

**Ключевые слова:** нейробластома, высокий риск, дети, постконсолидационная терапия, темозоломид

**Для цитирования:** Шаманская Т.В., Пападакис В., Уталиева Д.Т., Николаев Г.В., Зацаринная О.С., Андреева Н.А., Кубиров М.С., Якупова М.Г., Рабаева Л.Л., Литвинов Д.В., Качанов Д.Ю. Интенсификация постконсолидационной терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(3):11–21.

#### Информация об авторах

Т.В. Шаманская: д.м.н., врач-детский онколог, руководитель отдела изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Tatyana.Shamanskaya@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>  
 В. Пападакис: заведующий отделением детской гематологии-онкологии (ТАО), онкологическое подразделение Marianna V Vardinoyannis-ELPIDA Детской больницы Святой Софии, национальный представитель по нейробластоме и гистиоцитозу, член исполнительного комитета Европейской группы по изучению нейробластомы (SIOPEN), e-mail: vrapadak@otenet.gr; <https://orcid.org/0000-0002-1821-7799>  
 Д.Т. Уталиева: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: clinoncology@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7479-0007>  
 Г.В. Николаев: врач-ординатор по специальности «детская онкология» НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: clinoncology@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0000-0683-184X>  
 О.С. Зацаринная: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: clinoncology@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0000-2670-547X>  
 Н.А. Андреева: к.м.н., врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: clinoncology@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>  
 М.С. Кубиров: к.м.н., врач-детский онколог, заведующий онкологическим отделением Морозовской ДГКБ, e-mail: oncolog@morozdgbk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-2175>  
 М.Г. Якупова: врач-детский онколог Центра детской онкологии и гематологии ОДКБ № 1, e-mail: mayasharipova121090@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-6024-6757>  
 Л.Л. Рабаева: к.м.н., заведующая отделением гематологии и онкологии детей старшего возраста НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: lilia.leonidovna.kazakova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>  
 Д.В. Литвинов: д.м.н., заместитель генерального директора по лечебной работе, главный врач НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: litvinov\_d\_v@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>  
 Д.Ю. Качанов: д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины и заведующий отделением клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: denis.kachanov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540

#### Вклад авторов

Т.В. Шаманская: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, написание текста рукописи  
 В. Пападакис: разработка концепции и дизайна исследования  
 Д.Т. Уталиева: сбор данных, формирование базы данных, подготовка иллюстративного материала  
 Г.В. Николаев: сбор данных, формирование базы данных  
 О.С. Зацаринная, Н.А. Андреева, М.С. Кубиров, М.Г. Якупова, Л.Л. Рабаева, Д.В. Литвинов: сбор данных, анализ полученного материала  
 Д.Ю. Качанов: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста рукописи, научное редактирование

## Intensification of postconsolidation therapy in patients with high-risk neuroblastoma

*T.V. Shamanskaya<sup>1</sup>, V. Papadakis<sup>2</sup>, D.T. Utalieva<sup>1</sup>, G.V. Nikolaev<sup>1</sup>, O.S. Zacarinnaya<sup>1</sup>, N.A. Andreeva<sup>1</sup>, M.S. Kubirov<sup>3</sup>, M.G. Yakupova<sup>4</sup>, L.L. Rabaeva<sup>1</sup>, D.V. Litvinov<sup>1</sup>, D.Yu. Kachanov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; <sup>2</sup>Agia Sofia Children's Hospital; 8 Levadias, Goudi, Athens, 11527, Greece; <sup>3</sup>Morozovskaya Children's Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department; 1/9 4<sup>th</sup> Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia; <sup>4</sup>Regional Children's Clinical Hospital No. 1; 32 Seraphimy Deryabinoy St., Yekaterinburg, 620149, Russia

**Introduction.** The results of treatment of high-risk neuroblastoma (NB) patients at the current stage remain unsatisfactory and overall survival does not exceed 50–60%. Response to induction therapy, including response from distant metastases, is an important prognostic factor. Worse treatment outcomes are noted in patients who have not achieved complete resolution of metastatic foci. Intensification of postconsolidation therapy with the addition of cytostatic drugs not used at the induction treatment stage to 13-cis-retinoic acid (13-cis-RA) is a possible treatment option aimed at overcoming tumor cell resistance and improving both objective response and long-term prognosis in these patients.

**Materials and methods.** We conducted a multicenter prospective study of the use of 12 courses of temozolomide in combination with 9 courses of 13-cis-RA as part of postconsolidation therapy in high-risk NB patients who achieved an unsatisfactory response to induction therapy (persistence of metastatic foci) within the modified protocol of German Society for Pediatric Oncology and Hematology GPOH NB-2004, who received this therapy from January 2020 to January 2022. Temozolomide therapy was administered at a dosage of 150 mg/m<sup>2</sup>/day per os (intravenous administration was allowed) for 5 days and started on day 29 of the first cycle of 13-cis-RA. Another course of 13-cis-RA was started on day 6 of temozolomide administration. During the 3-month break between the courses of 13-cis-RA (6 and 7 courses), temozolomide was continued for 5 days (the courses were repeated every 28 days).

**Results.** Fourteen high-risk NB patients with a median age at the time of diagnosis of 62 months (range — 9–173 months) were included in the study. Thirteen patients with newly diagnosed NB were verified with INSS stage 4 disease and INRGSS stage M; 1 patient with initial localized low-risk NB subsequently developed a combined relapse. 9/14 (64%) patients received standard induction therapy and 5/14 (36%) received intensified therapy due to an unfavorable response to the first six courses of induction chemotherapy. The response after completion of induction therapy was evaluated as partial response (PR) in 6/14 patients, mixed response (MR) in 6/14, and stable disease (SD) in 2/14. All patients received high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) during the consolidation phase. Postconsolidation therapy included a total of 134 cycles of temozolomide. Postconsolidation therapy including 12 cycles of temozolomide was completed by 10/14 (71%) patients. 4/14 (28%) patients did not complete therapy (2/4 — parental refusal of therapy and 2/4 — progression (PR)). 4/14 (29%) patients included in the study fully completed the proposed regimen of post-consolidation therapy (13-cis-RA and temozolomide) without the addition of other therapeutic agents. 6/14 (43%) patients received all 12 courses of temozolomide

in combination with anti-GD2 targeted monoclonal antibodies (mAbs) immunotherapy and/or molecularly targeted therapy. In 3/14 (21 %) patients, manifestations of hematologic toxicity were observed, requiring reduction of temozolomide dosage and increasing the course interval. One out of 3 patients experienced thrombocytopenia on courses 2–5 and 2 out of 3 patients experienced grade II–III neutropenia on courses 5 and 2, 6, respectively. No unexpected serious toxicities, including deaths, were reported during all courses evaluated. Overall, 11/14 (79 %) patients completed first-line therapy (complete response (CR) – 2/11, PR – 7/11, SD – 1/11, PR – 1/11), 3/14 (21 %) did not complete due to disease progression. Currently, 11/14 (79 %) patients are alive (3/11 – after PR/relapse and 8/11 – alive without events). 2/14 (14 %) patients died from disease progression, 1/14 (7 %) – from non-tumor related causes. Median follow-up from diagnosis was 39.3 months for all patients (range – 12.5–62.5) and 42.5 months for survivors (range – 24.4–62.5).

**Conclusions.** For high-risk NB patients who have not achieved a complete metastatic response to the induction therapy phase, intensification of the postconsolidation phase of treatment may be suggested. The addition of temozolomide to the differentiation agent 13-cis-RA in our study demonstrated minimal toxicity, good tolerability, and improved response in a subset of patients. Further studies are needed to select the optimal regimen of postconsolidation therapy for patients with an unsatisfactory response to the induction phase.

**Key words:** neuroblastoma, high risk, children, postconsolidation therapy, temozolomide

**For citation:** Shamanskaya T.V., Papadakis V., Utalieva D.T., Nikolaev G.V., Zacarinnaya O.S., Andreeva N.A., Kubirov M.S., Yakupova M.G., Rabaeva L.L., Litvinov D.V., Kachanov D.Yu. Intensification of postconsolidation therapy in patients with high-risk neuroblastoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(3):11–21.

#### Information about the authors

T.V. Shamanskaya: Dr. of Sci. (Med.), Children Oncologist, Head of the Department of Embryonic Tumors Research of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Tatyana.Shamanskaya@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

V. Papadakis: Head of the Department of Pediatric Hematology-Oncology (TAO), Marianna V Vardinoyannis-ELPIDA Oncology Unit, Agia Sofia Children's Hospital (Athens, Greece), national representative for neuroblastoma and hystiocytosis, member of the SIOPEN Executive Committee (Treasurer), e-mail: vpapadak@otenet.gr; <https://orcid.org/0000-0002-1821-7799>

D.T. Utalieva: Pediatric Oncologist of the Department of Clinical Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: clinoncology@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7479-0007>

G.V. Nikolaev: Resident Pediatric Oncologist of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: clinoncology@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0000-0683-184X>

O.S. Zacarinnaya: Pediatric Oncologist of the Department of Clinical Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: clinoncology@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0000-2670-547X>

N.A. Andreeva: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist of the Department of Clinical Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: clinoncology@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

M.S. Kubirov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: oncolog@morozdgbk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-2175>

M.G. Yakupova: Pediatric Oncologist of the Regional Children's Clinical Hospital № 1, e-mail: mayasharipova121090@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-6024-6757>

L.L. Rabaeva: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Oncology of Older Children at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lilia.leonidovna.kazakova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>

D.V. Litvinov: Dr. of Sci. (Med.), Deputy General Director for Medical Work – Chief Physician of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: litvinov\_d\_v@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>

D.Yu. Kachanov: Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine & Head of the Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: denis.kachanov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-code: 9878-5540

#### Authors' contributions

T.V. Shamanskaya: concept development and design of the study, data collection, writing the text of the article

V. Papadakis: concept development and design of the study

D.T. Utalieva: data collection, formation of a database, preparation of illustrative material

G.V. Nikolaev: data collection, formation of a database

O.S. Zacarinnaya, N.A. Andreeva, M.S. Kubirov, M.G. Yakupova, L.L. Rabaeva, D.V. Litvinov: data collection, analysis of the obtained material

D.Yu. Kachanov: concept development and design of the study, writing the text of the article, scientific editing

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

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

## Введение

Нейробластома (НБ) – злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток-предшественников симпатической нервной системы [1]. НБ является самой частой злокачественной экстракраниальной солидной опухолью детского возраста. На ее долю приходится 7–8 % от всех злокачественных новообразований у детей в возрасте 0–14 лет [2, 3]. НБ отличается значительной клинической и биологической гетерогенностью, включающей различную степень дифференцировки опухолевых клеток и молекулярно-генетический профиль опухоли. Современное лечение

пациентов с НБ основано на дифференцированных подходах терапии в 3 группах риска – наблюдения (низкого), промежуточного и высокого риска [1].

Результаты лечения пациентов группы высокого риска остаются крайне неудовлетворительными. Вероятность длительной бессобытийной выживаемости (БСВ) до внедрения иммунотерапии (ИТ) моноклональными антителами (мАТ) не превышала 34–38 % [4, 5]. Улучшение результатов лечения данной подгруппы пациентов является актуальной задачей в детской онкологии. В настоящее время стандартом лечения больных НБ группы высокого риска явля-

ется интенсивная индукционная полихимиотерапия (ПХТ), локальный контроль, включающий хирургическое удаление первичной опухоли и у части пациентов локальную лучевую терапию (ЛТ), высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и постконсолидационную терапию с применением дифференцировочного агента 13-цис-Ретиноевой кислоты (13-цис-РК) и анти-GD2-направленных мАТ [1, 6].

Ответ на индукционный этап лечения является важным прогностическим фактором, подтвердившим свое значение в международных и российских исследованиях [7–10].

Для пациентов с НБ группы высокого риска, достигших как минимум частичного ответа (ЧО) на индукционную ПХТ, в настоящее время стандартом лечения в крупных международных исследованиях в Северной Америке и Европе является добавление ИТ с применением анти-GD2 мАТ (динутуксимаб и динутуксимаб бета) в комбинации или без с цитокинами и 13-цис-РК [6, 11–13]. Следует отметить, что для пациентов с неудовлетворительным ответом на индукционную терапию, под которым понимают ответ хуже, чем ЧО, мАТ не рекомендуются к использованию и для них рассматривается вопрос включения в клинические исследования [6].

Таким образом, оптимизация постконсолидационной терапии у пациентов с НБ группы высокого риска, не достигших удовлетворительного ответа на индукционную терапию, является чрезвычайно актуальной задачей.

Комбинация 13-цис-РК с цитотоксическими химиопрепаратами, активными в отношении НБ, с теоретических позиций могла бы улучшить результаты лечения.

Метаанализ клинических исследований, направленных на оценку эффективности препаратов 2-й линии терапии у пациентов с НБ группы высокого риска, свидетельствует о высокой сравнительной активности монотерапии темозоломидом при приемлемом профиле токсичности по сравнению с другими комбинированными схемами лечения [14]. Принимая во внимание, что лечение в данном исследовании будет проводиться у реципиентов после ауто-ТГСК, приемлемый профиль как гематологической, так и органной токсичности является чрезвычайно важным.

Комбинация темозоломида и 13-цис-РК исследовалась у пациентов взрослого возраста с опухолями головного мозга, при этом были продемонстрированы приемлемый профиль токсичности, характерный для каждого из препаратов, и отсутствие синергичной токсичности [15, 16].

Таким образом, оптимизация постконсолидационного этапа лечения, основанная на комбинации темозоломида и 13-цис-РК, представляется перспективной терапевтической опцией для улучшения

результатов терапии пациентов с НБ группы высокого риска, имеющих неудовлетворительный ответ на индукционный этап.

### Материалы и методы

Нами было проведено многоцентровое проспективное исследование применения темозоломида в комбинации с 13-цис-РК в составе постконсолидационной терапии у пациентов с НБ группы высокого риска, достигших неудовлетворительного ответа на индукционную терапию в рамках модифицированного протокола Немецкого общества детской онкологии и гематологии (German Society for Pediatric Oncology and Hematology) GPOH NB-2004, получавших указанную терапию за период с января 2020 г. по январь 2022 г. [17]. Исследование было рассмотрено и одобрено на заседаниях экспертного совета по онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и независимого этического комитета.

В клиническое исследование были включены 14 пациентов, соответствующих критериям включения: возраст на момент начала лечения от 0 до 18 лет, установленный диагноз НБ/ганглионейробластомы (ГНБ) группы высокого риска в рамках протокола GPOH NB-2004 и неудовлетворительный ответ после 6 курсов индукционной терапии. Неудовлетворительным считались следующие виды ответа: ЧО (за счет сохранения отдаленных метастазов), смешанный ответ (СО) или стабилизация заболевания (СЗ) согласно международным критериям оценки ответа на терапию у пациентов с НБ [17, 18]. Оценка ответа на индукционный этап лечения проводилась после завершения стандартной или интенсифицированной индукции.

Дизайн клинического исследования предусматривал проведение постконсолидационной терапии темозоломидом в комбинации с 13-цис-РК у группы пациентов с неудовлетворительным ответом после завершения индукционной терапии вне зависимости от состава индукционной и консолидационной терапии.

Пациенты получали 9 курсов 13-цис-РК в стандартной дозировке 160 мг/м<sup>2</sup>/сут в 2–3 приема *per os* в течение 14 дней с 14-дневным перерывом (6 циклов, затем 3-месячный перерыв, затем еще 3 цикла). В случае проведения дистанционной ЛТ лечение 13-цис-РК прерывалось и возобновлялось через 1 нед после окончания ЛТ.

Терапия темозоломидом проводилась в дозировке 150 мг/м<sup>2</sup>/сут *per os* (допускалось внутривенное введение препарата) в течение 5 дней и начиналась на 29-й день 1-го цикла 13-цис-РК. Очередной курс 13-цис-РК начинался на 6-е сутки приема темозоломида. В течение 3-месячного перерыва между курсами приема 13-цис-РК (6-й и 7-й курсы), продолжался прием темозоломида в течение 5 дней (курсы повторялись каждые 28 дней). Схема терапии представлена на рис. 1.

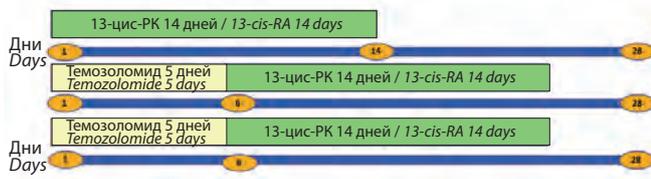


Рис. 1. Схема постконсолидационной терапии

Fig. 1. Postconsolidation treatment regimen

Протоколом предусматривалась возможность модификации доз темозоломида при плохой переносимости препарата. В случае развития гематологической токсичности в виде нейтропении и тромбоцитопении III–IV степени, задержки начала очередного курса терапии, обусловленной отсутствием восстановления гематологических показателей, рекомендовалось редуцировать дозу темозоломида в следующем курсе на 20 % – со 150 до 120 мг/м<sup>2</sup>/сут и далее при сохраняющейся гематологической токсичности – до 100 мг/м<sup>2</sup>/сут. В случае сохранения токсичности, несмотря на редукцию дозы темозоломида, были рекомендованы полная отмена препарата и продолжение терапии 13-цис-РК в виде монотерапии. При развитии токсичности, обусловленной применением 13-цис-РК, редукция дозы темозоломида не требовалась.

#### Оценка переносимости и токсичности терапии

Анализ переносимости и токсичности терапии осуществлялся на основании общих критериев для оценки нежелательных явлений СТСАЕ 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0). Проведены оценка выполнимости предложенной комбинации темозоломида и 13-цис-РК, анализ причин отмены приема темозоломида.

#### Оценка эффективности терапии

Оценка ответа на терапевтические элементы протокола проводилась в соответствии с международными критериями оценки ответа на терапию у пациентов с НБ [18]. Оценка ответа осуществлялась на основании полного обследования, включающего магнитно-резонансную томографию и компьютерную томографию (КТ) органов грудной и брюшной полости, оценку концентрации опухолевых маркеров (нейронспецифическая енолаза, лактатдегидрогеназа, ферритин), цитологическое исследование костного мозга (КМ) из 4 точек и морфологическое исследование трепанобиоптатов КМ из 2 точек (для пациентов старше 12 месяцев), а также радионуклидные методы исследования: сцинтиграфия с <sup>123</sup>I-метайодбензилгуанидином (<sup>123</sup>I-МЙБГ) и/или позитронно-эмиссионная томография/КТ с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой.

Критерием неэффективности терапии являлось прогрессирование заболевания (ПЗ) на фоне лечения, определяемое как появление любого нового опухолевого очага; увеличение любого доступного измерению очага > 25 %; появление опухолевых клеток в ранее не пораженном КМ.

Анализ данных проводился на 01.05.2024.

## Результаты исследования

### Характеристика пациентов

В исследование были включены 14 пациентов с НБ группы высокого риска с медианой возраста на момент постановки диагноза 62 (разброс – 9–173) мес. Соотношение по полу мальчики:девочки составило 6:1. Тринадцать пациентов были с впервые установленным диагнозом НБ с 4-й стадией заболевания по International Neuroblastoma Staging System (INSS) и M-стадией по International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS) и 1 больной с изначально локальной стадией НБ группы низкого риска, развивший впоследствии комбинированный рецидив: локально с распространением на корень правого легкого и метастатическим поражением подмышечных и наддиафрагмальных лимфатических узлов (ЛУ), междолевой и костальной плевры справа с инфильтрацией грудной стенки, мягких тканей межреберных промежутков, костей скелета (левая височная кость, верхняя треть правой бедренной кости, нижняя треть левой бедренной кости). Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

У 9/14 (64 %) пациентов диагноз был установлен на основании гистологического исследования ткани первичной опухоли, у 5/14 (36 %) – на основании гистологического исследования метастатического очага. Первичная локализация опухоли в 11/14 (79 %) случаях была представлена поражением надпочечника или забрюшинного пространства, в 2/14 (14 %) – задним средостением, в 1/14 (7 %) наблюдении было верифицировано первичное поражение тимуса (у пациента, включенного в исследование с рецидивом заболевания). Среди гистологических вариантов преобладала низкодифференцированная НБ ( $n = 5/14$ ; 36 %), в 2/14 (14 %) случаях имела место смешанная ГНБ. Среди компартов метастатического распространения превалировало поражение КМ и костей скелета, которое отмечено у 12/14 (86 %) пациентов, реже встречалось поражение отдаленных ЛУ ( $n = 3/14$ ; 21 %), у 2/14 (14 %) больных верифицировано поражение печени и у 1/14 (7 %) – поражение мозговых оболочек. Исследование цитогенетического профиля опухоли продемонстрировало наличие амплификации гена *MYCN* у 1/14 (7 %) больного. Делеция локуса 1p была установлена у 2/14 (14 %) пациентов, делеция локуса 11q – у 3/14 (21 %).

Так как больной с рецидивом НБ в 1-й линии получал только хирургическое лечение, а в дальнейшем при развитии неблагоприятного события – терапию для группы высокого риска, он был включен в общий анализ объема терапии наравне со всеми пациентами.

Характеризуя предшествующие консолидации этапы терапии, 9/14 (64 %) пациентов получили стандартную индукционную терапию, 4/14 (29 %) – интенсифицированную (иринотекан и темозоломид) за счет неблагоприятного ответа на первые 6 курсов ПХТ. У 1/14 (7 %) больного после 4-го курса стандартной индукционной терапии было констатировано

**Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (начало)**
**Table 1. Characteristics of the patients included in study (beginning)**

Характеристика <i>Characteristics</i>	Пациенты, абс. число (%) <i>Patients, abs. number (%)</i>
Возраст (месяцы) на момент постановки НБ <i>Age (months) at the time of diagnosis of NB</i>	61,5 (9–173)
Первичные пациенты <i>Newly diagnosed patients</i>	13 (93)
Рецидив* <i>Relapse*</i>	1 (7)
Пол <i>Gender</i>	
мальчики <i>male</i>	12 (86)
девочки <i>female</i>	2 (14)
Гистологический вариант** <i>Histological variant**</i>	
низкодифференцированная НБ <i>poorly differentiated NB</i>	5 (36)
недифференцированная НБ <i>undifferentiated NB</i>	1 (7)
дифференцированная <i>differentiated NB</i>	1 (7)
смешанная ГНБ <i>GNB intermixed</i>	2 (14)
Стадия по INSS <i>INSS stage</i>	
1-я	1 (7)
2-я	0
3-я	0
4-я	13 (93)
4S	0
Стадия по INRGSS <i>INRGSS stage</i>	
L1	1 (7)
L2	0
M	13 (93)
MS	0
Локализация первичной опухоли <i>Primary tumor site</i>	
надпочечник/забрюшинно <i>adrenal gland/retroperitoneal</i>	11 (79)
заднее средостение <i>posterior mediastinum</i>	2 (14)
шея/малый таз <i>neck/pelvis</i>	0
другие (тимус) <i>other (thymus)</i>	1 (7)
Локализация метастазов <i>Site of metastasis</i>	
КМ <i>bone marrow</i>	12 (86)
кости скелета <i>bones</i>	13 (93)
отдаленные ЛУ <i>distant lymph nodes</i>	3 (21)
печень <i>liver</i>	2 (14)
другие (мозговые оболочки) <i>other (meninges)</i>	1 (7)
нет <i>no</i>	1 (7)
Статус гена <i>MYCN</i> <i>MYCN gene status</i>	
амплификация <i>amplified</i>	1 (7)
отсутствие амплификации/gain <i>non-amplified/gain</i>	13 (93)

**Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (окончание)**
**Table 1. Characteristics of the patients included in study (end)**

Характеристика <i>Characteristics</i>	Пациенты, абс. число (%) <i>Patients, abs. number (%)</i>
Статус 1p <i>1p status</i>	
делеция/дисбаланс <i>deletion/disbalance</i>	2 (14)
нет <i>no</i>	12 (86)
Статус 11q <i>11q status</i>	
делеция/дисбаланс <i>deletion/disbalance</i>	3 (21)
нет <i>no</i>	11 (79)

**Примечание.** \* – для пациента с рецидивом НБ представлена первичная характеристика заболевания; \*\* – для пациентов с гистологическим исследованием ткани первичной опухоли.

**Note.** \* – for a patient with recurrent NB, the primary characteristics of the disease are presented; \*\* – for patients with histological examination of primary tumor tissue.

метастатическое ПЗ с поражением костей скелета, в связи с чем пациент получил 6 курсов противорецидивной терапии (иринотекан и темозоломид) с достижением СЗ и в дальнейшем продолжил программную терапию. Среди больных, получавших стандартную индукционную терапию, у 6/9 пациентов ответ был определен как ЧО и у 3/9 как СО. В свою очередь, 3/4 пациента, получавших интенсифицированную индукцию, достигли СО и 1/4 – СЗ (после завершения всей индукционной химиотерапии). Всем больным на этапе консолидации были проведены ВДХТ и ауто-ТГСК. Также 5/14 (36 %) пациентов получили терапию <sup>131</sup>I-МЙБГ, 10/14 (71 %) – ЛТ (7/10 больным проведено облучение первичной опухоли и 3/7 – облучение только метастатических очагов в костях скелета). Характеристика объема терапии представлена в табл. 2.

#### Оценка выполнимости, переносимости и ответа на постконсолидационный этап терапии

Всего было проведено 134 цикла темозоломида. Предложенный режим комбинированной постконсолидационной терапии (12 курсов темозоломида и 9 курсов 13-цис-РК) завершили 10/14 (71 %) пациентов. Были исключены из исследования 4/14 (28 %) больных: 2/4 (50 %) – в связи с отказом родителей от терапии по собственной инициативе и 2/4 (50 %) – в связи с ПЗ (после 2-го и 8-го курсов постконсолидационной терапии).

Полностью завершили предложенный режим постконсолидационной терапии (13-цис-РК и темозоломид) без добавления других препаратов 4/10 пациента, включенных в исследование. На момент проведения анализа данных 3/4 (75 %) больных живы с достижением ПО у 2/4 (50 %) и ЧО у 1/4 (25 %), 1/4 (25 %) пациент погиб от причин, не связанных с основным заболеванием.

**Таблица 2. Характеристика объема проведенной терапии**
**Table 2. Characteristics of therapy**

Этап терапии Therapy stage	Пациенты, абс. число (%) Patients, abs. number (%)
Индукционная терапия Induction therapy	
стандартная терапия standard therapy	9 (64)
интенсифицированная терапия intensified therapy	4 (29)
другая other	1 (7)
ВДХТ и ауто-ТГСК High-dose chemotherapy and HSCT	
да yes	14 (100)
нет no	0
Ответ после завершения индукционной ПХТ* Response to the induction therapy*	
ЧО PR	6 (43)
СО MR	6 (43)
СЗ SD	2 (14)
<sup>131</sup> I-МЙБГ-терапия <sup>131</sup> I-MIBG-therapy	
да yes	5 (36)
нет no	9 (64)
ЛТ Radiation therapy	
да yes	10 (71)
нет no	4 (29)

**Примечание.** \* – у 1 пациента после 4-го курса стандартной индукционной терапии было констатировано метастатическое ПЗ, проведены 6 курсов по схеме иринотекан и темозоломид с достижением СЗ, в дальнейшем больной продолжил терапию (этап консолидации и постконсолидации).

**Note.** \* – in one patient, after 4 courses of standard induction therapy, metastatic progression of the disease was detected; 6 courses of irinotecan and temozolomide were administered with achievement of SD, the patient subsequently continued therapy (consolidation and post-consolidation stages). PR – partial response; SD – stable disease; PD – progressive disease.

Шесть из 10 пациентов получили все 12 курсов темозоломида в комбинации с ИТ мАТ и молекулярно-направленной терапией (1/6 (17 %) – ch14.18/СНО (динутуксимаб бета), 4/6 (66 %) – hu3F8 (накситамаб), 1/6 (17 %) – hu3F8 (накситамаб) и ингибитор ALK (церитиниб). На момент проведения анализа данных все пациенты живы с ПО у 1/6, ЧО у 4/6 и СО у 1/6. Один из этих больных жив после констатации ПЗ и в настоящее время получает противорецидивную терапию.

У 3/14 (21 %) пациентов наблюдались проявления гематологической токсичности, потребовавшие редукции дозы темозоломида и увеличения интервала между курсами. У 1/3 больного отмечалась тромбоцитопения на 2–5-м курсах и у 2/3 пациентов – нейтропения II–III степени (у 1 на 5-м курсе и у другого на 2-м, 6-м курсах).

В течение всех оцениваемых курсов не было зарегистрировано никаких неожиданных серьезных ток-

сических явлений, в том числе летальных исходов. В профиле негематологической токсичности не было отмечено ни одного события, существенно влиявшего на проводимую терапию.

В целом терапию 1-й линии завершили 11/14 (79 %) пациентов (ПО – 2/11, ЧО – 7/11, СО – 1/11, ПЗ – 1/11), 3/14 (21 %) больных не завершили ее по причине ПЗ.

В настоящее время живы 11/14 (79 %) пациентов (3/11 – после развития ПЗ/рецидива заболевания и 8/11 – без развития неблагоприятных событий), 2/14 (14 %) больных погибли от ПЗ, 1/14 (7 %) – от причин, не связанных с опухолью. Медиана наблюдения за всеми больными от момента постановки диагноза составила 39,3 (разброс – 12,5–62,5) мес, за выжившими – 42,5 (разброс – 24,4–62,5) мес.

Общая схема терапии пациентов и ответа на проведенное лечение представлена на рис. 2.

### Обсуждение результатов

Анализ неблагоприятных событий у пациентов с НБ группы высокого риска свидетельствует о том, что большинство рецидивов/ПЗ развиваются в ранние сроки от момента проведения ВДХТ и ауто-ТГСК и, как правило, у пациентов с сохранением отдаленных метастазов после завершения этапа индукционной терапии [19, 20], что подчеркивает, с одной стороны, важность достижения хорошего ответа на индукционный этап лечения, с другой – необходимость оптимизации постконсолидационной терапии для больных с сохранением метастатических очагов после завершения индукционного этапа.

Постконсолидационная терапия для пациентов с НБ группы высокого риска рассматривается как элемент мультимодального лечения, направленный на эрадикацию минимальной остаточной болезни, сохраняющейся после проведения интенсивных этапов индукционной ПХТ, ВДХТ и ауто-ТГСК. 13-цис-РК явилась первым препаратом, который начал использоваться в качестве постконсолидационной терапии и прочно вошел в клиническую практику на современном этапе [21]. Положительное влияние применения 13-цис-РК на показатели ОВ и БСВ пациентов с НБ группы высокого риска было продемонстрировано в рандомизированном проспективном исследовании Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG) [22]. Несмотря на то, что последующий анализ инициальной когорты больных поднял вопрос о роли 13-цис-РК в лечении данной группы пациентов [21], все современные протоколы, включая североамериканские и европейские, рекомендуют ее применение [6, 23].

13-цис-РК также использовалась в качестве дифференцировочного агента у пациентов с НБ группы высокого риска в протоколе GPOH NB2004, модифицированная версия которого рекомендована к применению ученым советом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Стандартный режим введения препарата

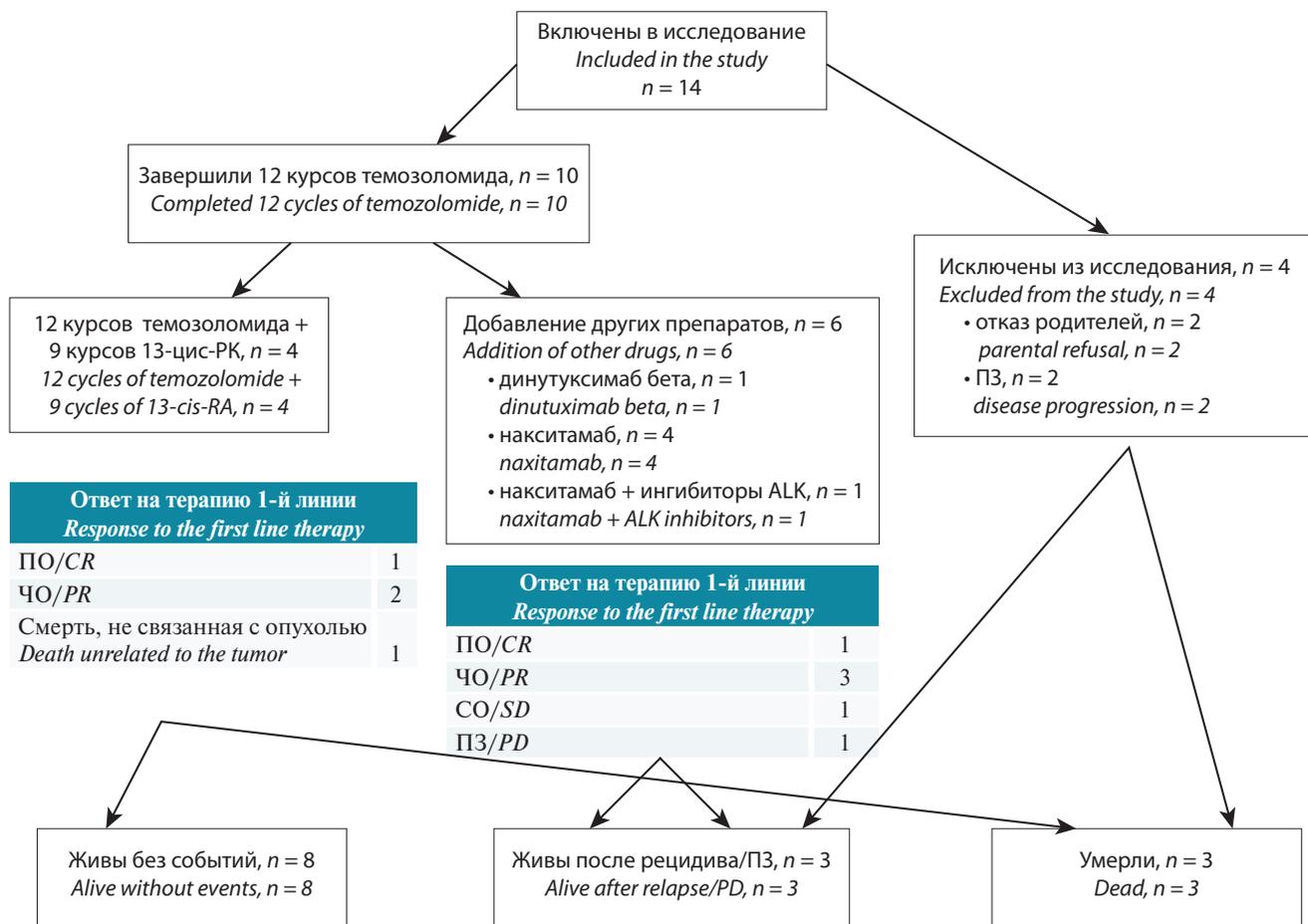


Рис. 2. Общая схема лечения пациентов, включенных в исследование, и ответ после завершения терапии 1-й линии

Fig. 2. General treatment regimen for patients included in the study and response after completion of 1<sup>st</sup> line therapy

в рамках модифицированного протокола GPOH NB-2004 включает 9 курсов терапии длительностью 14 дней каждый в дозе 160 мг/м<sup>2</sup>/сут [24].

Основной целью настоящего исследования являлось улучшение результатов терапии в группе пациентов, не достигших полной санации метастатических очагов после завершения индукционного этапа лечения. На момент разработки и инициации данного исследования анти-GD2 МАТ в качестве элемента постконсолидационной терапии рекомендовались в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева только пациентам, достигшим ПО и очень хорошего частичного ответа (ОХЧО). Таким образом, внедрение интенсифицированной постконсолидационной терапии путем добавления цитостатического препарата темозоломида к 13-цис-РК позволяло предложить альтернативные варианты лечения наименее прогностически благоприятной группе пациентов.

Темозоломид является цитотоксическим препаратом алкилирующего действия, имеющим имидазотетразиновою структуру. В системном кровотоке при физиологическом значении pH подвергается быстрому химическому превращению с образованием активного соединения — монометилтриазеноимидазолкарбоксамид (МТИК). Считается, что цитотоксичность МТИК обусловлена в первую очередь

алкилированием гуанина в положении O<sup>6</sup> и дополнительным алкилированием в положении N<sup>7</sup>. По-видимому, цитотоксические повреждения, возникающие вследствие этого, запускают механизм aberrантного восстановления метилового остатка.

Исследованиями I фазы была определена максимальная переносимая доза препарата, которая составила 200 мг/м<sup>2</sup>/сут при приеме в течение 5 дней, интервал между курсами 28 дней [25, 26].

Активность темозоломида у пациентов с НБ как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами, продемонстрирована целым рядом клинических исследований [27–29]. Наиболее значимым в контексте постконсолидационной терапии является исследование темозоломида у пациентов с рефрактерными формами и рецидивами НБ. Исследование II фазы, проведенное во Франции и Великобритании на группе из 25 пациентов, показало, что частота ответов (ПО, ОХЧО и ЧО) составила 20 % при медиане длительности ответа в 6 мес, а с учетом больных, у которых достигнут СО и зафиксировано клиническое улучшение, частота ответов оценивалась в 40 % [27]. Основной профиль токсичности включал тромбоцитопению III–IV степени, отмеченную в 16 % циклов, при этом значимой органной токсичности не наблюдалось. Темозоломид использовался

в максимально переносимой дозе (200 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 5 дней). Следует отметить, что гематологическая токсичность потребовала задержки начала очередного курса химиотерапии и редукции доз препарата в 24 % и 21 % случаев соответственно [27].

Для настоящего исследования была выбрана меньшая доза темозоломида, учитывая тот факт, что лечение осуществлялось у реципиентов ауто-ТГСК. Описанные нами пациенты получали темозоломид в дозировке 150 мг/м<sup>2</sup>/сут, при этом значимая гематологическая токсичность была отмечена у 3 (21 %) больных, что сопоставимо с международными данными. Следует подчеркнуть, что дополнительной органной токсичности, которая потребовала бы отмены препарата, ни у одного пациента отмечено не было. В целом улучшение ответа на интенсифицированный режим постконсолидационной терапии было достигнуто у 8/14 (57 %) больных. При этом пациенты, которые строго выдержали предложенный протокол, в большинстве случаев достигли хорошего ответа и в настоящее время находятся в ремиссии с медианой наблюдения 53,8 мес.

Большая часть больных, включенных в исследование, как уже было сказано выше, дополнительно к предложенному режиму, получали ИТ анти-GD2 МАТ по желанию родителей или по решению врачей в связи с доступностью в Российской Федерации накситамаба в рамках спецпрограммы. При этом данная комбинация терапевтических агентов не сопровождалась усилением токсичности и привела к улучшению ответа у 67 % больных, что позволяет рассматривать данную концепцию, а именно, комбинацию химиопрепаратов, ИТ и дифференцировочного агента, как возможный подход у больных с плохим ответом на индукционный этап терапии.

В настоящее время большинство исследований по лечению пациентов с НБ группы высокого риска сосредоточены на поиске оптимального режима индукционной терапии, в том числе с добавлением МАТ, вопросах интенсификации данного режима при неудовлетворительном ответе на стандартную индукционную терапию, возможной интенсификации этапа консолидации в виде проведения тандемной ТГСК, при этом только одно исследование направлено на оценку интенсификации постконсолидационной терапии. С 2020 г. COG проводит исследование II фазы (NCT04385277) для пациентов с НБ группы высокого риска по применению комбинации динутуксимаба с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором, 5 курсов химиотерапии по схеме иринотекан/темозоломид и 6 курсов

13-цис-РК. Предварительные данные этого исследования были представлены в 2024 г. на конференции Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO). Из 40 включенных в исследование пациентов 87,5 % завершили все 5 курсов постконсолидационной химиоиммунотерапии. Однолетние БСВ и ОВ составили  $90,0 \pm 5,0$  % и  $97,5 \pm 2,7$  % соответственно, с медианой наблюдения 1,2 года. Токсичность выше III степени была отмечена в небольшом проценте случаев и в основном представлена инфекционными эпизодами. Таким образом, авторы продемонстрировали удовлетворительную переносимость предложенной комбинированной постконсолидационной терапии у первичных пациентов с НБ, получивших индукционную терапию и тандемную ТГСК. Исследование данного режима будет продолжено на большей популяции больных [30].

Предложенный нами режим интенсифицированной постконсолидационной терапии не только продемонстрировал свою безопасность, выполнимость и улучшение ответа у ряда больных, но и может лечь в основу разработки новых подходов к ведению пациентов с неудовлетворительным ответом на индукционную терапию.

Недостатком данной работы явилась невозможность строгого выполнения терапевтического протокола (он был полностью выполнен только у 29 % больных) ввиду большей доступности ИТ в настоящее время, в том числе при улучшении ответа у ряда пациентов на фоне проведения постконсолидационной терапии. Однако выполнимость предложенной программы лечения и улучшение ответа у пациентов с НБ на фоне проведения интенсифицированного этапа постконсолидационной терапии внушают осторожный оптимизм.

### Заключение

Пациенты с НБ группы высокого риска характеризуются неблагоприятным прогнозом, при этом наименее благоприятную прогностическую подгруппу представляют больные с неудовлетворительным ответом на индукционный этап терапии. Интенсификация постконсолидационного этапа лечения на основе комбинации иммунотерапевтических агентов и химиопрепаратов для пациентов с плохим метастатическим ответом на индукционный этап лечения может улучшить прогноз у ряда больных. Необходимо дальнейшее проведение исследований, направленных на выбор оптимального режима постконсолидационной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Maris J.M. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2010;362(23):2202–11. doi: 10.1056/NEJMra0804577.
- Goodman M.S., Gurney J.G., Smith M.A., Olshan A.F. Sympathetic nervous system tumors. In: Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G. (eds.). *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995*, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999. Pp. 65–72.
- Spix C., Pastore G., Sankila R., Stiller C.A., Steliarova-Foucher E. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer.* 2006;42(13):2081–91. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.008.
- Pritchard J., Cotterill S.J., Germond S.M., Imeson J., de Kraker J., Jones D.R. High dose melphalan in the treatment of advanced neuroblastoma: results of a randomised trial (ENSG-1) by the European Neuroblastoma Study Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;44(4):348–57. doi: 10.1002/pbc.20219.
- Valteau-Couanet D., Le Deley M.C., Bergeron C., Ducassou S., Michon J., Rubie H., Le Teuff G., Coze C., Plantaz D., Sirvent N., Bouzy J., Chastagner P., Hartmann O. Long-term results of the combination of the N7 induction chemotherapy and the busulfan-melphalan high dose chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(6):977–81. doi: 10.1002/pbc.24713.
- Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Luksch R., Castel V., Yaniv I., Laureys G., Brock P., Michon J.M., Owens C., Trahair T., Chan G.C.F., Ruud E., Schroeder H., Beck Popovic M., Schreier G., Loibner H., Ambros P., Holmes K., Castellani M.R., Gaze M.N., Garaventa A., Pearson A.D.J., Lode H.N. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1617–29. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30578-3.
- Pinto N.R., Applebaum M.A., Volchenboum S.L., Matthay K.K., London W.B., Ambros P.F., Nakagawara A., Berthold F., Schleiermacher G., Park J.R., Valteau-Couanet D., Pearson A.D., Cohn S.L. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(27):3008–17. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4648.
- Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Ядгаров М.Я. Оценка влияния ответа на индукционный этап терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска на бессобытийную и общую выживаемость: систематический обзор и метаанализ. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2022;21(2):141–56. doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-141-156. [Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Yadgarov M.Ya. The impact of response to induction chemotherapy on the event-free and overall survival in patients with high-risk neuroblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2022;21(2):141–56. (In Russ.)].
- Шаманская Т.В., Варфоломеева С.Р., Качанов Д.Ю., Моисеенко Р.А., Телешова М.В., Коновалов Д.М., Рошин В.Ю., Казакова А.Н., Земцова Л.В., Друй А.Е., Ядгаров М.Я., Терещенко Г.В., Щербак А.П., Ликарь Ю.Н., Сухов М.Н., Грачев Н.С., Ахаладзе Д.Г., Масчан М.А., Нечеснюк А.В., Пшонкин А.В., Курникова Е.Е., Skorobogatova E.V., Хачатрян Л.А., Фомин Д.К., Масчан А.А., Румянцев А.Г., Новичкова Г.А. Результаты терапии пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2023;22(2):65–91. doi: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-65-91. [Shamanskaya T.V., Varfolomeeva S.R., Kachanov D.Yu., Moiseenko R.A., Teleshova M.V., Kononov D.M., Roshchin V.Yu., Kazakova A.N., Zemtsova L.V., Druy A.E., Yadgarov M.Ya., Tereshchenko G.V., Shcherbakov A.P., Likar Yu.N., Sukhov M.N., Grachev N.S., Akhaladze D.G., Maschan M.A., Nechesnyuk A.V., Pshonkin A.V., Kurnikova E.E., Skorobogatova E.V., Khachatryan L.A., Fomin D.K., Maschan A.A., Rumyantsev A.G., Novichkova G.A. The results of therapy in patients with high-risk neuroblastoma: the experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2023;22(2):65–91. (In Russ.)].
- Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Звягинцева Д.А., Козлов А.В., Голенкова М.С., Бабенко Е.В., Куга П.С., Швецов А.Н., Николаев И.Ю., Морозова Е.В., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Интенсивная комплексная терапия пациентов с первично-резистентным течением и рецидивами нейробластомы: опыт НИИ ДГОИ им. Р.М. Горбачевой. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2020;19(2):129–40. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-129-140. [Kazantsev I.V., Gevorgyan A.G., Yukhta T.V., Tolkunova P.S., Zvyagintseva D.A., Kozlov A.V., Golenkova M.S., Babenko E.V., Kuga P.S., Shvetsov A.N., Nikolaev I.Yu., Morozova E.V., Safonova S.A., Punanov Yu.A., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. The complex intensive therapy regimen as curative therapy in patients with primary-resistant and relapsed neuroblastoma: R.M. Gorbacheva Memorial Institute for Children Oncology, Hematology and Transplantation experience. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2020;19(2):129–40. (In Russ.)].
- Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., London W.B., Kreissman S.G., Chen H.X., Smith M., Anderson B., Villablanca J.G., Matthay K.K., Shimada H., Grupp S.A., Seeger R., Reynolds C.P., Buxton A., Reifsfeld R.A., Gillies S.D., Cohn S.L., Maris J.M., Sondel P.M.; Children's Oncology Group. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2010;363(14):1324–34. doi: 10.1056/NEJMoa0911123.
- Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., Naranjo A., Diccianni M.B., Gan J., Hank J.A., Batova A., London W.B., Tenney S.C., Smith M., Shulkin B.L., Parisi M., Matthay K.K., Cohn S.L., Maris J.M., Bagatell R., Park J.R., Sondel P.M. Long-Term Follow-up of a Phase III Study of ch14.18 (Dinutuximab) + Cytokine Immunotherapy in Children with High-Risk Neuroblastoma: COG Study ANBL0032. *Clin Cancer Res.* 2021;27(8):2179–89. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3909.
- Simon T., Hero B., Schulte J.H., Deubzer H., Hundsdoerfer P., von Schweinitz D., Fuchs J., Schmidt M., Prasad V., Krug B., Timmermann B., Leuschner I., Fischer M., Langer T., Astrahantseff K., Berthold F., Lode H., Eggert A. 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. *Klin Padiatr.* 2017;229(3):147–67. doi: 10.1055/s-0043-103086.
- Morgenstern D.A., Barone G., Moreno L., Anderson J., Brock P., Elliott M., Gaze M., Gray J., Makin G., Squire R., Twedde D., Ramanujachar R., Wheeler K., Pearson A.D.J. Options for the Treatment of Patients with Relapsed/Progressive High-Risk Neuroblastoma. *Children's cancer and leukaemia group (CCLG). Neuroblastoma special interest group, 2015.* [Electronic resource]: [https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/CCLG\\_Relapsed\\_Progressive\\_High\\_Risk\\_Neuroblastoma\\_Guidelines\\_March\\_2015\\_FINAL.pdf](https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/CCLG_Relapsed_Progressive_High_Risk_Neuroblastoma_Guidelines_March_2015_FINAL.pdf). (appeal date 01.07.2024).
- Jaecle K.A., Hess K.R., Yung W.K., Greenberg H., Fine H., Schiff D., Pollack I.F., Kuhn J., Fink K., Mehta M., Cloughesy T., Nicholas M.K., Chang S., Prados M.; North American Brain Tumor Consortium. Phase II evaluation of temozolomide and 13-cis-retinoic acid for the treatment of recurrent and progressive malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study. *J Clin Oncol.* 2003;21(12):2305–11. doi: 10.1200/JCO.2003.12.097.
- Butowski N., Prados M.D., Lamborn K.R., Larson D.A., Sneed P.K., Wara W.M., Malec M., Rabbitt J., Page M., Chang S.M. A phase II study of concurrent temozolomide and cis-retinoic acid with radiation for adult patients with newly diagnosed supratentorial glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(5):1454–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.08.023.
- Berthold F., Faldum A., Ernst A., Boos J., Dilloo D., Eggert A., Fischer M., Frühwald M., Henze G., Klingebiel T., Kratz C., Kremens B., Krug B., Leuschner I., Schmidt M., Schmidt R., Schumacher-Kuckelkorn R., von Schweinitz D., Schilling F.H., Theissen J., Volland R., Hero B., Simon T. Extended induction chemotherapy does

- not improve the outcome for high-risk neuroblastoma patients: results of the randomized open-label GPOH trial NB2004-HR. *Ann Oncol.* 2020;31(3):422–9. doi: 10.1016/j.annonc.2019.11.011.
18. Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castelberry R.P., De Bernardi B., Evans A.E., Favrot M., Hedborg 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.
  19. Matthay K.K., Atkinson J.B., Stram D.O., Selch M., Reynolds C.P., Seeger R.C. Patterns of relapse after autologous purged bone marrow transplantation for neuroblastoma: a Children's Cancer Group pilot study. *J Clin Oncol.* 1993;11(11):2226–33. doi: 10.1200/JCO.1993.11.11.2226.
  20. Качанов Д.Ю. Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2017. 62 с. [Kachanov D.Yu. Results of risk-adapted therapy of neuroblastoma in children. Thesis abstract of ... Dr. of Sci. (Med.). M., 2017. 62 p. (In Russ.).]
  21. Matthay K.K., Reynolds C.P., Seeger R.C., Shimada H., Adkins E.S., Haas-Kogan D., Gerbing R.B., London W.B., Villablanca J.G. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2009;27(7):1007–13. doi: 10.1200/JCO.2007.13.8925. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2014;32(17):1862–3.
  22. Matthay K.K., Villablanca J.G., Seeger R.C., Stram D.O., Harris R.E., Ramsay N.K., Swift P., Shimada H., Black C.T., Brodeur G.M., Gerbing R.B., Reynolds C.P. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med.* 1999;341(16):1165–73. doi: 10.1056/NEJM199910143411601.
  23. Kohler J.A., Imeson J., Ellershaw C., Lie S.O. A randomized trial of 13-cis-retinoic acid in children with advanced neuroblastoma after high-dose therapy. *Br J Cancer.* 2000;83(9):1124–7. doi: 10.1054/bjoc.2000.1425.
  24. NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma. Berthold F. (principal investigator). [Electronic resource]: [https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/e1676/e9032/e68518/e206421/download38297/NB\\_2004\\_HR\\_3-Versandversion\\_ger.pdf](https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/e1676/e9032/e68518/e206421/download38297/NB_2004_HR_3-Versandversion_ger.pdf). (appeal date 01.07.2024).
  25. Nicholson H.S., Krailo M., Ames M.M., Seibel N.L., Reid J.M., Liu-Mares W., Vezina L.G., Ettinger A.G., Reaman G.H. Phase I study of temozolomide in children and adolescents with recurrent solid tumors: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol.* 1998;16(9):3037–43. doi: 10.1200/JCO.1998.16.9.3037.
  26. Estlin E.J., Lashford L., Ablett S., Price L., Gowing R., Gholkar A., Kohler J., Lewis I.J., Morland B., Pinkerton C.R., Stevens M.C., Mott M., Stevens R., Newell D.R., Walker D., Dicks-Mireaux C., McDowell H., Reidenberg P., Statkevich P., Marco A., Batra V., Dugan M., Pearson A.D. Phase I study of temozolomide in pediatric patients with advanced cancer. United Kingdom Children's Cancer Study Group. *Br J Cancer.* 1998;78(5):652–61. doi: 10.1038/bjc.1998.555.
  27. Rubie H., Chisholm J., Defachelles A.S., Morland B., Munzer C., Valteau-Couanet D., Mosseri V., Bergeron C., Weston C., Coze C., Auvrignon A., Djafari L., Hobson R., Baunin C., Dickinson F., Brisse H., McHugh K., Biassoni L., Giammarile F., Vassal G; Société Française des Cancers de l'Enfant; United Kingdom Children Cancer Study Group-New Agents Group Study. Phase II study of temozolomide in relapsed or refractory high-risk neuroblastoma: a joint Société Française des Cancers de l'Enfant and United Kingdom Children Cancer Study Group-New Agents Group Study. *J Clin Oncol.* 2006;24(33):5259–64. doi: 10.1200/JCO.2006.06.1572.
  28. Bagatell R., London W.B., Wagner L.M., Voss S.D., Stewart C.F., Maris J.M., Kretschmar C., Cohn S.L. Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2011;29(2):208–13. doi: 10.1200/JCO.2010.31.7107.
  29. Di Giannatale A., Dias-Gastellier N., Devos A., Mc Hugh K., Boubaker A., Courbon F., Verschuur A., Ducassou S., Malekzadeh K., Casanova M., Amoroso L., Chastagner P., Zwaan C.M., Munzer C., Aerts I., Landman-Parker J., Riccardi R., Le Deley M.C., Geoerger B., Rubie H. Phase II study of temozolomide in combination with topotecan (TOTEM) in relapsed or refractory neuroblastoma: a European Innovative Therapies for Children with Cancer-SIOP-European Neuroblastoma study. *Eur J Cancer.* 2014;50(1):170–7. doi: 10.1016/j.ejca.2013.08.012.
  30. Desai A.V., Naranjo A., LaBarre B., Goldsmith K.C., Granger M.P., States L., Green S., Trunzo M., Fitzgerald W., DuBois S.G., Bagatell R., Park J.R., Marachelian A. A pilot study of post-consolidation chemoimmunotherapy for high-risk neuroblastoma (ANBL19P1): A report from the Children's Oncology Group. Meeting Abstract: 2024 ASCO Annual Meeting Pediatric Oncology May 29, 2024. *J Clin Oncol.* 2024;42(16)suppl. doi: 10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.10004.

Статья поступила в редакцию: 23.07.2024. Принята в печать: 10.08.2024.

Article was received by the editorial staff: 23.07.2024. Accepted for publication: 10.08.2024.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-3-22-29>

## Лечение детей с рецидивами и рефрактерными формами классической лимфомы Ходжкина: опыт двух центров

Н.С. Цаплина<sup>1</sup>, А.В. Козлов<sup>2</sup>, Т.Т. Валиев<sup>1</sup>, Н.А. Батманова<sup>1</sup>, И.В. Казанцев<sup>2</sup>, К.И. Киргизов<sup>1</sup>, Л.С. Зубаровская<sup>2</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>2</sup>Научно-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. Льва Толстого, 6–8

**Контактные данные:** Наталия Сергеевна Цаплина [natalia\\_kulichkina@mail.ru](mailto:natalia_kulichkina@mail.ru)

**Актуальность.** Рецидивы и рефрактерное течение (р/р) развиваются у 10 % детей и подростков с впервые установленным диагнозом классической лимфомы Ходжкина (кЛХ). Основу успешного лечения р/р кЛХ составляют морфоиммуногистохимическая диагностика и проведение позитронно-эмиссионной томографии, а также включение в схему терапии таргетных и иммунных препаратов. Российский опыт межцентрового взаимодействия по лечению р/р кЛХ небольшой, поэтому каждое новое исследование является значимым с научно-практических позиций.

**Цель исследования** — представить многолетние результаты лечения р/р кЛХ с применением таргетных препаратов, химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

**Материалы и методы.** С 2003 по 2023 г. в исследование были включены 73 пациента с р/р кЛХ. Возраст больных был от 5,5 до 18,6 года (медиана — 14,5 года). Терапия 2-й линии проводилась по следующим схемам: ICE ( $n = 23$ ; 31,5 %), ViGePP ( $n = 15$ ; 20,5 %), DHAP ( $n = 6$ ; 8,2 %), IEP/ABVD ( $n = 6$ ; 8,2 %); 7 (9,6 %) больным была произведена замена схемы лечения в связи с плохим ответом на первые 2 курса терапии. Шестнадцать (21,9 %) пациентам было проведено лечение по схеме ViGePP с добавлением к терапии брентуксимаба ведотина (6 введений).

**Результаты.** Десятилетняя общая выживаемость больных составила  $76 \pm 6$  %, безрецидивная выживаемость (БРВ) —  $64 \pm 6$  %. При включении в программу терапии брентуксимаба ведотина БРВ оказалась выше —  $83 \pm 15,2$  % ( $p = 0,09$ ).

**Заключение.** Представлены результаты совместного кооперированного исследования двух российских клиник по лечению р/р кЛХ. Полученные данные позволяют констатировать высокую эффективность схем терапии 2-й линии с брентуксимабом ведотином и последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток.

**Ключевые слова:** классическая лимфома Ходжкина, химиотерапия, брентуксимаб ведотин, PD-1-ингибиторы, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

**Для цитирования:** Цаплина Н.С., Козлов А.В., Валиев Т.Т., Батманова Н.А., Казанцев И.В., Киргизов К.И., Зубаровская Л.С., Варфоломеева С.Р. Лечение детей с рецидивами и рефрактерными формами классической лимфомы Ходжкина: опыт двух центров. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2024;11(3):22–9.

### Информация об авторах

Н.С. Цаплина: к.м.н., врач-детский онколог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [natalia\\_kulichkina@mail.ru](mailto:natalia_kulichkina@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3511-357X>

А.В. Козлов: к.м.н., старший научный сотрудник ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: [kozlovandrew1983@yandex.ru](mailto:kozlovandrew1983@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-4072-601X>

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](mailto:timurvaliev@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>, SPIN-код: 9802-8610

Н.А. Батманова: к.м.н., заведующая отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 2 НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [batmanova\\_nataly@mail.ru](mailto:batmanova_nataly@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

И.В. Казанцев: к.м.н., заведующий отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: [ilya\\_kazantsev@inbox.ru](mailto:ilya_kazantsev@inbox.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3818-6213>

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

Л.С. Зубаровская: д.м.н., профессор, заместитель директора по трансплантации НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: [zubarovskaya\\_ls@mail.ru](mailto:zubarovskaya_ls@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

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](mailto:s.varfolomeeva@ronc.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-код: 5177-1073

### Вклад авторов

Н.С. Цаплина, А.В. Козлов, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна статьи, сбор данных, статистическая обработка данных, обзор литературы по теме статьи, анализ результатов исследования, написание текста рукописи, составление резюме

Н.С. Цаплина, А.В. Козлов, Т.Т. Валиев, Н.А. Батманова: предоставление материалов исследования

И.В. Казанцев, К.И. Киргизов, Л.С. Зубаровская, С.Р. Варфоломеева: разработка концепции и дизайна статьи, интерпретация данных

Все авторы: научное редактирование статьи и окончательное одобрение рукописи

## Treatment of children with relapsed and refractory classical Hodgkin's lymphoma: the experience of two centers

N.S. Tsaplina<sup>1</sup>, A.V. Kozlov<sup>2</sup>, T.T. Valiev<sup>1</sup>, N.A. Batmanova<sup>1</sup>, I.V. Kazantsev<sup>2</sup>, K.I. Kirgizov<sup>1</sup>, L.S. Zubarovskaya<sup>2</sup>, S.R. Varfolomeeva<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lev Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia

**Relevance.** Relapses and refractory course (r/r) develop in 10 % of children and adolescents with a newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma (cHL). The basis for successful treatment of r/r cHL is morpho-immunohistochemical diagnostics and positron emission tomography, as well as the inclusion of targeted and immune drugs in the treatment regimen. Russian experience of intercenter interaction in the treatment of r/r cHL is small, so each new study is significant from a scientific and practical standpoint.

**The aim of the study** is to present long-term results of r/r cHL treatment using targeted drugs, chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation.

**Materials and methods.** From 2003 to 2023, 73 patients with r/r cHL were included in the study. The age of the patients ranged from 5.5 to 18.6 years (median – 14.5 years). Second-line therapy was carried out according to the following regimens: ICE (n = 23; 31.5 %), ViGePP (n = 15; 20.5 %), DHAP (n = 6; 8.2 %), IEP/ABVD (n = 6; 8.2 %); 7 (9.6 %) patients underwent a change in treatment regimen due to a poor response to the first 2 courses of therapy. Sixteen (21.9 %) patients were treated according to the ViGePP regimen with the addition of brentuximab vedotin (6 injections).

**Results.** The 10-year overall survival of patients was  $76 \pm 6$  %, relapse-free survival (RFS) was  $64 \pm 6$  %. When brentuximab vedotin was included in the therapy program, the RFS was higher –  $83 \pm 15.2$  % ( $p = 0.09$ ).

**Conclusion.** The results of a joint cooperative study of two Russian clinics for the treatment of r/r cHL are presented. The data obtained allow us to state the high efficiency of second-line therapy regimens with brentuximab vedotin and subsequent autologous stem cell transplantation.

**Key words:** classical Hodgkin lymphoma, chemotherapy, brentuximab vedotin, PD-1 inhibitors, hematopoietic stem cell transplantation

**For citation:** Tsaplina N.S., Kozlov A.V., Valiev T.T., Batmanova N.A., Kazantsev I.V., Kirgizov K.I., Zubarovskaya L.S., Varfolomeeva S.R. Treatment of children with relapsed and refractory classical Hodgkin's lymphoma: the experience of two centers. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(3):22–9.

### Information about the authors

N.S. Tsaplina: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist 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: natalia\_kulichkina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3511-357X>

A.V. Kozlov: Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, Associate Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: kozlovandrew1983@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4072-601X>

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>, SPIN-code: 9802-8610

N.A. Batmanova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 2 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology 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: batmanova\_nataly@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

I.V. Kazantsev: Cand. of Sci. (Med.), Head of the 2<sup>nd</sup> Transplant Department of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: ilya\_kazantsev@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6213>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific 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

L.S. Zubarovskaya: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Transplantation of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: zubarovskaya\_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

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>, SPIN-code: 5177-1073, SPIN-code: 5177-1073

### Authors' contributions

N.S. Tsaplina, A.V. Kozlov, T.T. Valiev: development of the article concept and design, data collection, statistical data processing, literature review on the topic of the article, analysis of the research results, writing the text of the article, composing a resume

N.S. Tsaplina, A.V. Kozlov, T.T. Valiev, N.A. Batmanova: provision of research materials

I.V. Kazantsev, K.I. Kirgizov, L.S. Zubarovskaya, S.R. Varfolomeeva: development of the article concept and design, data interpretation

All authors: scientific editing of the article and final approval of the manuscript

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

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

**Актуальность**

Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) у детей и подростков является высококурабельным заболеванием. Основу современного лечения составляет риск-адаптированная химиотерапия (ХТ) с включением по показаниям брентуксимаба ведотина (БВ) и лучевой терапии (ЛТ). Подобный подход позволяет достичь 3-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) в 92,1 % случаев и общей выживаемости (ОВ) у 99,1 % больных с продвинутыми стадиями и факторами неблагоприятного прогноза [1]. Полученные результаты формируют новый вектор развития терапевтической стратегии у пациентов с кЛХ — снижение токсичности и отдаленных побочных эффектов проведенного химиолучевого лечения за счет включения в схемы терапии моноклональных (анти-CD30) антител и ингибиторов иммунных контрольных точек.

Ранние рецидивы и рефрактерные формы (р/р) кЛХ возникают у 10 % больных и представляют собой нерешенную терапевтическую проблему. Тактика лечения при р/р ЛХ варьирует от схем терапии 2-й линии (ViGePP и ICE) до иммунохимиотерапии с включением БВ и ингибиторов иммунных контрольных точек с последующей высокодозной ХТ и аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [2]. Данная тактика приводит к долгосрочной выживаемости без прогрессирования у 50–60 % пациентов с химиочувствительным рецидивом [3], тогда как при химиорефрактерном заболевании долгосрочная выживаемость существенно ниже [4, 5]. Литературные данные об эффективности БВ в рамках 2-й линии терапии при р/р кЛХ у детей весьма ограничены. В основном представлен опыт применения БВ в 3-й и последующей линиях терапии [6].

Современные представления о подходах в лечении р/р кЛХ у детей и подростков складываются из сообщений отдельных клиник, как правило, анализирующих небольшие группы больных, тогда как достоверные данные можно получить путем обобщения и анализа результатов межцентровых взаимодействий.

**Материалы и методы**

С 2003 по 2023 г. в исследование были включены 73 пациента с р/р кЛХ, получавшие лечение в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБУ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (табл. 1).

Возраст больных составлял от 5,5 до 18,6 года (медиана — 14,5 года), распределение по полу было следующим — 41 (56,2 %) мальчик и 32 (43,8 %) девочки.

Из 73 детей у 36 (49,3 %) констатировано первично-резистентное течение заболевания, у 17 (23,3 %) — поздний рецидив (развился через 12 мес и более после завершения терапии 1-й линии) и у 20 (27,4 %) — ранний рецидив (диагностирован в период до 12 мес от даты завершения терапии 1-й линии). Во всех случаях диагноз рецидива кЛХ подтверждался морфо-

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с р/р кЛХ и методов их лечения

**Table 1.** Characteristics of patients with relapses and refractory forms of cHL and methods of their treatment

Параметр <i>Parameter</i>	Пациенты, абс. число (%) <i>Patients, abs. number (%)</i>
Пол <i>Gender</i>	
мальчики <i>male</i>	41 (56,2)
девочки <i>female</i>	32 (43,8)
Медиана возраста (минимум—максимум), годы <i>Median age (minimum—maximum), years</i>	14,5 (5,5–18,6)
Статус заболевания <i>Disease status</i>	
первично-резистентное течение <i>primary resistant course</i>	36 (49,3)
поздний рецидив <i>late relapse</i>	17 (23,3)
ранний рецидив <i>early relapse</i>	20 (27,4)
Стадия ЛХ в дебюте <i>Stage of HL at debut</i>	
I	1 (1,5)
II	42 (57,5)
III	10 (13,7)
IV	20 (27,3)
2-я линия терапия <i>Second line therapy</i>	
ICE	23 (31,5)
ViGePP	15 (20,5)
DHAP	6 (8,2)
IEP/ABVD	6 (8,2)
ViGePP+BV	16 (22)
ViGePP+BV	
переход с одной схемы на другую <i>transition from one scheme to another</i>	7 (9,6)
Статус заболевания на момент проведения ауто-ТГСК (ответ на терапию) <i>Disease status at the time of auto-HSCT (response to therapy)</i>	
полный ответ <i>complete response</i>	35 (55)
частичный ответ <i>partial response</i>	27 (42)
стабилизация <i>stabilization</i>	1 (1,5)
прогрессирование <i>progression</i>	1 (1,5)
Режимы кондиционирования* <i>Air conditioning modes*</i>	
Ara-CM	5 (8)
BEAM	45 (70)
BeEAM	14 (22)

**Примечание.** \*\* — ауто-ТГСК была проведена 64 (87,7 %) больным.

**Note.** \* — auto-HSCT was performed in 64 (87.7 %) patients.

иммуногистохимически. Таким образом, пациенты с неблагоприятным прогнозом (рефрактерное течение и ранние рецидивы) составили большую часть исследуемой группы (72,6 %). Всем больным с рецидивами, включенным в анализ, ранее проводилась только 1 линия предшествующей химиолучевой терапии.

Терапию 2-й линии проводили по следующим схемам: ICE ( $n = 23; 31,5\%$ ), ViGePP ( $n = 15; 20,5\%$ ), DHAP ( $n = 6; 8,2\%$ ), IEP/ABVD ( $n = 6; 8,2\%$ ), 7 (9,6 %) больным была произведена замена одного режима терапии на другой в связи с плохим ответом (сокращение размеров опухоли менее 30 %) на первые 2 курса. Таргет-

ный препарат БВ (анти-CD30-моноклональное антител, конъюгированное с монометилауристатином Е) был включен в схему ViGePP 16 (21,9 %) пациентам (6 введений). Нежелательных явлений и осложнений отмечено не было.

Ауто-ТГСК в целях консолидации повторной ремиссии была проведена 64 (87,7 %) больным, ответившим на 2-ю линию терапии. В 9 (12,3 %) случаях ауто-ТГСК не была выполнена по следующим причинам: прогрессирование заболевания после ХТ 2-й линии – 2 (2,7 %) пациента, медицинские противопоказания к ТГСК (пневмофиброз и снижение фракции выброса левого желудочка менее 50 %) – 2 (2,7 %), отказ от ТГСК по желанию родителей – 2 (2,7 %), поздние рецидивы с полным метаболическим эффектом после 2 курсов ХТ 2-й линии – 3 (4,1 %).

В качестве режимов предтрансплантационного кондиционирования использовали 3 схемы.

Режим Ara-СМ:

- цитозин-арабинозид 1000 мг/м<sup>2</sup>/день, внутривенно (в/в) капельно в течение 3 ч каждые 12 ч в дни –5, –4, –3, –2 (курсовая доза – 4000 мг/м<sup>2</sup>);
- мелфалан 70 мг/м<sup>2</sup>/день, в/в капельно в течение 30 мин в дни –3, –2 (курсовая доза – 140 мг/м<sup>2</sup>).

Режим ВЕАМ:

- кармустин 300 мг/м<sup>2</sup> в день –7 до ауто-ТГСК;
- этопозид 200 мг/м<sup>2</sup>/сут, в/в капельно в дни –6, –5, –4, –3 до ауто-ТГСК;
- цитозин-арабинозид 400 мг/м<sup>2</sup>/сут, в/в капельно в дни –6, –5, –4, –3 до ауто-ТГСК;
- мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup>, в/в капельно в день –2 до ауто-ТГСК.

Режим ВеЕАМ:

- бендамустин 160 мг/м<sup>2</sup> и 300 мг/м<sup>2</sup> в дни –7, –6 до ауто-ТГСК соответственно;
- этопозид 200 мг/м<sup>2</sup>/сут, в/в капельно в дни –6, –5, –4, –3 до ауто-ТГСК;
- цитозин-арабинозид 400 мг/м<sup>2</sup>/сут, в/в капельно в дни –6, –5, –4, –3 до ауто-ТГСК;
- мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup>, в/в капельно в день –2 до ауто-ТГСК.

Источником трансплантата были периферические стволовые клетки крови ( $n = 63$ ; 76 %) и костный мозг ( $n = 10$ ; 14 %). Медиана CD34<sup>+</sup>/кг составила  $3,97 \times 10^6$  ( $2-14 \times 10^6$ ). После высокодозной ХТ с ауто-ТГСК для консолидации ремиссии ЛТ применялась у 15 (20,5 %) пациентов в суммарной очаговой дозе 30 Гр.

Оценку выживаемости больных проводили при помощи построения кривых по методу Каплана–Майера. Безрецидивную выживаемость (БРВ) определяли от момента констатации ремиссии до возникновения повторного рецидива (оценивались у больных в полной ремиссии) или последнего контакта с пациентом. БСВ – от начала лечения до момента возникновения события, к которому относились рецидив заболевания, смерть в ходе терапии и выход больного из-под наблюдения. ОВ – от начала лечения до окончания исследования (01.10.2023) или смерти больного. Срав-

нение кривых выживаемости проводили по методу long-rank. Разницу между кривыми считали достоверной при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Показатель ОВ во всей группе больных ( $n = 73$ ) составил  $76 \pm 6$  % (медиана наблюдения – 176,7  $\pm$  10,8 мес) (рис. 1).

У 26 пациентов развились повторные рецидивы заболевания, БРВ составила  $64 \pm 6$  % (медиана наблюдения – 149,7  $\pm$  12,6 мес) (рис. 2).

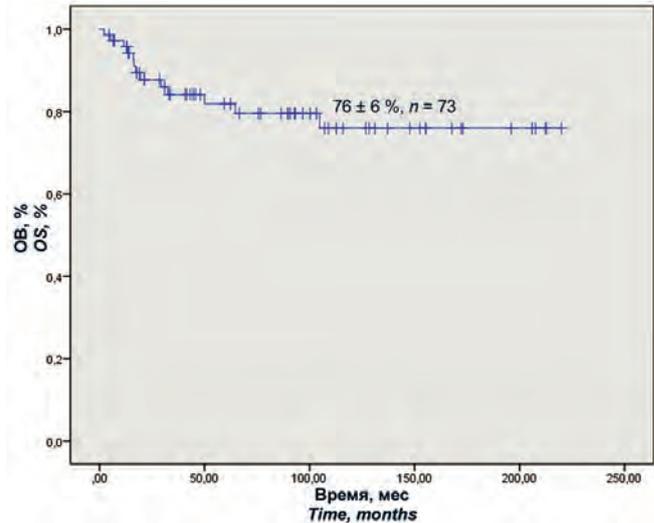


Рис. 1. ОВ всей группы детей с рецидивами и рефрактерными формами КЛХ

Fig. 1. OS of the entire group of children with relapses and refractory forms of cHL

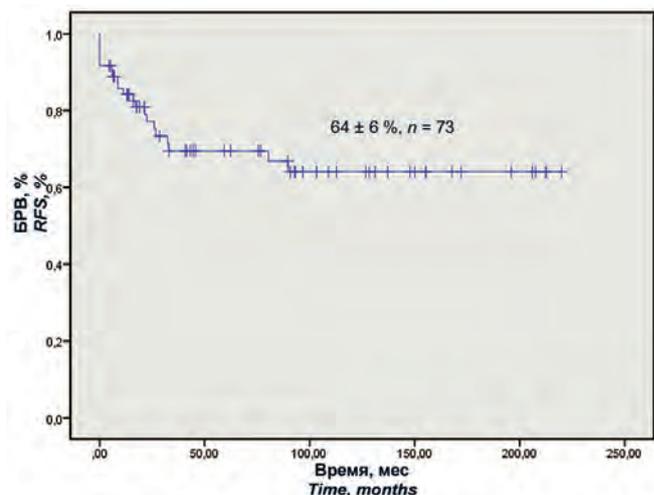


Рис. 2. БРВ всей группы детей с рецидивами и рефрактерными формами КЛХ

Fig. 2. RFS of the entire group of children with relapses and refractory forms of cHL

Достоверно более высокие показатели БРВ были достигнуты у больных с рецидивами КЛХ по сравнению с больными рефрактерными формами КЛХ:  $81,1 \pm 7$  %,  $n = 37$ , медиана наблюдения – 180,3  $\pm$  7,5 мес и  $47,8 \pm 9$  %,  $n = 36$ , медиана наблюдения – 108,6  $\pm$  16,1 мес соответственно;  $p = 0,023$  (рис. 3).

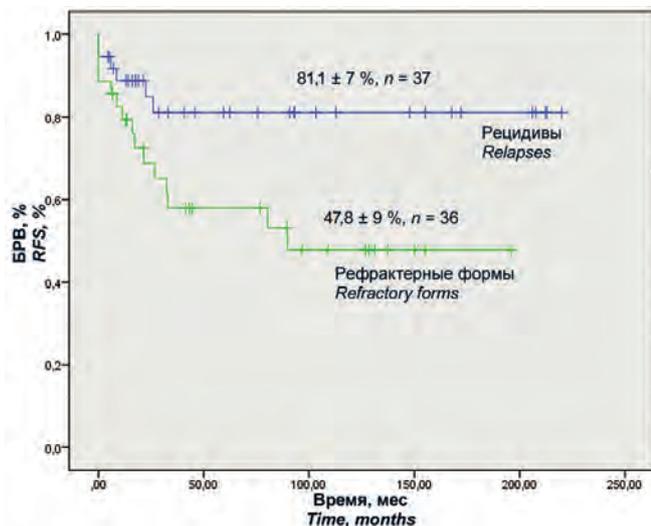


Рис. 3. БРВ детей с рецидивами и рефрактерными формами КЛХ ( $p = 0,023$ )

Fig. 3. RFS of children with relapses and refractory forms of cHL ( $p = 0.023$ )

Следует отметить, что при оценке БРВ пациентов с ранними и поздними рецидивами достоверно значимых различий не выявлено –  $81,6 \pm 10 \%$ ,  $n = 20$ , медиана наблюдения –  $175,3 \pm 19,5$  мес и  $80,1 \pm 10,2 \%$ ,  $n = 17$ , медиана наблюдения –  $178,9 \pm 21,5$  мес соответственно;  $p = 0,9$ .

Статистически значимые различия были получены при анализе показателей БСВ в группе пациентов с рецидивами КЛХ и у больных с рефрактерным ее течением –  $73 \pm 7 \%$  и  $35 \pm 10 \%$  соответственно (рис. 4).

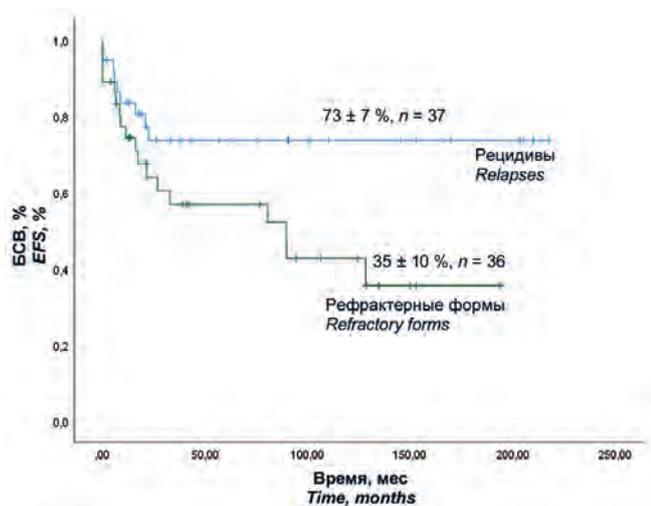


Рис. 4. БСВ детей с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ ( $p = 0,035$ )

Fig. 4. EFS of children with relapses and refractory forms of HL ( $p = 0.035$ )

К событиям были отнесены повторные рецидивы заболевания – 26 (35,6 %), летальность в ходе терапии – 2 (2,7 %), а также выход из-под наблюдения – 3 (4,1 %) пациента.

Наиболее высокие показатели БРВ получены в группе больных р/р КЛХ, которым проводили терапию с включением БВ (рис. 5).

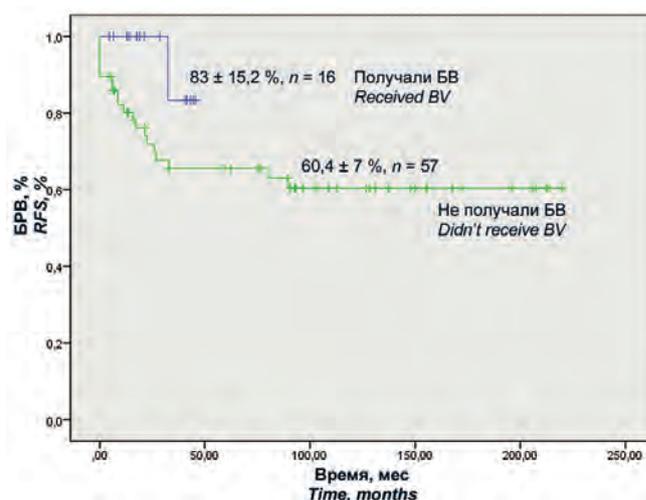


Рис. 5. БРВ детей с р/р КЛХ в зависимости от наличия в терапии БВ ( $p = 0,09$ )

Fig. 5. RFS in children with r/r cHL depending on the presence of BV in therapy ( $p = 0.09$ )

Следовательно, несмотря на несопоставимые группы пациентов, включение БВ в терапию 2-й линии р/р КЛХ демонстрирует тенденцию к повышению БРВ на 23 % –  $83 \pm 15,2 \%$  против  $60,4 \pm 7 \%$  соответственно. Полученные данные подтверждают эффективность БВ в лечении р/р КЛХ.

### Обсуждение результатов

Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в лечении КЛХ, остаются нерешенными вопросы повышения эффективности терапии у пациентов с неблагоприятным прогнозом – с первично-рефрактерным и рецидивирующим течением заболевания, в том числе после высокодозной ХТ с ТГСК. В последние годы благодаря научной разработке и внедрению в мировую клиническую практику новых таргетных лекарственных средств существует возможность достижения длительной ремиссии в этой сложной группе пациентов. Появление в клинической практике таких инновационных методов, как анти-CD30 CAR-T-клеточная терапия позволяет достичь полных противоопухолевых эффектов в 59 % случаев у больных, получивших 7 линий предшествующей терапии (включая БВ, ингибиторы иммунных контрольных точек и ауто-/аллогенную ТГСК). Тем не менее выживаемость без прогрессирования заболевания в течение 1 года не превышает 36 % [7].

Ранние рецидивы заболевания и прогрессирование КЛХ в течение 6 мес после высокодозной ХТ с ТГСК является негативным прогностическим фактором [4]. Учитывая эти данные, основной целью предтрансплантационной ХТ является достижение максимальной редукции опухолевой массы и негативного статуса по результатам позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), что способствует повышению показателей выживаемости больных по сравнению с пациентами, которым была выполнена ТГСК в ПЭТ-позитивном статусе заболевания [8].

Существующие схемы ХТ 2-й линии при р/р кЛХ включают ифосфамид, карбоплатин и этопозид (ICE); дексаметазон, цитозин-арабинозид и цисплатин (DHAP); этопозид, метилпреднизолон, цитозин-арабинозид и цисплатин (ESHAP); гемцитабин, дексаметазон и цисплатин; гемцитабин, винорелбин и липосомальный доксорубицин (GVD); ифосфамид, гемцитабин, этопозид были стандартными программами терапии 2-й линии, но ни одна из них не показала значимого преимущества. В целях повышения потенциальных возможностей достижения ПЭТ-негативного статуса были предприняты попытки включения таргетных препаратов в схемы терапии 2-й линии при р/р кЛХ. Так, включение БВ в схемы лечения 2-й и 3-й линий («терапии спасения») позволяет более чем в 2 раза увеличить число достигнутых полных ремиссий, делая возможным выполнение консолидирующей ауто-ТГСК. Стандартные комбинации препаратов, включающие БВ одновременно с ХТ, – это схемы ICE [9, 10], BV-ESHAP [11] и DHAP [12] (табл. 2).

Предварительные результаты позволяют констатировать частоту достижения полного противоопухолевого ответа в 69–90 % и многолетнюю БРВ в 63–79 % при добавлении к схемам терапии 2-й линии БВ.

Еще одним препаратом, используемым в комбинации с БВ, стал бендамустин – производное азотистого иприта. Так, в одном из исследований 34 пациента с р/р кЛХ получали схему БВ 1,8 мг/кг в 1-й день, бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни, каждые 3 нед. Число циклов терапии составило 6. Частота полных ремиссий оказалась 74 % при общей частоте ответа 93 % [14, 15].

Эффективность комбинации ниволумаба и БВ оценена в исследовании I/II фазы у больных р/р кЛХ после терапии 1-й линии [13]. Общая частота ответа на терапию составила 85 %, из них у 65 % зарегистрирован полный ответ. Нежелательные иммунные реакции отмечены у 72 % пациентов, причем у 7 % III степени или выше (пневмонит IV степени, диарея III степени и повышение уровня трансаминаз в крови III сте-

пени). У 1 пациента наблюдались гиперкальциемия III степени и острое почечное повреждение.

Одним из новых иммунных препаратов, используемых в лечении р/р кЛХ, стал тислелизумаб – гуманизированное моноклональное антитело IgG4 против PD-1, которое было условно одобрено в Китае в декабре 2019 г. [16]. Он разработан таким образом, чтобы в меньшей степени связываться с Fc-γ рецептором 1 (FcγRI) для повышения противоопухолевой эффективности антитела. Динг с коллегами (Китай) опубликовали результаты многоцентрового открытого нерандомизированного исследования II фазы (ChiCTR2000033441) для изучения эффективности и безопасности тислелизумаба в сочетании с гемцитабином и оксалиплатином (T-GemOx) у пациентов с р/р кЛХ. Число циклов терапии составило 8: гемцитабин (1 г/м<sup>2</sup> в 1-й день), оксалиплатин (100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день), тислелизумаб (200 мг во 2-й день) с интервалом в 21 день. После завершения 8 циклов терапии часть больных получала поддерживающую терапию тислелизумабом (каждые 2 мес в течение 2 лет), а другим пациентам была выполнена ауто-ТГСК (разделение пациентов на группы проводилось на усмотрение исследователей). Общее число ответов составило 95 %, полных ответов – 90 %. Авторы работы делают вывод, что тислелизумаб в сочетании с гемцитабином и оксалиплатином является высокоэффективной схемой лечения р/р кЛХ. В настоящее время это 3-е из опубликованных исследований по эффективности PD-1-блокаторов в комбинации с ХТ при р/р кЛХ, где убедительно показана высокая противоопухолевая эффективность данной комбинации – полные противоопухолевые ответы получены у 90 % больных. Сопоставимыми по эффективности оказались предложенные схемы: пембролизумаб с гемцитабином, винорелбином и липосомальным доксорубицином (pembro-GVD), а также ниволумаб с ифосфамидом, карбоплатином, ифосфамидом и этопозидом (NICE) [17–19]. Несмотря на сопоставимые результаты, следует отметить, что схемы pembro-GVD и NICE были использованы у менее предлеченных пациентов

**Таблица 2.** Результаты терапии р/р кЛХ с включением БВ

**Table 2.** Results of r/r cHL therapy with the inclusion of BV

Режим Mode	Число пациентов, n Number of patients, n	Негативный ПЭТ-статус перед ауто-ТГСК, % Negative PET status before auto-HSCT, %	Возможность проведения ауто-ТГСК, % Possibility of auto-HSCT,	БРВ, % RFS, %
BV-ESHAP [11]	66	70	92	Нет данных No data
BV-ICE [9, 10]	16	69	75	Нет данных No data
BV-DHAP [12]	12	90	100	Нет данных No data
BV-Nivo [13]	62	64	46	Нет данных No data
BeGV	59	73	73	63 %, 2-летняя 63 %, 2-year
BV → sequential ICE	66	73	95	79 %, 3-летняя 79 %, 3-year
ICE/GVD [13]	97	76	88	68 %, 8-летняя 68 %, 8-year

и строго в рамках 2-й линии терапии с последующей ауто-ТГСК, тогда как тислелизумаб в сочетании с гемцитабином и оксалиплатином применялся у больных, получивших существенно большее число курсов предшествовавшей терапии. Кроме того, 16,7 % больных, которым проводилась терапия тислелизумабом, гемцитабином и оксалиплатином, ранее получили ауто-ТГСК.

Анализируя результаты по использованию PD-1-ингибиторов в сочетании с ХТ, перед исследователями встает вопрос, существует ли оптимальный PD-1-ингибитор для лечения р/р кЛХ и возможно ли достичь сопоставимых результатов на терапии PD-1-ингибиторами в сочетании с ХТ? Ответ будет получен по мере накопления, обобщения и анализа новых клинических данных.

### Заключение

По мере углубления наших представлений о механизмах лимфомагенеза при кЛХ расширяется спектр возможных терапевтических опций при р/р кЛХ. Все

более активно в клинической практике применяются моноклональные антитела, конъюгированные с цитостатическими агентами (БВ), и иммунные (ингибиторы PD-1/PDL-1) препараты, трансплантационные и таргетные методы. Происходит накопление данных об эффективности анти-CD30 CAR-T-клеточных продуктов при р/р кЛХ. Динамичное развитие клинической онкогематологии позволило улучшить результаты лечения р/р кЛХ с возможностью достижения 10-летней ОВ  $76 \pm 6$  %, а включение в противорецидивные программы БВ повысило показатель БРВ до  $83 \pm 15,2$  %. Полученные в представленном исследовании данные и длительный период наблюдения за больными позволяют констатировать тот факт, что в настоящее время комбинация ХТ с таргетными препаратами и ауто-ТГСК обеспечивает относительно удовлетворительные долгосрочные результаты терапии р/р кЛХ.

Дальнейшая кооперация и межклиническое взаимодействие позволят более точно определить оптимальные подходы в лечении р/р кЛХ.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Castellino S.M., Pei Q., Parsons S.K., Hodgson D., McCarten K., Horton T., Cho S., Wu Y., Punnett A., Dave H., Henderson T.O., Hoppe B.S., Charpentier A.M., Keller F.G., Kelly K.M. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy in Pediatric High-Risk Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;387(18):1649–60. doi: 10.1056/NEJMoa2206660.
- Greve P., Beishuizen A., Hagleitner M., Loeffen J., Veening M., Boes M., Peperzak V., Diez C., Meyer-Wentrup F. Nivolumab plus Brentuximab vedotin +/- bendamustine combination therapy: a safe and effective treatment in pediatric recurrent and refractory classical Hodgkin lymphoma. *Front Immunol.* 2023;14:1229558. doi: 10.3389/fimmu.2023.1229558.
- Schmitz N., Pfstner B., Sextro M., Sieber M., Carella A.M., Haenel M., Boissevain F., Zschaber R., Müller P., Kirchner H., Lohri A., Decker S., Koch B., Hasenclever D., Goldstone A.H., Diehl V.; German Hodgkin's Lymphoma Study Group; Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359:2065–71. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08938-9.
- Sureda A., Constans M., Iriondo A., Arranz R., Caballero M.D., Vidal M.J., Petit J., López A., Lahuerta J.J., Carreras E., García-Conde J., García-Laraña J., Cabrera R., Jarque I., Carrera D., García-Ruiz J.C., Pascual M.J., Rifón J., Moraleda J.M., Pérez-Equiza K., Albó C., Díaz-Mediavilla J., Torres A., Torres P., Besalduch J., Marín J., Mateos M.V., Fernández-Rañada J.M., Sierra J., Conde E.; Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Osea Cooperative Group. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol.* 2005;16(4):625–33. doi: 10.1093/annonc/mdl119.
- Arai S., Fanale M., DeVos S., Engert A., Illidge T., Borchmann P., Younes A., Morschhauser F., McMillan A., Horning S.J. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(11):2531–3. doi: 10.3109/10428194.2013.798868.
- Корсантия М.Н., Романкова Ю.Е., Мякова Н.В., Пшонкин А.В. Опыт применения препарата брентуксимаб ведотин в лечении детей и молодых взрослых с первично-рефрактерным течением и рецидивами лимфомы Ходжкина. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020;19(1):47–52. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-47-52. [Korsantya M.N., Romankova Y.E., Myakova N.V., Pshonkin A.V. The experience of using the Brentuximab vedotin in the treatment of children and young adults with primary refractory course and relapses of Hodgkin's lymphoma. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2020;19(1):47–52. (In Russ.)].
- Ramos C.A., Grover N.S., Beaven A.W., Lulla P.D., Wu M.F., Ivanova A., Wang T., Shea T.C., Rooney C.M., Dittus C., Park S.I., Gee A.P., Eldridge P.W., McKay K.L., Mehta B., Cheng C.J., Buchanan F.B., Grilley B.J., Morrison K., Brenner M.K., Serody J.S., Dotti G., Heslop H.E., Savoldo B. Anti-CD30 CAR-T Cell Therapy in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(32):3794–804. doi: 10.1200/JCO.20.01342.
- Eisazadeh R., Mirshahvalad S.A. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT prognostic role in predicting response to salvage therapy in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma. *Clin Imaging.* 2022;92:25–31. doi: 10.1016/j.clinimag.2022.09.004.
- FDG-PET Adapted Sequential Therapy with Brentuximab Vedotin and Augmented ICE Followed By Autologous Stem Cell Transplant for Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2014;12(2 Suppl 6):7. PMID: 24870873.
- Cassaday R.D., Fromm J., Cowan A.J. Safety and activity of brentuximab vedotin (BV) plus ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) for rel/ref (rel/ref) classical Hodgkin lymphoma (cHL): initial results of a phase I/II trial. *Blood.* 2016;128:1834.
- García-Sanz R., Sureda A., de la Cruz F., Canales M., Gonzalez A.P., Pinana J.L., Rodriguez A., Gutierrez A., Domingo-Domenech E., Sanchez-Gonzalez B., Rodriguez G., Lopez J., Moreno M., Rodriguez-Salazar M.J., Jimenez-Cabrera S., Caballero M.D., Martinez C. Brentuximab vedotin and ESHAP is highly effective as second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (long-term results of a trial by the Spanish GELTAMO Group). *Ann Oncol.* 2019;30(4):612–20. doi: 10.1093/annonc/mdz009.
- Kersten M.J., Driessen J., Zijlstra J.M., Platell W.J., Morschhauser F., Lugtenburg P.J., Brice P., Hutchings M., Gastinne T., Liu R., Burggraaff C.N., Nijland M., Tonino S.H., Arens A.I.J., Valkema R., van Tinteren H., Lopez-Yurda M., Diepstra A., De Jong D., Hagenbeek A. Combining brentuximab vedotin with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin as salvage treatment in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC Transplant BRaVE study. *Haematologica.* 2021;106(4):1129–37. doi: 10.3324/haematol.2019.243238.
- Herrera A.F., Moskowitz A.J., Bartlett N.L., Vose J.M., Ramchandren R., Feldman T.A. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2018;131(11):1183–94. doi: 10.1182/blood-2017-10-811224.
- Moskowitz A.J., Hamlin P.A. Jr, Perales M.-A. Phase II Study of Bendamustine in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *JCO.* 2013;31(4):456–60. doi: 10.1200/JCO.2012.45.3308.
- LaCasce A.S., Gregory B.R., Sawas A., Caimi P., Agura E., Matous J. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2018;132(1):40–8. doi: 10.1182/blood-2017-11-815183.
- Chen J., Zhang H., Zhu L., Zhao Y., Ding Y., Yuan Y. Tislelizumab for the treatment of classical Hodgkin's lymphoma. *Drugs Today (Barc).* 2020;56(12):781–5. doi: 10.1358/dot.2020.56.12.3233362.
- Moskowitz A.J., Shah G., Schöder H., Ganesan N., Drill E., Hancock H., Davey T., Perez L., Ryu S., Sohail S., Santarosa A., Galasso N., Neuman R., Liotta B., Blouin W., Kumar A., Lahoud O., Batlevi C.L., Hamlin P., Straus D.J., Rodriguez-Rivera I., Owens C., Caron P., Intlekofer A.M., Hamilton A., Horwitz S.M., Falchi L., Joffe E., Johnson W., Lee C., Palomba M.L., Noy A., Matasar M.J., Pongas G., Salles G., Vardhana S., Sanin B.W., von Keudell G., Yahalom J., Dogan A., Zelenetz A.D., Moskowitz C.H. Phase II Trial of Pembrolizumab Plus Gemcitabine, Vinorelbine, and Liposomal Doxorubicin as Second-Line Therapy for Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(28):3109–17. doi: 10.1200/JCO.21.01056.
- Zhang Y.C., Wang J.N., Ma S.Y., Cai J., Su N., Huang H.Q., Li Z.M., Xia Z.J., Huang H., Liu P.P., Xia Y., Cai Q.Q. Combination of PD-1 inhibitor with GVD (gemcitabine, vinorelbine, liposomal doxorubicin) versus GVD regimen as second-line therapy for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2022;196(1):127–35. doi: 10.1111/bjh.17849.
- Herrera A.F., Chen R., Palmer J., Tsai N., Mei M., Popplewell L.L., Nademanee A.P., Nikolaenko L., McBride K., Ortega R., Song J.Y., Rosen S., Kwak L.W., Forman S.J., Lee H.J. PET-adapted Nivolumab +/- ICE (NICE) as first salvage therapy in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2019;134(Suppl\_1):239. doi: 10.1182/blood-2019-123162.

Статья поступила в редакцию: 05.08.2024. Принята в печать: 01.09.2024.

Article was received by the editorial staff: 05.08.2024. Accepted for publication: 01.09.2024.

## Генетические варианты ацетилирования органических соединений у детей с лейкозами в Восточно-Сибирском регионе

Ю.П. Съемщикова<sup>1,2</sup>, Л.А. Степаненко<sup>1</sup>, Н.П. Перетолчина<sup>1</sup>, Т.А. Бокова<sup>3,4</sup>, Т.В. Барзунова<sup>1</sup>, Ю.А. Козлов<sup>1,2</sup>, С.И. Малов<sup>1</sup>, О.П. Толмачева<sup>2</sup>, С.Ю. Умнова<sup>2</sup>, Ю.С. Биляк<sup>2</sup>, С.В. Ованесян<sup>2</sup>, И.В. Малов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница»; Россия, 664003, Иркутск, б-р Гагарина, 4;

<sup>3</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Юлия Павловна Съемщикова [jsemshikova@mail.ru](mailto:jsemshikova@mail.ru)

**Введение.** Активность фермента 2-й фазы детоксикации ксенобиотиков N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2) зависит от полиморфизмов гена, наличие которых связывают не только с особенностями фармакокинетики лекарственных препаратов, но и восприимчивостью к заболеваниям. Имеются этнические особенности распределения генотипов однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) этих генов.

**Цель исследования** — определение структуры детского населения Иркутской области по типу ацетилирования органических соединений и изучение ассоциации между скоростью ацетилирования и предрасположенностью к развитию лейкозов у детей.

**Материалы и методы.** Обследованы 82 ребенка с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и 250 здоровых студентов медицинских колледжей, принадлежащих к русской этнической группе. Средний возраст пациентов составил  $5,59 \pm 4,57$  года, в контрольной группе —  $19,7 \pm 1,4$  года. Определение типа ацетилирования проводили с помощью генотипирования SNP rs1495741 гена NAT2 путем проведения полимеразной цепной реакции в реальном времени. Определение типа ацетилирования выполнено в НИИ биомедицинских технологий ИГМУ. Материал для исследования — ДНК, полученная путем соскоба буккального эпителия.

**Результаты.** В группе детей с лейкозом частота генотипа, связанного с медленным ацетилированием, преобладала и составила 53,66 %, у пациентов с промежуточным ацетилированием — 35,37 %, с быстрым типом ацетилирования — 10,97 %. В группе контроля частота генотипа, связанного с медленным ацетилированием, также преобладала и составила 56,4 %. Частота промежуточного ацетилирования — 38 %, быстрого — 5,6 %. Отклонений в распределении частот генотипов от ожидаемого согласно распределению Харди–Вайнберга не выявлено ( $p > 0,05$ ). По результатам расчета отношения шансов согласно 3 моделям наследования не было получено статистически значимых результатов и не выявлено ассоциативной связи между скоростью ацетилирования ксенобиотиков и развитием лейкозов у детей. При сравнении частоты распространенности типов ацетилирования среди группы контроля данного исследования и взрослых, обследованных на территории Восточной Сибири ранее, выявлено преобладание медленного типа ацетилирования как среди взрослых, так и среди детей (63 % и 56,4 % соответственно), а самым редким оказался быстрый тип — 6 % и 5,6 % соответственно.

**Заключение.** Типы ацетилирования не влияют на риск развития лейкозов и встречаются с одинаковой частотой в сравнении с популяцией здоровых представителей европейской этнической группы Восточно-Сибирского региона. У детей с лейкозами и у здоровых представителей контрольной группы частота аллеля SNP rs1495741 NAT2, соответствующая медленному ацетиляторам, является преобладающей. Ассоциативная связь между скоростью ацетилирования ксенобиотиков и риском развития лейкозов у детей отсутствует. Выявленные фармакогенетические особенности у здоровых жителей Восточно-Сибирского региона и пациентов с ОЛЛ должны учитываться при разработке превентивных и персонализированных методов современной медицины.

**Ключевые слова:** N-ацетилтрансфераза 2, NAT2, однонуклеотидные полиморфизмы, типы ацетилирования, ксенобиотики, дети, лейкоз, фармакогенетика, персонализированная медицина

**Для цитирования:** Съемщикова Ю.П., Степаненко Л.А., Перетолчина Н.П., Бокова Т.А., Барзунова Т.В., Козлов Ю.А., Малов С.И., Толмачева О.П., Умнова С.Ю., Биляк Ю.С., Ованесян С.В., Малов И.В. Генетические варианты ацетилирования органических соединений у детей с лейкозами в Восточно-Сибирском регионе. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(3):30–6.

### Информация об авторах

Ю.П. Съемщикова: к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детской хирургии дополнительного профессионального образования ИГМУ, e-mail: [jsemshikova@mail.ru](mailto:jsemshikova@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-9049-0450>, ResearcherID: JXL-1484-2024

Л.А. Степаненко: к.м.н., ассистент кафедры детских болезней и детских инфекций ИГМУ, e-mail: [steplia@mail.ru](mailto:steplia@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-5792-7283>, ResearcherID: Q-4363-2017

Н.П. Перетолчина: старший преподаватель кафедры медицинской биологии ИГМУ, e-mail: [nadine1lrenz@gmail.com](mailto:nadine1lrenz@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0001-9426-5197>, ResearcherID: P-8868-2017

Т.А. Бокова: д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник, руководитель отделения педиатрии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО ИНОПР РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: [bta2304@mail.ru](mailto:bta2304@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6428-7424>, ResearcherID: HKF 4457-2023

Т.В. Барзунова: ассистент кафедры педиатрии и детской хирургии дополнительного профессионального образования ИГМУ, e-mail: [barzunova\\_t@mail.ru](mailto:barzunova_t@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2799-5680>, ResearcherID: JXM-0491-2024

Ю.А. Козлов: чл.-корр. РАН, д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии и детской хирургии дополнительного профессионального образования ИГМУ, главный врач ИГОДКБ, e-mail: igodkb@igodkb.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2313-897X>, ResearcherID: A-8126-2016  
 С.И. Малов: д.м.н., проректор по научной работе, доцент кафедры инфекционных болезней ИГМУ, e-mail: lynx2000@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3135-4616>, ResearcherID: O-3239-2017  
 О.П. Толмачева: врач-гематолог отделения онкогематологии ИГОДКБ, e-mail: olgatolirk@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0472-7605>  
 С.Ю. Умнова: врач-онколог, гематолог отделения онкогематологии ИГОДКБ, e-mail: irk.oncogem@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2876-76280>  
 Ю.С. Биляк: врач-онколог отделения онкогематологии ИГОДКБ, e-mail: bilyak.yulia@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0008-1190-5477>  
 С.В. Ованесян: врач-гематолог, онколог отделения онкогематологии ИГОДКБ, e-mail: sveta19725@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0002-3050-3808>  
 И.В. Малов: д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ИГМУ, e-mail: igmumalov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0122-4618>, ResearcherID: P-3149-2017

#### Вклад авторов

Ю.П. Съемщикова: выбор тематики публикации, разработка дизайна статьи, сбор материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме  
 Л.А. Степаненко: проведение лабораторного этапа работы, предоставление лабораторных данных и их описание  
 Н.П. Перетолчина: проведение статистического анализа  
 Т.А. Бокова: разработка дизайна статьи, научное и литературное редактирование  
 Т.В. Барзунова, О.П. Толмачева: сбор биологического материала, заполнение документации для обработки  
 Ю.А. Козлов, С.И. Малов, И.В. Малов: научное и литературное редактирование  
 С.Ю. Умнова, Ю.С. Биляк, С.В. Ованесян: сбор биологического материала

## Genetic variants of acetylation of organic compounds in children with leukemia in the East Siberian region

Yu.P. Semshchikova<sup>1,2</sup>, L.A. Stepanenko<sup>1</sup>, N.P. Peretolchina<sup>1</sup>, T.A. Bokova<sup>3,4</sup>, T.V. Barzunova<sup>1</sup>, Yu.A. Kozlov<sup>1,2</sup>, S.I. Malov<sup>1</sup>, O.P. Tolmacheva<sup>2</sup>, S.Yu. Umnova<sup>2</sup>, Yu.S. Bilyak<sup>2</sup>, S.V. Ovanesyan<sup>2</sup>, I.V. Malov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia; <sup>2</sup>Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; 4 Gagarin Blvd., Irkutsk, 664003, Russia; <sup>3</sup>Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov; 61/2 Shchepkina St., Moscow, 129110, Russia; <sup>4</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

**Introduction.** The activity of the enzyme of the second phase of xenobiotic detoxification *N*-acetyltransferase 2 (*NAT2*) depends on gene polymorphisms, the presence of which is associated not only with the pharmacokinetics of drugs, but also with susceptibility to diseases. There are ethnic features in the distribution of genotypes of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of these genes.

**Purpose of the study** – to determine the structure of the child population of the Irkutsk region according to the type of acetylation of organic compounds and to study the association between the rate of acetylation and the predisposition to the development of leukemia in children.

**Materials and methods.** 82 children with acute lymphoblastic leukemia and 250 healthy medical college students belonging to the Russian ethnic group were examined. The average age of patients was 5.59 ± 4.57, in the control group – 19.7 ± 1.4 years. The type of acetylation was determined by genotyping SNP rs1495741 of the *NAT2* gene by conducting a polymerase chain reaction in real time. The type of acetylation was determined at the Institute of Biomedical Technologies of IGMU. The material for the study is DNA obtained by scraping the buccal epithelium.

**Results.** In the group of children with leukemia, the frequency of the genotype associated with slow acetylation prevailed and amounted to 53.66 %, patients with intermediate acetylation – 35.37 %, and with the fast type of acetylation – 10.97 %. In the control group, the frequency of the genotype associated with slow acetylation also prevailed and amounted to 56.4 %. The frequency of intermediate acetylation was 38 %, fast – 5.6 %. No deviations in the distribution of genotype frequencies from the expected according to the Hardy–Weinberg distribution were detected ( $p > 0.05$ ). Based on the results of calculating the odds ratio according to three models of inheritance, no statistically significant results were obtained and no associative relationship was identified between the rate of acetylation of xenobiotics and the development of leukemia in children. When comparing the frequency of prevalence of acetylation types among the control group of this study and adults examined in Eastern Siberia earlier, a predominance of the slow type of acetylation was revealed both among adults and among children (63 % and 56.4 %, respectively), and the fastest type was the rarest: 6 % and 5.6 %, respectively.

**Conclusion.** Types of acetylation do not affect the risk of developing leukemia and occur with the same frequency in comparison with the population of healthy representatives of the European ethnic group of the East Siberian region. In children with leukemia and in healthy controls, the frequency of the SNP rs1495741 *NAT2* allele, corresponding to slow acetylators, is predominant. There is no associative relationship between the rate of acetylation of xenobiotics and the risk of developing leukemia in children. The revealed pharmacogenetic features in healthy residents of the East Siberian region and patients with acute lymphoblastic leukemia should be taken into account when developing preventive and personalized methods of modern medicine.

**Key words:** *N*-acetyltransferase 2, *NAT2*, single nucleotide polymorphisms, types of acetylation, xenobiotics, children, leukemia, pharmacogenetics, personalized medicine

**For citation:** Semshchikova Yu.P., Stepanenko L.A., Peretolchina N.P., Bokova T.A., Barzunova T.V., Kozlov Yu.A., Malov S.I., Tolmacheva O.P., Umnova S.Yu., Bilyak Yu.S., Ovanesyan S.V., Malov I.V. Genetic variants of acetylation of organic compounds in children with leukemia in the East Siberian region. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(3):30–6.

#### Information about the authors

Yu.P. Semshchikova: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery at Irkutsk State Medical University, e-mail: jsemshchikova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9049-0450>, ResearcherID: JXL-1484-2024  
 L.A. Stepanenko: Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pediatric Diseases and Infections at Irkutsk State Medical University, e-mail: stepelia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5792-7283>, ResearcherID: Q-4363-2017

N.P. Peretolchina: Senior Lecturer of the Department of Medical Biology at Irkutsk State Medical University, e-mail: nadine.lenz@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9426-5197>, ResearcherID: P-8868-2017

T.A. Bokova: Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher, Head of the Department of Pediatrics at M.F. Vladimirsky MONIKI, Professor of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children, Faculty of Additional Professional Education of the Institute of International Professional Education at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: bta2304@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6428-7424>, ResearcherID: HKF 4457-2023

T.V. Barzunova: Assistant of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Continuing Professional Education at Irkutsk State Medical University, e-mail: barzunova\_1@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2799-5680>, ResearcherID: JXM-0491-2024

Yu.A. Kozlov: Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Continuing Professional Education at Irkutsk State Medical University, Chief Physician at Irkutsk Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: igodkb@igodkb.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2313-897X>, ResearcherID: A-8126-2016

S.I. Malov: Dr. of Sci. (Med.), Vice-Rector for Research, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases at Irkutsk State Medical University, e-mail: lynx2000@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3135-4616>, ResearcherID: O-3239-2017

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

S.Yu. Umnova: Oncologist, Hematologist of the Department of Oncohematology at Irkutsk Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: irk.oncogem@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2876-76280>

Yu.S. Bilyak: Oncologist of the Department of Oncohematology at Irkutsk Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: bilyak.yulia@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0008-1190-5477>

S.V. Ovanesyan: Hematologist, Oncologist of the Department of Oncohematology at Irkutsk Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: sveta19725@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0002-3050-3808>

I.V. Malov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Infectious Diseases Department of Irkutsk State Medical University, e-mail: igmumalov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0122-4618>, ResearcherID: P-3149-2017

#### Authors' contributions

Yu.P. Semshchikova: selection of the publication topic, article design development, collection of material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article, composing a resume

L.A. Stepanenko: conducting the laboratory stage of the work, providing laboratory data and their description

N.P. Peretolchina: conducting statistical analysis

T.A. Bokova: article design development, scientific and literary editing

T.V. Barzunova, O.P. Tolmacheva: collection of biological material, filling out documentation for processing

Yu.A. Kozlov, S.I. Malov, I.V. Malov: scientific and literary editing

S.Yu. Umnova, Yu.S. Bilyak, S.V. Ovanesyan: collection of biological material

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

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

## Введение

Лекарственные препараты, используемые для лечения различных заболеваний, имеют свой фармакокинетический, генетически детерминированный метаболизм. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков являются факторами защиты от патологического действия токсических метаболитов, но известен эффект токсификации, когда биотрансформация и различия скорости протекания ее процессов способствуют накоплению токсинов. Одним из основных ферментов II фазы метаболизма является N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2), участвующая в ацетилировании ароматических аминов [1]. NAT2 обеспечивает метаболизм ряда лекарственных препаратов (антибиотики сульфаниламидного ряда, вазодилаторы, изониазид), в том числе эндогенных соединений (серотонин, гистамин, дофамин). Мутации генов, которые определяют повышение или снижение количественного содержания фермента или его активности, влияют на особенности биотрансформации и скорость выведения препаратов [2].

В зависимости от активности фермента NAT2 выделяют 3 фенотипа у людей: быстрые, промежуточные и медленные ацетиляторы. Генотипы, в составе которых имеются аллели дикого типа, ассоциированы с фенотипами быстрого и промежуточного ацетиляторов, а гомозиготы по мутантным аллелям — с фенотипом медленного ацетилятора.

По имеющимся литературным данным, медленный тип ацетилирования — фактор риска развития

рака мочевого пузыря, тяжелого течения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких [3–5]. Медленный фенотип ацетилирования предрасполагает к гепатотоксичности антифтивазидных препаратов [6]. У пациентов, имеющих быстрый тип ацетилирования, токсические эффекты наблюдаются реже, но при этом эффективность медикаментозной терапии может быть меньше ожидаемой [7]. Установлено, что быстрый тип ацетилирования предрасполагает к развитию колоректального рака и прогрессированию цирроза печени при ксенобиотической нагрузке [4].

В настоящее время в мире проводятся исследования, направленные на изучение корреляций между однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) и проявлениями токсичности в различных этнических группах больных. В этнических популяциях, проживающих на территории России, подобные исследования только начинаются [8]. С другой стороны, изучается роль SNP не только в генезе нежелательных и токсических явлений лекарственной терапии, но и участия в патогенезе ряда заболеваний. Так, обсуждается роль SNP гена NAT2 в качестве патогенетического фактора развития пролапса тазовых органов [9].

Особый интерес представляет изучение SNP у пациентов с гемобластозами. Установлено, что генотип NAT2 341T/T, 481 C/C, 590 G/G (\*4\*4), ассоциированный с быстрым ацетилированием, встречается чаще у больных лейкозами, чем у здоровых доноров и рассматривается как фактор риска развития лей-

козов у детей [10]. Также есть данные, что генотип *NAT2\*5\*5*, определяющий медленное ацетилирование, в сочетании с мутацией гена *CYP1A1*, приводящей к замене Ile>Val, ассоциирован с повышенным риском развития гемобластозов в детском возрасте на примере пациентов различных этнических групп, проживающих в Республике Башкортостан [11].

Частота встречаемости аллелей быстрого и медленного типов ацетилирования отличается среди различных мировых популяций. Так, медленный тип ацетилирования чаще встречается в популяциях европеоидов, а быстрый характерен для Восточной Азии [12]. Кроме того, и фармакогенетический ответ может значительно отличаться у пациентов различных национальностей [13].

На территории Иркутской области, по данным переписи населения, преобладают европеоиды – более 90 %, на 2-м месте – буряты (3,2 %), относящиеся к монголоидной расе [14]. Встречаются смешанные браки, обуславливающие метисацию населения на протяжении 400 лет освоения Сибири. Наличие географических особенностей расположения Восточной Сибири и этнический состав населения обусловили **цель данной работы** – определить структуру детского населения Иркутской области по типу ацетилирования органических соединений и изучить ассоциацию между скоростью ацетилирования и предрасположенностью к развитию лейкозов у детей.

#### Материалы и методы

В исследовании приняли участие 82 ребенка, больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), находившихся на обследовании и лечении в онкогематологическом отделении ГБУЗ ИГОДКБ (главный врач – член-корр. РАН Ю.А. Козлов). Контрольную группу составили 250 здоровых студентов медицинского колледжа, не имеющих в анамнезе онкогематологических заболеваний. Все обследуемые принадлежали к этнической группе русских. Группы были сопоставимы по полу. Средний возраст пациентов основной группы составил  $5,59 \pm 4,57$  года, контрольной группы –  $19,7 \pm 1,4$  года. Контрольная группа здоровых добровольцев именно этого возрастного диапазона была выбрана в связи с достоверным отсутствием гемобластоза и иного онкогематологического заболевания в детстве по данным анамнеза.

Пациенты с ОЛЛ были выбраны как наиболее часто встречающиеся в структуре гемобластозов детского возраста.

Материалом для исследования служила ДНК, полученная путем соскоба буккального эпителия. Образцы буккального эпителия были взяты после получения информированного согласия добровольца или законного представителя пациента. Проведение настоящего исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 2018 г.). Определение типа ацетилирования проводили с помощью генотипирования SNP rs1495741 гена *NAT2* путем проведения полиме-

разной цепной реакции в реальном времени [15]. Определение типа ацетилирования выполнено в НИИ биомедицинских технологий ИГМУ. Суммарную фракцию нуклеиновых кислот (ДНК) выделяли из 100 мкл исследуемого материала сорбционным методом с помощью набора «ДНК-сорб-В» согласно протоколу производителя (ООО «ИнтерЛабСервис», Москва). Идентификация генотипа проводилась по стандартному протоколу с использованием амплификатора Real-time CFX96 Touch, сигнал флуоресценции регистрировался по каналам FAM (520 нм) R6G (557 нм) путем детекции сигнала между 18–38-м циклами. Генотип *AA* соответствовал медленному типу ацетилирования, *AG* – промежуточному, *GG* – быстрому. Статистический анализ проведен с помощью языка программирования R для статистической обработки данных и работы с графикой, соответствие распределения генотипов и аллелей ожидаемому, рассчитанному согласно равновесию Харди–Вайнберга, оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  [16]. Частоты аллелей в исследуемых группах сравнивали с использованием точного критерия Фишера при уровне значимости  $p < 0,05$ . Ассоциацию генотипа SNP rs1495741 рассчитывали с использованием пакета “SNPassoc” [17]. Различия в группах считались достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Изучение распространенности аллелей, ассоциированных с типами ацетилирования, позволяет развивать фармакогенетическое направление современной медицины и устанавливать возможные патогенетические связи с заболеваниями. Исходя из сочетания аллелей в генотипе SNP rs1495741 гена *NAT2*, в исследуемых группах было установлено распределение детей по типу ацетилирования (табл. 1).

В группе пациентов преобладала частота генотипа, связанного с медленным ацетилированием, она составила 53,7 %, связанного с промежуточным ацетилированием, – 35,37 %. Больных с быстрым типом ацетилирования было всего 10,97 %. В группе контроля частота генотипа, связанного с медленным ацетилированием, также преобладала и составила 56,4 %, частота промежуточного ацетилирования – 38 %, быстрого – 5,6 %. Отклонений в распределении частот генотипов от ожидаемого согласно распределению Харди–Вайнберга не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Для выявления ассоциации типов ацетилирования с развитием лейкозов у детей были рассчитаны ОШ согласно 3 моделям наследования. Модель 1 (доминантная) основана на влиянии каждого типа ацетилирования, модель 2 (доминантная) – только медленного типа ацетилирования, модель 3 (рецессивная) – только быстрого типа ацетилирования. Модель 3, согласно АИС, является лучшей моделью, которая описывает действие типа ацетилирования на развитие лейкозов у детей. Согласно результатам расчета ОШ развития заболевания в группе больных, по сравнению с группой контроля, у лиц с быстрым типом ацетилирования – несколько выше. Однако

**Таблица 1.** Распределение детей по типу ацетилирования в исследуемых группах

**Table 1.** Distribution of children by type of acetylation in the study groups

Тип ацетилирования <i>Acetylation type</i>	Пациенты ( <i>n</i> = 82) <i>Patients (n = 82)</i>	Контроль ( <i>n</i> = 250) <i>Controls (n = 250)</i>	Отношение шансов (ОШ) (95 % доверительный интервал) <i>Odds ratio (95 % confidence interval)</i>	<i>p</i>	Информационный критерий Акаике (AIC) модели <i>Akaike information criterion (AIC) model</i>
<b>Модель 1</b> <i>Model 1</i>					
медленный <i>slow</i>	44 (53,7%)	141 (56,4%)	1,00	0,2829	374,7
промежуточный <i>intermediate</i>	29 (35,4 %)	95 (38 %)	0,98 (0,57–1,67)		
быстрый <i>fast</i>	9 (11 %)	14 (5,6 %)	2,06 (0,83–5,08)		
<b>Модель 2</b> <i>Model 2</i>					
медленный <i>slow</i>	44 (53,7 %)	141 (56,4 %)	1,00	0,6648	375,0
промежуточный + быстрый <i>intermediate + fast</i>	38 (46,3 %)	109 (43,6 %)	1,12 (0,68–1,84)		
<b>Модель 3</b> <i>Model 3</i>					
медленный + промежуточный <i>slow + intermediate</i>	73 (89 %)	236 (94,4 %)	1,00	0,1125	372,7
быстрый <i>fast</i>	9 (11 %)	14 (5,6 %)	2,08 (0,86–5)		

во всех 3 моделях наследования не было получено статистически значимых различий, соответственно не было выявлено ассоциативной связи между скоростью ацетилирования ксенобиотиков и развитием лейкозов у детей.

По данным систематического обзора, проведенного в 2023 г., основными носителями статуса медленного ацетилятора являются жители Центральной Азии, Ближнего Востока и Западной Европы, в то время как самые высокие частоты быстрого типа ацетилирования отмечены у жителей Восточной Азии, коренных американцев и жителей Южной Европы, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения, поскольку получены противоречивые выводы о связи между ацетиляторным статусом и восприимчивостью к заболеваниям [18]. В связи с этим представляет интерес сравнение частоты распространенности типов ацетилирования среди группы контроля нашего исследования и взрослых, обследованных на территории Восточной Сибири ранее [19].

Согласно результатам анализа, медленный тип ацетилирования преобладал как среди взрослых, так

и среди детей (63 % и 56,4 % соответственно), тогда как самым редким оказался быстрый тип – 6 % и 5,6 % соответственно. Статистически достоверных отличий выявлено не было (табл. 2).

Таким образом, полученные данные характеризуют русскую популяцию жителей Восточной Сибири как стабильную и генетически однородную. Ранее на примере жителей Республики Башкортостан было показано, что медленный генотип *NAT2* ассоциирован с риском развития гемобластозов в детском возрасте [11]. По данным исследования пациентов с лейкозами из различных регионов России, проведенного в 2009 г., отмечено, что генотип *NAT2 341T/T, 481 C\C. 590 G\G (\*4\*4)*, ассоциированный с быстрым вариантом ацетилирования, встречается чаще у детей с лейкозами, чем у здоровых доноров, и может рассматриваться как фактор риска развития лейкозов [10].

Метаанализ, проведенный в 2019 г., показал, что медленный тип ацетилирования ассоциирован с развитием лейкозов, причем этот эффект более выражен в смешанной популяции. Этот феномен был также обнаружен между полиморфизмом rs 1799929

**Таблица 2.** Частота распространенности типов ацетилирования среди взрослых и детей, проживающих на территории Восточной Сибири

**Table 2.** The frequency of the prevalence of acetylation types among adults and children living in Eastern Siberia

Популяция <i>Population</i>	Тип ацетилирования <i>Acetylation type</i>			$\chi^2$	<i>p</i>
	медленный <i>slow</i>	промежуточный <i>intermediate</i>	быстрый <i>fast</i>		
Взрослые <sup>1</sup> ( <i>n</i> = 100) <i>Adults<sup>1</sup> (n = 100)</i>	63 (63 %)	31 (31 %)	6 (6 %)	1,526	0,4663
Дети <sup>2</sup> ( <i>n</i> = 200) <i>Children<sup>2</sup> (n = 200)</i>	141 (56,4 %)	95 (38 %)	14 (5,6 %)		

Примечание. <sup>1</sup> – взрослые [19]; <sup>2</sup> – группа контроля данного исследования.

Note. <sup>1</sup> – adults [19]; <sup>2</sup> – control group of this study.

и риском ОЛЛ в европеоидной популяции. Однако, согласно данным других исследований, риски развития лейкоза для европеоидной популяции ниже по сравнению с другими популяциями [20]. Есть работы, установившие, что медленный тип ацетилирования является фактором, защищающим от развития заболевания миелоидным лейкозом [21].

В ряде исследований показано, что значимое влияние на развитие лейкозов у детей имеет окружающая среда. В зависимости от ксенобиотиков, аллели, ассоциированные с медленным ацетилированием, могут обладать протективной или предрасполагающей активностью в отношении развития гематологических заболеваний [22].

Таким образом, в литературе представлены противоречивые данные об ассоциации типа ацетилирования с развитием лейкозов в различных популяциях мира. С другой стороны, они могут наблюдаться вследствие различий в возрасте, этнической принадлежности, образе жизни, а также разных методах генотипирования в проведенных ранее исследованиях.

Исходя из участия в процессах детоксификации нескольких ферментов, активность которых может отличаться, следует предположить, что особенности у европеоидной популяции зависят от комбинации

полиморфизмов нескольких генов, отвечающих за активность процессов метаболизма. Поэтому при дальнейших исследованиях следует изучить влияние полиморфизмов генов, участвующих и в I, и во II фазах метаболизма химических веществ в организме человека.

#### **Выводы**

1. Типы ацетилирования не влияют на риск развития ОЛЛ и встречаются с одинаковой частотой в сравнении с популяцией здоровых представителей европейской этнической группы Восточно-Сибирского региона.

2. У детей с ОЛЛ, как и у здоровых представителей контрольной группы, частота аллеля SNP rs1495741 *NAT2*, соответствующая медленным ацетиляторам, является преобладающей.

3. Ассоциативная связь между скоростью ацетилирования ксенобиотиков и риском развития ОЛЛ у детей отсутствует.

4. Выявленные фармакогенетические особенности у здоровых жителей Восточно-Сибирского региона и пациентов с острыми лейкозами должны учитываться при разработке превентивных и персонализированных методов современной медицины.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Перетолчина Н.П., Малов И.В., Семинский И.Ж. Роль полиморфизма гена N-ацетилтрансферазы 2 в патологии человека. *Acta biomedica scientifica*. 2021;6(5):30–43. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.4. [Peretolchina N.P., Malov I.V., Seminskij I.Zh. Rol' polimorfizma gena N-acetyltransferazy 2 v patologii cheloveka. *Acta biomedica scientifica*. 2021;6(5):30–43. (In Russ.)].
2. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике. *Биомедицина*. 2007;6:29–47. [Kukes V.G., Sychev D.A., Ramenskaya G.V. Farmakogenetika sistemy biotransformacii i transporterov lekarstvennyh sredstv: ot teorii k praktike. *Biomedicina = Biomedicine*. 2007;6:29–47. (In Russ.)].
3. Кудряшева И.А., Новикова Н.Е., Полунина Е.А. Клинико-диагностическое значение исследования полиморфизма гена *NAT2* при хронической обструктивной болезни легких. *Русский медицинский журнал*. 2018;26(10-1):11–4. [Kudryasheva I.A., Novikova N.E., Polunina E.A. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie issledovaniya polimorfizma gena *NAT2* pri hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih. *Russkij medicinskij zhurnal = Russian Medical Journal*. 2018;26(10-1):11–4. (In Russ.)].
4. Pietro G.D., Gadelha S.R., Sousa S.M.B., Melo P.R.S., de Santos F.R. N-cetyltransferase 2: Slow, intermediate or fast? A booming question of the molecular epidemiology in cancer research. *Open J Gen*. 2012;2(4):221–35. doi: 10.4236/ojgen.2012.24028.
5. García-Closas M., Hein D.W., Silverman D., Malats N., Yeager M., Jacobs K., Doll M.A., Figueroa J.D., Baris D., Schwenn M., Kogevinas M., Johnson A., Chatterjee N., Moore L.E., Moeller T., Real F.X., Chanock S., Rothman N. A single nucleotide polymorphism tags variation in the arylamine N-acetyltransferase 2 phenotype in populations of European background. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(4):231–6. doi: 10.1097/FPC.0b013e32833e1b54.
6. Можоккина Г.Н., Казаков А.В., Елистратова Н.А., Попов С.А. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков и персонализация режимов лечения больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(4):6–12. doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-4-6-12. [Mozhokina G.N., Kazakov A.V., Elistratova N.A., Popov S.A. Fermenty biotransformacii ksenobiotikov i personifikacija rezhimov lecheniya bol'nyh tuberkulezom. *Tuberkulez i bolezni legkih = Tuberculosis and lung diseases*. 2016;94(4):6–12. (In Russ.)].
7. Desta Z., Flockhart D.A. Pharmacogenetics of Drug Metabolism. *Clinical and Translational Science*. Elsevier. 2017;327–45. doi: 10.1016/B978-0-12-802101-9.00018-1.
8. Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021;8(4):60–70. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-60-70. [Gurieva O.D., Savelyeva M.I., Valiev T.T. Genetic basis of clinical variants of chemotherapy toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review). *Rossijskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021;8(4):60–70. (In Russ.)].
9. Дегтярева Ю.А., Иващенко Т.Э., Насыхова Ю.А., Беженарь В.Ф., Баранов В.С. Особенности полиморфизма гена *NAT2* у пациенток с пролапсом тазовых органов. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009;58(3):12–6. [Degtyareva Yu.A., Ivashchenko T.E., Nasyhova YU.A., Bezhenar' V.F., Baranov V.S. Osobennosti polimorfizma gena *NAT2* u pacientok s prolapsom tazovyh organov. *Zhurnal akusherstva i zhenskij boleznej = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2009;58(3):12–6 (In Russ.)].
10. Наседкина Т.В. Анализ генетических изменений у человека в норме и при различных заболеваниях с использованием биологических микрочипов. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2009. 50 с. [Nasedkina T.V. Analiz genicheskikh izmeneniy u chelovaka v norme i pri razlichnyh zabolevaniyah s ispolzovaniem mikrochipov. Thesis abstract of ... Dr. of Sci. (Biol.). M., 2009. 50 p. (In Russ.)].
11. Yakupova E.V., Krasavtceva T.N., Grinchuk O.V., Malyevsky O.A. Polymorphisms of xenobiotic detoxification genes and susceptibility to blood cancer in children. *European Human Genetic Conference*. Birmingham, England, 2003. Eur J Hum Genet. 2003. Poster № 003. P. 61.
12. McDonagh E.M., Boukouvala S., Aklillu E., Hein D.W., Altman R.B., Klein T.E. PharmGKB summary: Very important pharmacogene information for N-acetyltransferase 2. *Pharmacogenet Genomics*. 2014;24(8):409–25. doi: 10.1097/FPC.0000000000000062.
13. Краснова Н.М., Ефремова Е.Н., Егорова А.А. Сравнительный анализ результатов генотипирования гена N-ацетилтрансферазы 2 у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, проживающих в Республике Саха (Якутия). *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(4):102–9. doi: 10.20538/1682-0363-2020-4-102-109. [Krasnova N.M., Efremova E.N., Egorova A.A. Comparative analysis of the results of genotyping of the N-acetyltransferase 2 gene in patients with newly diagnosed respiratory tuberculosis living in the Republic of Sakha (Yakutia). *Byulleten' Sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(4):102–9. (In Russ.)].
14. Росстат. [Электронный ресурс]: <https://irkutskstat.gks.ru/folder/107576>. Rosstat. [Electronic resource]: <https://irkutskstat.gks.ru/folder/107576>. (In Russ.)].
15. Огарков О.Б., Перетолчина Н.П., Малов С.И. Методика определения скорости ацетилирования ксенобиотиков по таq SNP rs1495741. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022;173(4):527–31. doi: 10.47056/0365-9615-2022-173-4-527-531. [Ogarkov O.B., Peretolchina N.P., Malov S.I. Methodology for determining the rate of acetylation of xenobiotics using taq SNP rs1495741. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2022;173(4):527–31. (In Russ.)].
16. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2021. [Electronic resource]: <https://www.R-project.org/>.
17. González J.R., Armengol L., Solé X., Guinó E., Mercader J.M. SNPassoc: an R package to perform whole genome association studies. *Bioinformatics*. 2007;23(5):654–5. doi: 10.1093/bioinformatics/btm025.
18. Gutiérrez-Virgen J.E., Piña-Pozas M., Hernández-Tobías E.A., Taja-Chayeb L., López-González M.L., Meraz-Ríos M.A., Gómez R. *NAT2* global landscape: Genetic diversity and acetylation statuses from a systematic review. *PLoS One*. 2023;18(4):e0283726. doi: 10.1371/journal.pone.0283726.
19. Перетолчина Н.П., Степаненко Л.А., Семенова В.К. Сравнительный анализ полиморфизма rs1495741 гена *NAT2* в популяциях народов, проживающих на территории Восточной Сибири, Якутии и Монголии. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2023;2:13–9. doi: 10.35177/1994-5191-2023-2-2. [Peretolchina N.P., Stepanenko L.A., Semenova V.K. Sravnitel'nyj analiz polimorfizma rs1495741 gena *NAT2* v populyacijah narodov, prozhivayushchih na territorii Vostochnoj Sibiri, Yakutii i Mongolii. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2023;2:13–9. (In Russ.)].
20. Zhu X., Liu Y., Chen G., Guo Q., Zhang Z., Zhao L., Wei R., Yin X., Zhang Y., Wang B., Li X. Association between *NAT2* polymorphisms and acute leukemia risk: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(12):e14942. doi: 10.1097/MD.00000000000014942.
21. Farasani A. A case-control study in *NAT2* gene polymorphism studies in patients diagnosed with acute myeloid leukemia. *Acta Biochim Pol*. 2023;70(3):503–7. doi: 10.18388/abp.2020\_6235.
22. Medina-Sanson A., Núñez-Enríquez J.C., Hurtado-Cordova E. Genotype-Environment Interaction Analysis of *NQO1*, *CYP2E1*, and *NAT2* Polymorphisms and the Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Mexican Interinstitutional Group for the Identification of the Causes of Childhood Leukemia. *Front Oncol*. 2020;10:571869. doi: 10.3389/fonc.2020.571869.

Статья поступила в редакцию: 01.02.2024. Принята в печать: 06.08.2024.

Article was received by the editorial staff: 01.02.2024. Accepted for publication: 06.08.2024.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-3-37-45>



## Онконастороженность в практике педиатра первичного звена: ретроспективный анализ дебюта острого лейкоза у детей

Н.Н. Кораблева<sup>1,2</sup>, К.С. Болтунов<sup>1</sup>, А.Л. Карманов<sup>2</sup>, Н.Г. Перевозчикова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина»;  
Россия, 167001, Сыктывкар, Октябрьский просп., 55;

<sup>2</sup>ГУ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Коми;  
Россия, 167001, Сыктывкар, ул. Пушкина, 116/6

**Контактные данные:** Наталья Николаевна Кораблева [kemcard@yandex.ru](mailto:kemcard@yandex.ru)

**Актуальность.** Ранняя диагностика острых лейкозов (ОЛ) у детей сложна ввиду неспецифичности симптомов дебюта заболевания, поэтому знание вероятных симптомов позволит врачу раньше диагностировать лейкоз и тем самым улучшить прогноз для больного.

**Цель исследования** – для повышения онкологической настороженности медицинских работников, оказывающих первичную медико-санитарную помощь детскому населению, актуализировать «клинический и гематологический портрет» (наиболее частые клинические и гематологические признаки) манифестации ОЛ у детей.

**Материалы и методы.** В статье представлены данные ретроспективного исследования 39 случаев ОЛ у детей, госпитализированных в период с 2016 по 2022 г. в отделение онкогематологии ГУ «Республиканская детская клиническая больница» г. Сыктывкара. Оценивались клинические и лабораторные данные пациентов в сравнении с данными мировой литературы.

**Результаты.** Распространенность ОЛ в Республике Коми составила 3,15 на 100 000 детского населения. В исследуемой группе преобладали дети городской местности (77%), мужского пола (66,6%), медиана возраста составила 5 лет 3 мес (минимум – максимум – 5 мес – 17 лет 9 мес). В дебюте клинических проявлений наиболее часто встречались гиперпластический (97,4%), инфекционный (79,4%), интоксикационный (46,1%) синдромы. В структуре симптомов дебюта заболевания преобладали лихорадка (69,2%), боль различной локализации (43,5%), симптомы локальных инфекций (20,5%). В анализе лабораторных данных отмечена абсолютная нейтропения (76,9%) при 38,4% случаев лейкопении. Также наиболее частыми гематологическими изменениями являлись тромбоцитопения (87,1%), анемия (76,9%) и повышение скорости оседания эритроцитов (87,1%). В нашем исследовании сопоставимыми с результатами опубликованных исследований в мировой литературе данными явились возраст дебюта ОЛ у детей, средняя длительность симптомов до момента установления диагноза и лидирующий клинический синдром – гиперпластический, а также лихорадка. В исследуемой когорте гепатомегалия и спленомегалия как симптомы гиперпластического синдрома отмечены в большом числе наблюдений, а также среди гематологических изменений преобладающие значения продемонстрировала лейкопения в отличие от литературных данных. Впервые отмечен приапизм как симптом ОЛ у ребенка в возрастной группе 13 лет.

**Заключение.** Проведенный нами анализ клинико-гематологических данных дебюта ОЛ демонстрирует выраженный клинический полиморфизм с преобладанием таких симптомов, как лихорадка, боль, симптомы локальных инфекционных процессов и их сочетание. Сделан акцент на необходимости оценки абсолютных значений показателей лейкоцитарной формулы в рутинной практике врачей, оказывающих первичную медико-санитарную помощь детям. Полученные результаты обращают внимание врачей-педиатров первичного звена на важность онкологической настороженности в раннем выявлении ОЛ.

**Ключевые слова:** острый лейкоз, дети, дебют, клинические синдромы, гематологические изменения

**Для цитирования:** Кораблева Н.Н., Болтунов К.С., Карманов А.Л., Перевозчикова Н.Г. Онконастороженность в практике педиатра первичного звена: ретроспективный анализ дебюта острого лейкоза у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(3):37–45.

### Информация об авторах

Н.Н. Кораблева: д.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии медицинского института СГУ им. Питирима Сорокина, e-mail: [kemcard@yandex.ru](mailto:kemcard@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-8195-8111>

К.С. Болтунов: ординатор по направлению подготовки «терапия» медицинского института СГУ им. Питирима Сорокин», e-mail: [boltunovkirill@gmail.com](mailto:boltunovkirill@gmail.com); <https://orcid.org/0009-0003-0244-2718>

А.Л. Карманов: заведующий отделением онкологии РДКБ (г. Сыктывкар), e-mail: [karmanoval@yandex.ru](mailto:karmanoval@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-0855-242X>

Н.Г. Перевозчикова: врач-детский онколог отделения онкологии РДКБ (г. Сыктывкар), e-mail: [perevozchikova.doc@yandex.ru](mailto:perevozchikova.doc@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-4777-5076>

### Вклад авторов

Н.Н. Кораблева: обоснование концепции исследования, сбор клинических данных, анализ научного материала, научное редактирование статьи, статистический анализ

К.С. Болтунов: сбор клинических данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи

А.Л. Карманов, Н.Г. Перевозчикова: сбор клинических данных, анализ научного материала, научное редактирование статьи

## Cancer alertance in the practice of a primary care pediatrician: a retrospective analysis of the debut of acute leukemia in children

N.N. Korableva<sup>1,2</sup>, K.S. Boltunov<sup>1</sup>, A.L. Karmanov<sup>2</sup>, N.G. Perevozchikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pitirim Sorokin Syktyvkar State University; 55 Oktyabr'skiy Prosp., Syktyvkar, 167001, Russia;

<sup>2</sup>Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Komi Republic; 116/6 Pushkin St., Syktyvkar, 167001, Russia

**Relevance.** Early diagnosis of acute leukemia (AL) in children is difficult due to the non-specificity of the symptoms of the onset of the disease, so knowledge of the probable symptoms will allow the doctor to diagnose leukemia earlier, thereby improving the prognosis for the patient.

**The aim of the study** – is to increase the oncological alertness of health workers providing primary health care to the child population, to update the “clinical and hematological portrait” (the most common clinical and hematological signs) of the manifestation of AL in children.

**Materials and methods.** The article presents data from a retrospective study of 39 cases of AL in children hospitalized from 2016 to 2022 in the oncohematology department of the Republican Children's Clinical Hospital in Syktyvkar. Clinical and laboratory data of patients were evaluated in comparison with world literature data.

**Results.** The prevalence of AL in the Komi Republic was 3.15 per 100,000 children. The study group was dominated by children from urban areas (77 %), males (66.6 %), the median age was 5 years 3 months (min–max – 5 months – 17 years 9 months). At the onset of clinical manifestations, the most common were hyperplastic (97.4 %), infectious (79.4 %), intoxication (46.1 %) syndromes. In the structure of symptoms at the onset of the disease, fever (69.2 %), pain of various localizations (43.5 %), symptoms of local infections (20.5 %) prevailed. In the analysis of laboratory data, absolute neutropenia (76.9 %) was noted with 38.4 % of leukopenia cases. Also, the most frequent hematological changes were thrombocytopenia (87.1 %), anemia (76.9 %) and increased erythrocyte sedimentation rate (87.1 %). In our study, the data comparable with the results of published studies in the world literature were the age of the debut of AL in children, the average duration of symptoms before diagnosis and the leading clinical syndrome – hyperplastic, as well as fever. In the studied cohort, hepatomegaly and splenomegaly as symptoms of hyperplastic syndrome were noted in a greater number of cases, and among the hematological changes, leukopenia demonstrated predominant values, in contrast to the literature data. For the first time, priapism was noted as a symptom of AL in a child in the age group of 13 years.

**Conclusion.** Our analysis of clinical and hematological data of the debut of AL demonstrates pronounced clinical polymorphism, with a predominance of such symptoms as fever, pain, symptoms of local infectious processes and their combination. Emphasis is placed on the need to assess absolute values of differential white blood cell count in the routine practice of physicians providing primary health care to children. The results obtained draw the attention of primary care pediatricians to the importance of oncological alertness and early detection of AL.

**Key words:** acute leukemia, children, debut, clinical syndromes, hematological changes

**For citation:** Korableva N.N., Boltunov K.S., Karmanov A.L., Perevozchikova N.G. Cancer alertance in the practice of a primary care pediatrician: a retrospective analysis of the debut of acute leukemia in children. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(3):37–45.

### Information about the authors

N.N. Korableva: Doc. of Sci. (Med.), docent, Head of the Department of Pediatrics of the Medical Institute at Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, e-mail: kemcard@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8195-8111>

K.S. Boltunov: a Resident in the Direction of Therapy of the Medical Institute at Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, e-mail: boltunovkirill@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0003-0244-2718>

A.L. Karmanov: Head of the Oncology Department at Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Komi Republic, e-mail: karmanoval@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0855-242X>

N.G. Perevozchikova: Pediatric Oncologist of the Oncology Department at Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Komi Republic, e-mail: perevozchikova.doc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4777-5076>

### Authors' contributions

N.N. Korableva: substantiation of the research concept, data collection, analysis of scientific material, scientific editing of the article, statistical analysis

K.S. Boltunov: data collection, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article

A.L. Karmanov, N.G. Perevozchikova: data collection, analysis of research material, scientific edition of the article

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

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

### Введение

Общеизвестный факт, что лейкоз является одним из наиболее часто встречающихся детских онкологических заболеваний. При этом на долю острых лейкозов (ОЛ) приходится треть всех случаев ЗНО [1, 2]. Неспецифичность жалоб при первичном обращении, низкая онконастороженность затрудняют раннее выявление заболевания, поэтому часто ОЛ диагностируется только при госпитализации на стационарный этап обследования (чаще – в отделениях неотложной помощи) и, как правило, замедляется старт терапии [3–5]. Важно акцентировать внимание участкового

врача-педиатра на наиболее часто встречающихся жалобах и симптомах, а также гематологических изменениях у детей в дебюте ОЛ, что повлияет на скорость диагностики и начала терапии, а, следовательно, окажет влияние на прогноз. Также необходимо обратить внимание на значительную роль гиперлейкоцитоза, вызванного нарастанием опухолевой массы, ухудшающего прогноз и требующего проведения более интенсивных режимов химиотерапии [6].

Первичные симптомы ОЛ у детей неспецифичны и часто маскируются под другие патологические состояния. Кроме того, отсутствует какой-либо один

клинический признак, который мог бы явиться патогномичным для ОЛ. В клинической картине развернутой стадии заболевания выделяют 5 основных синдромов – интоксикационный, гиперпластический, геморрагический, анемический и костно-суставной [1, 3–5, 7]. Наиболее раннее проявление заболевания, сопровождающее период манифестации, характерно для интоксикационного синдрома. Поэтому на первичном этапе диагностический поиск может проводиться с инфекционными заболеваниями вирусной (инфекционный мононуклеоз, аденовирус, парвовирус В19 и др.) и бактериальной этиологии. Сочетание интоксикационного и гиперпластического синдромов потребует дифференциального диагноза с системными заболеваниями соединительной ткани (например, системный вариант юношеского артрита, системная красная волчанка). Появление боли в костях, усиливающейся по ночам, может навести врача-педиатра на мысль о спонтанных идиопатических «болях роста», особенно, если данный симптом отмечен в возрастных периодах вытяжения. Он может быть ведущим в дебюте острого гематогенного остеомиелита у детей. При этом нередко боли в костях отмечаются в периоде манифестации ОЛ [3]. Полиморфные кровоизлияния на коже, слизистых и подкожно-жировой клетчатке потребуют дифференциального диагноза с гематологическими заболеваниями различного генеза (тромбоцитопении/тромбоцитопатии, коагулопатии). Особо важно отметить дифференциально-диагностический поиск в рамках других опухолевых заболеваний системы крови, поскольку периферическая лимфаденопатия, опухолевое поражение органов и систем отмечены при неходжкинских лимфомах, нейробластоме, лимфоме Ходжкина [8].

Своевременность диагностики ОЛ у детей, успех терапии и прогноз во многом зависят от онконастороженности врача первичного контакта с пациентом. Именно знание клинической картины, преобладание тех или иных симптомов и синдромов дебюта ОЛ у детей помогут врачу сократить сроки диагностического поиска и своевременно начать терапию.

В целях актуализации знаний, повышения онкологической настороженности медицинских работников, оказывающих первичную медико-санитарную помощь детскому населению, нами было проведено ретроспективное исследование особенностей дебюта ОЛ у детей на основании анализа клинических и гематологических признаков.

### Материалы и методы

Дизайн исследования – ретроспективный анализ историй болезни пациентов, проходивших стационарное обследование и лечение в отделении онкологии ГУ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Коми (РДКБ г. Сыктывкара). В исследование включены пациенты с впервые выявленным ОЛ за период с 01.01.2016 по 31.12.2022, госпитализированные в РДКБ г. Сыктывкара.

За исследуемый период зарегистрирован 41 пациент с впервые выявленным ОЛ; в ретроспективный анализ включены 39 историй болезни пациентов, истории болезни 2 детей оказались недоступны для анализа. Диагноз был верифицирован по современным критериям установления диагноза/состояния, всем пациентам выполнялся комплекс диагностических исследований согласно клиническим рекомендациям и стандартам оказания помощи при ОЛ. В исследовании оценивались пол, возраст, длительность течения симптомов до момента установления клинического диагноза, клинические симптомы, определяемые на момент госпитализации пациентов (симптомы структурированы в 9 синдромов в соответствии с основным патологическим процессом или пораженной системой организма), клинический анализ крови, биохимический анализ крови, результаты иммунофенотипирования биоптата костного мозга.

Математический анализ полученных данных проводился с помощью пакета статистических программ BioStat, версия 6 (Analyst Soft Inc., США). При представлении результатов статистического анализа качественные признаки выражались в абсолютных числах с указанием долей. В описательной статистике показатель представлен в виде медианы (Me) и квартилей [LQ; UQ]. Для сравнения средних значений использовался критерий Краскела–Уоллиса (нормальное распределение анализируемых данных отсутствовало, критерий Шапиро–Уилка). Критерием статистической значимости получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$ .

Этическая экспертиза исследования не проводилась.

### Результаты

Исследуемая группа составила 39 пациентов с впервые выявленным ОЛ. Преобладали лица мужского пола – 26 (66,6 %). Возраст пациентов продемонстрировал значительный разброс – от 5 месяцев до 17 лет. Медиана возраста – 5 лет 3 мес (3 года 5 мес; 10 лет 5 мес). Медиана возраста среди лиц мужского и женского пола значимо не различалась и составила соответственно 5 лет 3 мес (3 года; 11 лет 2 мес) и 5 лет (3 года 7 мес; 9 лет 6 мес).

Длительность течения симптомов заболевания до момента установления клинического диагноза составила: до 7 сут – 18 (46,2 %), более 7 сут – 21 (53,8 %). Средняя длительность симптомов до момента диагностирования заболевания у всех детей (Me) – 10 (5,5; 14) сут. Минимальная длительность течения симптомов – 1 день, максимальная – 6 мес.

Распространенность ОЛ в Республике Коми составила 3,15 на 100 000 человек в возрасте до 18 лет (или на 100 000 детского населения).

Симптомы дебюта ОЛ были сгруппированы в 9 клинических синдромов в соответствии с основным патологическим процессом или пораженной системой организма: интоксикационный, инфекционный, гиперпластический, геморрагический, асте-

новегетативный, абдоминальный болевой, болевой синдромы, а также синдром поражения кожи при ОЛ. Симптом, не относящийся ни к одному из перечисленных синдромов (приапизм), указан как «прочее».

Клинические симптомы дебюта ОЛ представлены в табл. 1.

Сочетания синдромов в дебюте ОЛ отмечены у 38 (97 %) из 39 пациентов. Лишь 1 ребенок продемонстрировал только 1 клинический синдром – гиперпластический. Сочетание 2 синдромов встретилось у 12 (31 %), из них наиболее часто отмечались гиперпластический и болевой – у 4 (33 %) из 12. Очень часто

**Таблица 1.** Характеристика клинических симптомов и синдромов у детей с ОЛ (собственные данные) в сопоставлении с данными мировой литературы (начало)

**Table 1.** Characteristics of clinical symptoms and syndromes in children with AL (own data) in comparison with data from world literature (beginning)

Синдромы, симптомы <i>Syndromes, symptoms</i>	Абсолютные значения наблюдений из общего числа анализируемых (n = 39), относительные значения, n (%) <i>Absolute values of observations from the total number of analyzed (n = 39), relative values, n (%)</i>	Сопоставление результатов с данными мировой литературы, относительные значения, % <i>Comparison of results with world literature data, relative values, %</i>
<b>Гиперпластический синдром, n = 38 (97,4)</b> <i>Hyperplastic syndrome, n = 38 (97,4)</i>		
Симптомы <i>Symptoms</i>		
лимфаденопатия <i>lymphadenopathy</i>	16 (41)	38–60 [3, 4, 9, 10]
спленомегалия <i>splenomegaly</i>	29 (74,3)	19–73,5 [3, 4, 9–11]
гепатомегалия <i>hepatomegaly</i>	32 (82)	25–79,4 [3, 4, 9–11]
образование средостения <i>mass in the mediastinum</i>	2 (5,1)	1,3–4,1 [7, 9, 10]
<b>Инфекционный синдром, n = 31 (79,4)</b> <i>Infection syndrome, n = 31 (79,4)</i>		
Симптомы <i>Symptoms</i>		
лихорадка <i>fever</i>	27 (69,2)	30–85,3 [3, 9–12]
респираторные симптомы <i>respiratory symptoms</i>	7 (17,9)	22 [3]
острый отит <i>acute otitis</i>	3 (7,6)	Нет данных
сиалоаденит <i>sialadenitis</i>	1 (2,5)	1,3 [10]
дакриoadенит <i>dacryoadenitis</i>	1 (2,5)	Нет данных
инфекции верхних дыхательных путей <i>upper respiratory tract infections</i>	10 (25,6)	7,41–20 [3, 9, 10]
<b>Инттоксикационный синдром, n = 18 (46,1)</b> <i>Intoxication syndrome, n = 18 (46,1)</i>		
Симптомы <i>Symptoms</i>		
слабость, усталость <i>weakness, fatigue</i>	14 (35,8)	21–85,3 [3, 11, 12]
головная боль <i>headache</i>	5 (12,8)	7,1 [13*]
снижение аппетита <i>decreased appetite</i>	5 (12,8)	Нет данных
тошнота <i>nausea</i>	1 (2,5)	Нет данных
<b>Геморрагический синдром, n = 10 (25,6)</b> <i>Hemorrhagic syndrome, n = 10 (25,6)</i>		
Симптомы <i>Symptoms</i>		
петехии <i>petechiae</i>	3 (7,6)	25 [3]
экхимозы <i>ecchymosis</i>	7 (17,9)	16 [10]
носовое кровотечение <i>nosebleed</i>	1 (2,5)	10–32 [3, 9]
гематома <i>hematoma</i>	2 (5,1)	3–52 [3, 13*]

**Таблица 1.** Характеристика клинических симптомов и синдромов у детей с ОЛ (собственные данные) в сопоставлении с данными мировой литературы (окончание)

**Table 1.** Characteristics of clinical symptoms and syndromes in children with AL (own data) in comparison with data from world literature (end)

Синдромы, симптомы <i>Syndromes, symptoms</i>	Абсолютные значения наблюдений из общего числа анализируемых ( $n = 39$ ), относительные значения, $n$ (%) <i>Absolute values of observations from the total number of analyzed (<math>n = 39</math>), relative values, <math>n</math> (%)</i>	Сопоставление результатов с данными мировой литературы, относительные значения, % <i>Comparison of results with world literature data, relative values, %</i>
<b>Болевой синдром, <math>n = 10</math> (25,6)</b> <i>Pain syndrome, <math>n = 10</math> (25,6)</i>		
Симптомы <i>Symptoms</i>		
кости (без уточнения) <i>bones (no specification)</i>	3 (7,6)	8–26 [3, 9, 10]
ноги (нижние конечности) <i>legs (lower limbs)</i>	4 (10,2)	38,1–43 [3, 14]
суставы <i>joints</i>	2 (5,1)	9,3–15 [3, 10]
позвоночник <i>spine</i>	4 (10,2)	3,16–19 [13*, 14]
<b>Абдоминальный болевой синдром</b> <i>Abdominal pain syndrome</i>	6 (15,3)	9–12 [3, 10, 12]
<b>Астеновегетативный синдром, <math>n = 5</math> (12,8)</b> <i>Asthenovegetative syndrome, <math>n = 5</math> (12,8)</i>		
Симптомы <i>Symptoms</i>		
лабильность частоты сердечных сокращений <i>lability heart rate</i>	1 (2,5)	Нет данных <i>No data</i>
нарушение сна <i>sleep disorder</i>	1 (2,5)	Нет данных <i>No data</i>
раздражительность <i>irritability</i>	1 (2,5)	24 [12]
головокружение <i>dizziness</i>	2 (5,1)	3 [12]
повышенная утомляемость <i>increased fatigue</i>	1 (2,5)	31 [3]
<b>Синдром кожных проявлений</b> (уртикарная (1) и пятнисто-папулезная (2) сыпь) <i>Skin manifestation syndrome (urticarial (1) and maculopapular (2) rash)</i>	3 (7,6)	35 [3]
Прочее <b>приапизм</b> <i>Other priapism</i>	1 (2,5)	[15]

**Примечание.** \* – в исследовании [13] оценивались симптомы различных онкологических заболеваний у детей, из которых ОЛ составил 10 %.

**Note.** \* – the study [13] assessed the symptoms of various oncological diseases in children, of which AL accounted for 10 %.

наблюдалось сочетание 3 синдромов – 14 (36 %), из них основные – гиперпластический, инфекционный и интоксикационный – у 10 (71 %) из 14. Одновременно 4 синдрома зарегистрированы у 8 (20 %) пациентов, наиболее часто – гиперпластический, инфекционный, интоксикационный и болевой – у 5 (63 %) из 8. Сочетание 5 синдромов отмечено у 3 (7 %) детей и 6 синдромов – у 1 (3 %).

Количественные показатели общего и биохимического анализов крови у пациентов исследуемой группы представлены в табл. 2.

В нашей когорте гиперлейкоцитоз более 50 тыс. в 1 мкл отмечен у 7 (17,9 %), а более 100 тыс. в 1 мкл – у 3 (7,7 %) детей в дебюте ОЛ.

Исследуемая выборка больных также была разделена по иммунофенотипу бластной популяции на 3 группы: острый лимфобластный лейкоз из В-клеток-предшественников (В-ОЛЛ) ( $n = 31$ ; 79,5 %), острый лимфобластный лейкоз из Т-клеток-предшественников (Т-ОЛЛ) ( $n = 5$ ; 12,8 %) и острый миело-

идный лейкоз (ОМЛ) ( $n = 3$ ; 7,7 %). Средний возраст пациентов с В-ОЛЛ составил 4 года 5 мес [3 года 5 мес; 10 лет 6 мес], с Т-ОЛЛ – 7 лет 7 мес [6 лет 8 мес; 9 лет 8 мес] и с ОМЛ – 1 год 9 мес [1 год 2 мес; 9 лет 4 мес]. Характеристики клинических синдромов при различных иммунофенотипах ОЛ представлены в табл. 3, характеристики некоторых показателей общего и биохимического анализов крови – в табл. 4.

### Обсуждение

Возраст дебюта ОЛ у детей в нашем исследовании сопоставим с данными исследований С. Duffy et al. [7] и L. Zombori et al. [12], в которых средний возраст дебюта заболевания составил соответственно 5,5 и 5,1 года. Дебют ОМЛ в раннем детском возрасте, по данным нашего исследования, расходится с данными Т.О. Yang et al. [16] и S. Biswas et al. [10], продемонстрировавшими возраст дебюта ОМЛ 9,3 (5,7–12,9) года и  $5,6 \pm 2,6$  года соответственно. Медиана возраста дебюта при ОЛЛ, по нашим данным, – 5,4 [3,6; 10,5]

**Таблица 2.** Характеристика некоторых показателей общего и биохимического анализов крови у детей с ОЛ (собственные данные) (Me [LQ; UQ] – медиана, первый и третий квартили)

**Table 2.** Characteristics of some indicators of general and biochemical blood tests in children with AL (own data) (Me [LQ; UQ] – median, first and third quartiles)

Гематологические показатели <i>Hematological parameters</i>	Me [LQ; UQ]	Абсолютные значения наблюдений из общего числа анализируемых (n = 39), относительные значения, n (%) <i>Absolute values of observations from the total number of analyzed (n = 39), relative values, n (%)</i>
Лейкопения, × 10 <sup>9</sup> /л <i>Leukopenia, × 10<sup>9</sup>/l</i>	3,6 [2,0; 4,4]	15 (38,4)
Абсолютная нейтропения, × 10 <sup>9</sup> /л <i>Absolute neutropenia, × 10<sup>9</sup>/l</i>	0,6 [0,3; 1,2]	30 (76,9)
Лейкоцитоз, × 10 <sup>9</sup> /л <i>Leukocytosis, × 10<sup>9</sup>/l</i>	61,6 [14,6; 95,1]	12 (30,7)
Абсолютный нейтрофилез, × 10 <sup>9</sup> /л <i>Absolute neutrophilia, × 10<sup>9</sup>/l</i>	5,5 [3,4; 26,3]	9 (23,1)
↓ Гемоглобин, г/л (анемия) <i>↓ Hemoglobin, g/l (anemia)</i>	90 [79,5; 107,0]	30 (76,9)
Тромбоцитопения, × 10 <sup>12</sup> /л <i>Thrombocytopenia, × 10<sup>12</sup>/l</i>	79 [28,8; 115,3]	34 (87,2)
Ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), мм/ч <i>Acceleration of ESR, mm/h</i>	50,5 [28,5; 61,5]	34 (87,2)
↑ Лактатдегидрогеназа (ЛДГ), ед/л <i>↑ Lactate dehydrogenase, u/l</i>	1542 [1201; 1841]	21 (53,8)
↑ С-реактивный белок, мг/мл <i>↑ C-reactive protein, mg/ml</i>	32,4 [14,3; 62,4]	24 (61,5)

**Таблица 3.** Характеристика клинических синдромов в дебюте ОЛ при различных его иммунофенотипах у детей (собственные данные)

**Table 3.** Characteristics of clinical syndromes at the onset of AL with its various immunophenotypes in children (own data)

Синдромы <i>Syndromes</i>	В-ОЛЛ, n (%) <i>B-ALL, n (%)</i>	Т-ОЛЛ, n (%) <i>T-ALL, n (%)</i>	ОМЛ, n (%) <i>AML, n (%)</i>
Лимфопролиферативный <i>Hyperplastic</i>	30 (96,7)	5 (100)	3 (100)
Инфекционный <i>Infection</i>	25 (80,6)	3 (60)	3 (100)
Интоксикационный <i>Intoxication</i>	16 (51,6)	2 (40)	–
Геморрагический <i>Hemorrhagic</i>	8 (25,8)	2 (40)	–
Болевой <i>Pain</i>	8 (25,8)	–	2 (66,6)
Астеновегетативный <i>Asthenovegetative</i>	5 (16,1)	–	–
Абдоминальный болевой <i>Abdominal pain</i>	5 (16,1)	1 (20)	–
Кожные проявления <i>Skin manifestation</i>	1 (3,2)	1 (20)	1 (33,3)
Прочее: приапизм <i>Other: priapism</i>	1 (3,2)	–	–

**Таблица 4.** Характеристика некоторых показателей общего и биохимического анализов крови у детей с различными иммунофенотипами ОЛ (собственные данные) (Me [LQ; UQ] – медиана, первый и третий квартили)

**Table 4.** Characteristics of some indicators of general and biochemical blood tests in children with acute leukemia (own data) (Me [LQ; UQ] – median, first and third quartiles)

Гематологические показатели <i>Hematological parameters</i>	В-ОЛЛ <i>B-ALL</i> Me [LQ; UQ]	Т-ОЛЛ <i>T-ALL</i> Me [LQ; UQ]	ОМЛ <i>AML</i> Me [LQ; UQ]	p
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л <i>Leukocytes, × 10<sup>9</sup>/l</i>	6,6 [3,6; 10,1]	12,3 [10,1; 115,9]	14,2 [10,7; 41,6]	0,025
Гемоглобин, г/л <i>Hemoglobin, g/l</i>	88 [77,5; 99]	128 [125; 135]	90 [87,5; 97,5]	0,000
Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л <i>Platelets, × 10<sup>9</sup>/l</i>	75 [27; 129,5]	142 [107; 224]	94 [89,5; 120,0]	0,13
СОЭ, мм/ч <i>ESR, mm/h</i>	53 [34; 62]	10 [5; 14]	25 [20,0; 43,5]	0,000
ЛДГ, ед/л <i>Lactate dehydrogenase, u/l</i>	978 [578,5; 1347,5]	1250,5 [776,7; 1709,2]	2598 [1912; 3261]	0,002
С-реактивный белок, мг/мл <i>C-reactive protein, mg/ml</i>	18,4 [1,4; 52,7]	9,4 [6,9; 19,3]	9,1 [6,1; 21,7]	0,875

года, что согласуется с данными других исследований – 5,8 и 6,1 года [11, 17].

Средняя длительность симптомов до момента установления диагноза в нашем исследовании сопоставима с данными M. Davitt et al. [18], где среднее время постановки диагноза ОЛ составило 11,5 [7,8; 14,3] сут. Средняя длительность симптомов до диагностики заболевания для В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ не различалась и составила 7 [3,8; 15,8] сут, тогда как для ОМЛ она была значительно больше – 14 [14; 22] дней, что акцентирует внимание на сложности диагностического поиска при выявлении данного варианта ОЛ.

В дебюте клинических проявлений в настоящей работе преобладал гиперпластический синдромом, в структуре которого лидирующие позиции занимали гепатомегалия, спленомегалия и лимфаденопатия. В систематическом обзоре и метаанализе R.T. Clarke et al. [3], проспективном когортном исследовании S. Biswas et al. [10], а также ретроспективном анализе M. Karimi et al. [9] гепатомегалия и спленомегалия встречались в меньшем числе случаев (64 % и 61 % [3], 72 % и 60 % [11], 25 % и 19 % [9]), а частота лимфаденопатии соизмерима с результатами нашего исследования. Сопоставимый процент регистрации гепатомегалии и спленомегалии в дебюте ОЛ продемонстрирован в исследовании A. Atay et al. [11] – 79,4 % и 73,5 % соответственно. Процент встречаемости новообразования средостения в дебюте ОЛ в нашей работе аналогичен полученному в исследованиях M. Karimi et al. [9] и C. Duffy et al. [7]. Гепатомегалия и спленомегалия как симптомы гиперпластического синдрома занимали доминирующие позиции (наряду с лихорадкой) в структуре всех клинических симптомов дебюта ОЛ у детей [3, 4, 9–11].

Второе место среди синдромов дебюта в нашем исследовании занял инфекционный синдром, в структуре которого превалировала лихорадка. Частота встречаемости лихорадки у пациентов нашей выборки и в исследовании M. Karimi et al. [9], а также в ретроспективном анализе A.A. Atay et al. [11] была соразмерна – 74 % и 64,7 % соответственно. По данным систематического обзора и метаанализа [3], лихорадка в дебюте заболевания отмечалась реже – в 53 % случаев и в 30 % наблюдений в ретроспективном исследовании L. Zombori et al. [12]. Однако существуют работы, продемонстрировавшие высокий процент встречаемости лихорадки в дебюте ОЛ у детей – 85,3 % [10]. Лихорадка является наиболее частой причиной обращения к врачу первичного звена, в свою очередь ее причиной чаще всего служит инфекция (вирусная, бактериальная, грибковая или (реже) протозойная). Возможно, столь значимый процент лихорадки в дебюте ОЛ у детей обусловлен именно инфекционным осложнением, особенно на фоне нейтропении, а также учитывая преобладающий возраст дебюта ОЛ – дошкольный – с особенностями развития иммунной системы и низким уровнем сывороточного IgA. Важно подчеркнуть, что при длительно существующей лихорадке, обозначаемой на этапе диагностического

поиска «лихорадка неясного генеза», это одно из клинических проявлений гемобластозов, в том числе и ОЛ в его прелейкемической фазе, когда изменения в периферической крови могут отсутствовать [1]. Острые инфекции верхних дыхательных путей в нашем исследовании регистрировались у каждого 4-го пациента, хотя, по данным зарубежных исследований, этот симптом встречался реже – в 7,4 % случаев в дебюте ОЛЛ, по данным S. Biswas et al. [10], и в 20 % наблюдений, по результатам других исследований [3, 9]. Также в нашей когорте был выявлен сиалоаденит в дебюте ОЛ у 1 (2,5 %) пациента с ОМЛ, что совпадает с данными исследования, проведенного в Индии [10], где данный симптом был зарегистрирован у 1 (1,3 %) больного с недифференцированным вариантом ОЛ. Острый отит рассматривается как редкий вариант дебюта ОЛ у детей. Существуют единичные описания клинических случаев, освещающих данную проблему, в том числе исследование J. Slengerik-Hansen et al. [19], описывающее случай ОМЛ у 14-летней девочки. Нами отмечены 3 наблюдения острого отита в дебюте В-ОЛЛ у детей дошкольного возраста.

Проявления интоксикационного синдрома в виде жалоб на слабость, усталость и др. в нашей работе отмечены у трети пациентов. Анализ литературных источников показал, что симптомы «слабость», «усталость» выделяются исследователями крайне редко. Лишь в одном исследовании, проведенном в Турции более 15 лет назад, выявлен высокий процент этих симптомов в дебюте ОЛЛ у детей [11]. По данным систематического обзора и метаанализа [3], жалобы на усталость встречались в 46 % случаев, что сопоставимо с полученными нами результатами.

С одинаковой частотой в нашей работе отмечены и проявления геморрагического и болевого синдромов в дебюте острой лейкемии у детей. Наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на болевые ощущения в нижних конечностях и позвоночнике. В исследованиях R.T. Clarke et al. [3] и W.Y. Teo et al. [14] боль в ногах (нижние конечности) сопровождает дебют заболевания в 43 % и 38,1 % случаев соответственно, что значительно превышает полученные нами данные. Реже пациенты предъявляют жалобы на «боль в костях» – около 8 %, по нашим данным, что сопоставимо с результатами исследования, соответствует данным S. Biswas et al. [10] и подтверждается другими работами [3, 9]. Меньше всего было зарегистрировано жалоб на суставную боль, что сопоставимо с литературными данными [3, 10]. Жалобу на «боль в позвоночнике» в нашей работе предъявили 4 (10,2 %) пациента, в исследовании W.Y. Teo et al. она отмечена в 19 % случаев [14]. Подобный симптом описан в работе R.M. Dommett et al. [13], однако в данном исследовании оценивались симптомы дебюта различных онкологических заболеваний у детей, из которых ОЛ составлял 10 %. Частота абдоминального болевого синдрома в дебюте ОЛ у детей сопоставима с данными литературы [3, 10, 12].

В нашей когорте геморрагический синдром в основном представлен кожными проявлениями. По литературным данным, с подобной же частотой отмечаются и носовые кровотечения [3, 9].

Проявления астеновегетативного синдрома отмечены в медицинской документации в единичных случаях. По данным систематического обзора и метаанализа, чувство общего недомогания/утомляемость отмечены у 31 % детей в дебюте ОЛ [3], раздражительность в ретроспективном анализе отмечена в 24 % случаев [8]. Также в 5 раз меньше в нашей когорте встречались экзантемы по сравнению с данными метаанализа [3].

Приапизм – стойкая болезненная эрекция, которая продолжается более 4 ч и не связана с сексуальной стимуляцией. Злокачественный приапизм впервые описан как симптом хронического миелолейкоза у взрослых [20]. В педиатрической практике приапизм был описан отечественными авторами также как симптом хронического миелолейкоза [15]. Он обусловлен инвазией лейкемическими клетками кавернозных синусов и венозной системы. У детей приапизм встречается достаточно редко [15], а при ОЛ является исключительно редким симптомом. В нашем исследовании он отмечен у мальчика в возрасте 12 лет 9 месяцев с ОЛЛ.

У исследуемых пациентов в дебюте ОЛ наиболее часто регистрировались тромбоцитопения, повышение СОЭ и снижение уровня гемоглобина. Обращает на себя внимание высокий процент абсолютной нейтропении (76,9 %) при менее чем 40 % случаев лейкопении. Это говорит о важности расчетов абсолютных показателей лейкоцитарной формулы врачом-педиатром участковым. Лейкопения в нашем исследовании отмечалась чаще, чем лейкоцитоз. В ретроспективном анализе L. Zombori et al. [12] и работе S. Biswas et al. [10] у детей с ОЛ преобладал лейкоцитоз. Более чем в половине случаев отмечены повышение референсных значений ЛДГ и С-реактивного белка, при этом в работе L. Zombori et al. [12] оценено, что данные показатели повышены более чем у 80 % пациен-

тов, в дебюте ОЛ которых были ревматологические проявления (артрит, артромиалгии и др.).

В нашей когорте преобладали пациенты с В-ОЛЛ, что подтверждается данными отечественных и зарубежных исследований [7, 21, 22]. Дебют заболевания при В-ОЛЛ характеризовался самой разнообразной клинической картиной – отмечены все синдромы, выделенные в исследовании. Наименьшее количество синдромов наблюдалось у детей с ОМЛ. Исследуя гематологические показатели пациентов с различными иммунофенотипами ОЛ, мы выявили статистически значимую преобладания анемии и повышения СОЭ у детей в дебюте В-ОЛЛ и ОМЛ ( $p = 0,000$ ). Кроме того, лейкоцитоз в дебюте ОЛ в нашей когорте значимо преобладал у детей с Т-ОЛЛ и ОМЛ ( $p = 0,025$ ), что сопоставимо с данными других авторов [4, 22]. В работе S. Biswas et al. лейкоцитоз был выше в группе пациентов с ОЛЛ [10], однако в нашем исследовании медиана уровня лейкоцитов была больше у пациентов с ОМЛ. Превышение референсного значения уровня ЛДГ в сыворотке крови выявлено при всех вариантах ОЛ. Значимо более высокий уровень ЛДГ отмечен у пациентов с ОМЛ ( $p = 0,002$ ).

#### Заключение

Проведенный нами анализ клинико-гематологических данных дебюта ОЛ у детей ограничен небольшим объемом выборки, ретроспективным характером, поэтому результаты исследования следует интерпретировать как описательные. Первичные клинические проявления ОЛ у детей характеризуются выраженным клиническим полиморфизмом. Это требует от врачей, оказывающих первичную медико-санитарную помощь детскому населению, онкологической настороженности с обязательной комплексной оценкой данных со стороны всех органов и систем, оценкой абсолютных значений показателей лейкоцитарной формулы. Сложность диагностического поиска показывает, что в сомнительных, неясных клинических случаях, необходима консультация врача-детского онколога.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Издательская группа РОНЦ, Практическая медицина, 2012. 684 с. [Pediatric oncology. National leadership. Ed. M.D. Aliyev, V.G. Polyakov, G.L. Mentkevich, S.A. Mayakova. M.: Publishing Group of the Russian Scientific Research Center, Practical Medicine, 2012. 684 p. (In Russ.)].
2. Ward E., DeSantis C., Robbins A., Kohler B., Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(2):83–103. doi: 10.3322/caac.21219.
3. Clarke R.T., Van den Bruel A., Bankhead C., Mitchell C.D., Phillips B., Thompson M.J. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2016;101(10):894–901. doi: 10.1136/archdischild-2016-311251.
4. Seth R., Singh A. Leukemias in Children. *Indian J Pediatr.* 2015;82(9):817–24. doi: 10.1007/s12098-015-1695-5.
5. Mant J., Nanduri V. Role of the 2-week urgent referral pathway in childhood cancer. *Arch Dis Child.* 2012;97(3):233–5. doi: 10.1136/archdischild-2011-300783.
6. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В., Бурлуцкая Т.И., Попова Н.А., Осмульская Н.С., Алескерова Г.А., Сабанцев С.Л., Гордеева З.С., Смирнов В.Ю., Побережная О.А., Юлдашева С.Н., Бабич И.А., Батманова Н.А., Варфоломеева С.Р. Протокол ALL-IC BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования. *Клиническая онкогематология.* 2022;15(2):119–29. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129. [Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V., Burlutskaia T.I., Popova N.A., Osmulskaya N.S., Aleskerova G.A., Sabantsev S.L., Gordeeva Z.S., Smirnov V.Yu., Poberezhnaya O.A., Yuldasheva S.N., Babich I.A., Batmanova N.A., Varfolomeeva S.R. Protocol ALL-IC BFM 2002: Outcomes of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment under Multi-Center Clinical Trial. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology.* 2022;15(2):119–29. (In Russ.)].
7. Duffy C., Graetz D.E., Lopez A.M.Z., Carrillo A.K., Job G., Chen Y., Devidas M., Leon S.A., Bonzi S.A., Flores P.C., Torres L.E., Broncano E.H., Jaramillo S.J., Zelada M.O., Novoa R.R., Samudio A., Sánchez-Fernandez G., Villanueva E., Metzger M.L., Friedrich P., Jeha S. Retrospective analysis of outcomes for pediatric acute lymphoblastic leukemia in South American centers. *Front Oncol.* 2023;13:1254233. doi: 10.3389/fonc.2023.1254233.
8. Лимфомы у детей: Практическое руководство. Под ред. А.Ю. Барышниковой, Т.Т. Валиева, А.Н. Губина. М.: Издательский Дом «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА», 2014. 240 с. [Lymphomas in children: A practical guide. Ed. A.Yu. Baryshnikov, T.T. Valiev, A.N. Gubin. M.: Publishing House "PRACTICAL MEDICINE", 2014. 240 p. (In Russ.)].
9. Karimi M., Mehrabani D., Yarmohammadi H., Jahromi F.S. The prevalence of signs and symptoms of childhood leukemia and lymphoma in Fars Province, Southern Iran. *Cancer Detect Prev.* 2008;32(2):178–83. doi:10.1016/j.cdp.2008.06.001.
10. Biswas S., Chakrabarti S., Chakraborty J., Paul P.C., Konar A., Das S. Childhood acute leukemia in West Bengal, India with an emphasis on uncommon clinical features. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009;10(5):903–6. PMID: 20104987.
11. Atay A.A., Kürekçi A.E., Kesik V. Retrospective analysis of children with acute lymphoblastic leukemia. *Gulhane Med J.* 2005;47:183–6.
12. Zombori L., Kovacs G., Csoka M., Derfalvi B. Rheumatic symptoms in childhood leukaemia and lymphoma—a ten-year retrospective study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013;11:20. doi: 10.1186/1546-0096-11-20.
13. Dommert R.M., Redaniel M.T., Stevens M.C., Hamilton W., Martin R.M. Features of childhood cancer in primary care: a population-based nested case-control study. *Br J Cancer.* 2012;106(5):982–7. doi: 10.1038/bjc.2011.600.
14. Teo W.Y., Chan M.Y., Ng K.C., Tan A.M. Bony presentations of childhood haematological malignancy to the emergency room. *J Paediatr Child Health.* 2012;48(4):311–6. doi: 10.1111/j.1440-1754.2011.02230.x.
15. Павлова Т.Ю., Валиев Т.Т. Приапизм как первый симптом хронического миелолейкоза: обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения. *Онкогематология.* 2022;17(4):88–93. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-88-93. [Pavlova T.Yu., Valiev T.T. Priapism as the first symptom of chronic myeloid leukemia: literature review and own clinical case report. *Onkogematologiya = Oncohematology.* 2022;17(4):88–93. (In Russ.)].
16. Yang T.O., Liu Y.L., Huang W.T., Chen M.H., Chen P.C. Specific and Non-specific Clinical Presentations in the Year Before the Diagnosis of Childhood Leukaemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(8):1387–93. doi: 10.1002/pbc.26029.
17. Bernbeck B., Wüller D., Janssen G., Wessalowski R., Göbel U., Schneider D.T. Symptoms of childhood acute lymphoblastic leukemia: red flags to recognize leukemia in daily practice. *Klin Padiatr.* 2009;221(6):369–73. doi: 10.1055/s-0029-1239538.
18. Davitt M., Gennarini L., Loeb D.M., Hosgood H.D. Drivers of Differential Time to Diagnosis in Pediatric ALL Tied to Race and Ethnicity. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2023;45(7):e879–84. doi:10.1097/MPH.0000000000002720.
19. Slengerik-Hansen J., Ovesen T. Acute external otitis as debut of acute myeloid leukemia - A case and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;106:110–2. doi: 10.1016/j.ijporl.2018.01.017.
20. Becerra-Pedraza L.C., Jiménez-Martínez L.E., Peña-Morfin I., Nava-Esquivel R., Villegas-Martínez J.A. Priapism as the initial sign in hematologic disease: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep.* 2018;43:13–7. doi: 10.1016/j.ijscr.2017.12.038.
21. Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Тупицын Н.Н. Перспективы оценки минимальной остаточной болезни в постиндукционном периоде при В-линейном остром лимфобластном лейкозе у детей. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2020;7(2):15–22. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-2-15-22. [Shervashidze M.A., Valiev T.T., Tupitsyn N.N. Prospects for evaluation of the minimal residual disease in the post-induction period in pediatric B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2020;7(2):15–22. (In Russ.)].
22. Кривцова Л.А., Осмульская Н.С., Коцкая Н.Н. Острый лимфобластный лейкоз у детей Омской области: клиника и исход в зависимости от его иммунологического фенотипа. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2010;(3):22–5. [Krivtsova L.A., Osmulskaya N.S., Kotskaya N.N. Acute lymphoblastic leukemia in children of the Omsk region: clinic and outcome depending on its immunological phenotype. *Mat' i ditya v Kuzbasse = Mother and Child in Kuzbass.* 2010;(3):22–5. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 11.01.2024. Принята в печать: 10.08.2024.

Article was received by the editorial staff: 11.01.2024. Accepted for publication: 10.08.2024.

# Современный взгляд на феномен трилатеральной ретинобластомы с позиций офтальмоонкологии и нейроонкологии. Часть I.

## Обзор литературы

А.С. Левашов<sup>1,2</sup>, Ю.А. Серов<sup>1</sup>, Т.Л. Ушакова<sup>1,3</sup>, Е.Е. Зеленова<sup>1</sup>, О.В. Горовцова<sup>1</sup>, О.В. Югай<sup>1</sup>, В.Г. Поляков<sup>1,3</sup>, М.В. Рыжова<sup>2</sup>, А.М. Строганова<sup>1</sup>, Е.А. Алексеева<sup>4</sup>, В.В. Мусатова<sup>4</sup>, С.К. Горельшев<sup>2</sup>, Ш.У. Кадыров<sup>2</sup>, М.В. Григорьева<sup>2</sup>, А.И. Шершакова<sup>2</sup>, Е.В. Михайлова<sup>1</sup>, А.Л. Кашанина<sup>1</sup>, В.А. Григоренко<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16;

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

<sup>4</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1

**Контактные данные:** Андрей Сергеевич Левашов [andreyslevashov@mail.ru](mailto:andreyslevashov@mail.ru)

Феномен трилатеральной ретинобластомы (ТРБ) представляет собой сочетание билатеральной ретинобластомы (РБ) (в большинстве случаев) и пинеобластомы (ПБ) молекулярной группы А.

Изучение данного феномена продолжается более 30 лет, носит междисциплинарный характер и включает 2 концептуальные точки зрения с позиций офтальмоонкологии и нейроонкологии.

Частота выявления данного феномена варьирует от 0,75 до 2 % во всей исследовательской группе и от 2,1 до 3,5 % в структуре билатеральных форм. Внутриглазное поражение в 91,5 % клинических наблюдений было представлено билатеральным вариантом. Интракраниальное расположение опухолевого очага в проекции пинеальной зоны выявлено в 73,3 % случаев, супраселлярной локализации – в 20 %. Соотношение синхронных и метахронных вариантов течения заболевания носит гетерогенный разнонаправленный характер и варьирует от 1,3:1 (по данным крупных ретроспективных и проспективных исследований Y. Zhang, X. Fang, T. Gui, S. Qureshi et al.) до 1:2,1–1:4 (по данным метааналитических работ M.C. DeJong, R. Yamataka et al.). Все случаи ТРБ были выявлены в возрасте до 60 месяцев, синхронный вариант – в возрасте до 36 месяцев в большинстве клинических наблюдений.

Изучение морфологических и молекулярно-биологических характеристик опухолевого субстрата у детей с ТРБ в настоящее время носит разобщенный характер в отношении внутриглазного и интракраниального сегментов данного феномена, РБ и ПБ соответственно. При этом наиболее значимыми характеристиками являются определение герминальной мутации в гене RB1 в образцах крови, оценка экспрессии белков RB1, TFF1, варианта мутационного события в гене RB1, наличия амплификации гена N-MYC, увеличения количества копий 1q, потери 16q в опухолевом субстрате внутриглазной и/или пинеальной/супраселлярной локализации.

В лечении детей с феноменом ТРБ применяются как комплексные протоколы, так и индивидуальные программы терапии. Оптимальная терапевтическая стратегия неизвестна.

**Ключевые слова:** дети, трилатеральная ретинобластома, эпидемиология, клиническая картина, молекулярная биология, диагностика

**Для цитирования:** Левашов А.С., Серов Ю.А., Ушакова Т.Л., Зеленова Е.Е., Горовцова О.В., Югай О.В., Поляков В.Г., Рыжова М.В., Строганова А.М., Алексеева Е.А., Мусатова В.В., Горельшев С.К., Кадыров Ш.У., Григорьева М.В., Шершакова А.И., Михайлова Е.В., Кашанина А.Л., Григоренко В.А. Современный взгляд на феномен трилатеральной ретинобластомы с позиций офтальмоонкологии и нейроонкологии (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(3):46–59.

### Информация об авторах

А.С. Левашов: к.м.н., старший 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, старший научный сотрудник 1-го детского нейрохирургического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: [andreyslevashov@mail.ru](mailto:andreyslevashov@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5081-3964>, SPIN-код: 5036-5214

Ю.А. Серов: врач-офтальмолог 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, e-mail: [serov010@gmail.com](mailto:serov010@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-0634-3314>, SPIN-код: 4898-4680

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](mailto:ushtat07@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9619-2136>, SPIN-код: 2065-8779

Е.Е. Зеленова: врач-генетик поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [zelenovayeye@gmail.com](mailto:zelenovayeye@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-2197-8863>, SPIN-код: 6823-6353

О.В. Горовцова: врач-офтальмолог 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, e-mail: [o25091977@mail.ru](mailto:o25091977@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5402-062X>, SPIN-код: 1606-1039

О.В. Югай: врач-офтальмолог поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [yuga1983@mail.ru](mailto:yuga1983@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-4601-4726>, SPIN-код: 1038-6756

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

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

А.М. Строганова: к.м.н., заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей Консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: stroganova\_am@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>, SPIN-код: 5295-3338

Е.А. Алексеева: к.б.н., научный сотрудник лаборатории эпигенетики, врач-лабораторный генетик лаборатории молекулярно-генетической диагностики-2 МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, e-mail: ekater.alekseeva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6337-7719>, SPIN-код: 2720-7798

В.В. Мусатова (Руденко): к.б.н., заведующая лабораторией, врач-лабораторный генетик лаборатории молекулярно-генетической диагностики-2 МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, e-mail: shkarupo@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4313-2877>, SPIN-код: 4777-1455

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

Ш.У. Кадиров: д.м.н., врач-нейрохирург 1-го детского нейрохирургического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: skadirov@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5879-1333>

М.В. Григорьева: врач-детский онколог 1-го детского нейрохирургического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: mmmarinavlati@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8484-9284>

А.И. Шершакова: врач-детский онколог 1-го детского нейрохирургического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: alexandrafabrisenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0528-3228>

Е.В. Михайлова: к.м.н., заведующая детским отделением рентгенодиагностики Консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: elena\_1357@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-код: 2880-1263

А.Л. Кашанина: врач-рентгенолог детского отделения рентгенодиагностики Консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: a.kashanina@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0004-4870-4012>

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

#### Вклад авторов

А.С. Левашов, Ю.А. Серов: выбор научной тематики публикации, разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме, ведение пациентов на различных этапах программного лечения

Т.Л. Ушакова, В.Г. Поляков: рецензия дизайна статьи, ведение пациентов на различных этапах программного лечения, оценка катанестических данных пациентов

Е.Е. Зеленова: рецензия дизайна статьи, акцентируя внимание на генетических характеристиках групп пациентов и опухолевого материала

О.В. Горовцова, О.В. Югай, Т.Л. Ушакова: проведение комплексного офтальмологического осмотра, выполнение оперативного этапа и локальных методов лечения, предоставление катанестических данных пациентов

М.В. Рыжова, А.М. Строганова, Е.А. Алексеева, В.В. Мусатова: проведение гистологического, иммуногистохимического и комплексного молекулярно-биологического исследований, предоставление катанестических данных пациентов

С.К. Горельшев, Ш.У. Кадиров: выполнение оперативного этапа лечения, предоставление катанестических данных пациентов

М.В. Григорьева, А.И. Шершакова: ведение пациентов после оперативного этапа лечения с определением последующей маршрутизации, предоставление катанестических данных пациентов

Е.В. Михайлова, А.Л. Кашанина: оценка визуализационных методов исследования

В.А. Григоренко: проведение этапа лучевой терапии, предоставление катанестических данных пациентов

## A modern view of the phenomenon of trilateral retinoblastoma from the positions of ophthalmic oncology and neurooncology. Part I. Literature review

**A.S. Levashov<sup>1,2</sup>, Yu.A. Serov<sup>1</sup>, T.L. Ushakova<sup>1,3</sup>, E.E. Zelenova<sup>1</sup>, O.V. Gorovtsova<sup>1</sup>, O.V. Yugay<sup>1</sup>, V.G. Polyakov<sup>1,3</sup>, M.V. Ryzhova<sup>2</sup>, A.M. Stroganova<sup>1</sup>, E.A. Alekseeva<sup>4</sup>, V.V. Musatova<sup>4</sup>, S.K. Gorelyshev<sup>2</sup>, Sh.U. Kadyrov<sup>2</sup>, M.V. Grigoryeva<sup>2</sup>, A.I. Shershakova<sup>2</sup>, E.V. Mikhailova<sup>1</sup>, A.L. Kashanina<sup>1</sup>, V.A. Grigorenko<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <sup>2</sup>N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4<sup>th</sup> Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia; <sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <sup>4</sup>N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Ministry of Health of Russia; 1 Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

*Trilateral retinoblastoma (TRb) phenomenon is a combination of bilateral retinoblastoma (Rb) (in most cases) and molecular group A pineoblastoma (Pb).*

*The study of this phenomenon has been going on for more than 30 years, is interdisciplinary in nature and includes two conceptual points of view from the positions of ophthalmic oncology and neurooncology.*

*The frequency of this phenomenon detection varies from 0.75 to 2 % in the entire research group and from 2.1 to 3.5 % in the structure of bilateral forms. Intraocular lesions were presented by a bilateral variant in 91.5 % of clinical cases. Intracranial tumor in the pineal gland projection was detected in 73.3 % of cases, suprasellar localization – in 20 %. The ratio of synchronous and metachronous disease variants is heterogeneous and multidirectional and varies from 1,3:1 (according to large retrospective and prospective studies of Y. Zhang, X. Fang, T. Gui, S. Qureshi et al.) to 1:2, 1–1:4 (according to meta-analysis of M.C. DeJong, R. Yamanaka et al.). All TRb cases were detected before the age of 60 months; the synchronous variant was detected before the age of 36 months in most clinical cases.*

*Morphological and molecular biological study of the tumor substrate in children with TRb is currently disjointed in relation to the intraocular and intracranial segments of this phenomenon, Rb and Pb respectively.*

*The most significant characteristics presented by determination of the germline RB1 gene mutation in blood samples, assessment of RB1, TFF1 proteins expression, a variant of the mutational event in the RB1 gene, the presence of N-MYC gene amplification, 1q gain, 16q loss in the tumor substrate of intraocular and/or pineal/suprasellar localization.*

*In the treatment of children with the TRb phenomenon, both complex protocols and individual therapy programs are used. The optimal therapeutic strategy is unknown.*

**Key words:** children, trilateral retinoblastoma, epidemiology, clinical data, molecular biology, diagnosis

**For citation:** Levashov A.S., Serov Yu.A., Ushakova T.L., Zelenova E.E., Gorovtsova O.V., Yugay O.V., Polyakov V.G., Ryzhova M.V., Stroganova A.M., Alekseeva E.A., Musatova V.V., Gorelyshev S.K., Kadyrov Sh.U., Grigoryeva M.V., Shershakova A.I., Mikhailova E.V., Kashanina A.L., Grigorenko V.A. A modern view of the phenomenon of trilateral retinoblastoma from the positions of ophthalmic oncology and neurooncology. Part I. Literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(3):46–59.

**Information about the authors**

*A.S. Levashov: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Children's 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, Senior Researcher of the 1<sup>st</sup> Children Neurosurgical Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: andreyslevashov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5081-3964>, SPIN-code: 5036-5214*

*Yu.A. Serov: Ophthalmologist of the Children's 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, e-mail: serov010@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0634-3314>, SPIN-code: 4898-4680*

*T.L. Ushakova: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Children's 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, 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/0000-0002-9619-2136>, SPIN-code: 2065-8779*

*E.E. Zelenova: Geneticist Polyclinic Department 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: zelenovayeye@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2197-8863>, SPIN-code: 6823-6353*

*O.V. Gorovtsova: Ophthalmologist of the Children's 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, e-mail: o25091977@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5402-062X>, SPIN-code: 1606-1039*

*O.V. Yugay: Ophthalmologist Polyclinic Department 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: yuga.1983@mail.ru; SPIN-code: 1038-6756*

*V.G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Director and Head of the of the Children's 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, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-code: 8606-3120*

*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: mrzhova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>, SPIN-code: 2388-5809*

*A.M. Stroganova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics, Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors, Consultative and Diagnostic Center at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: stroganova\_am@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>, SPIN-code: 5295-3338*

*E.A. Alekseeva: Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher Laboratory of Epigenetics, Laboratory Geneticist Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics-2 at Research Centre for Medical Genetics named after Academician N.P. Bochkov, e-mail: ekater.alekseeva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6337-7719>, SPIN-code: 2720-7798*

*V.V. Musatova: Cand. of Sci. (Biol.), Laboratory Geneticist, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics-2 at Research Centre for Medical Genetics named after Academician N.P. Bochkov, e-mail: shkarupo@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4313-2877>, SPIN-code: 4777-1455*

*S.K. Gorelyshev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the 1<sup>st</sup> Children Neurosurgical Department at 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*

*Sh.U. Kadyrov: Dr. of Sci. (Med.), Neurosurgeon of the 1<sup>st</sup> Children Neurosurgical Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: skadirov@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5879-1333>*

*M.V. Grigoryeva: Pediatric Oncologist of the 1<sup>st</sup> Children Neurosurgical Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: mmmarinavladi@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8484-9284>*

*A.I. Shershakova: Pediatric Oncologist of the 1<sup>st</sup> Children Neurosurgical Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexandrafabrisenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0528-3228>*

*E.V. Mikhailova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Radiology Department of Consultative and Diagnostic Center 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.L. Kashanina: Radiologist of the Pediatric Radiology Department of Consultative and Diagnostic Center at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: a.kashanina@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0004-4870-4012>*

*V.A. Grigorenko: Radiotherapist, Head of the Radiotherapy Department 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: oncogrigorenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2391-4142>*

**Authors' contribution**

*A.S. Levashov, Yu.A. Serov: choosing a scientific topic for publication, article design development, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of article, composing a resume, management of patients at various steps of program treatment*

*T.L. Ushakova, V.G. Polyakov: article design assessment, management of patients at various steps of program treatment, assessment of patient follow-up data*

*E.E. Zelenova: article design assessment, focusing on the genetic characteristics of patient groups and tumor samples*

*O.V. Gorovtsova, O.V. Yugay, T.L. Ushakova: conducting a comprehensive ophthalmological examination, implementation of the surgical stage of treatment and local treatment methods, providing follow-up data of patients*

*M.V. Ryzhova, A.M. Stroganova, E.A. Alekseeva, V.V. Musatova: histology, immunohistochemistry and complex molecular-biological examination, providing follow-up data of patients*

*S.K. Gorelyshev, Sh.U. Kadyrov: implementation of the surgical stage of treatment, providing follow-up data of patients*

*M.V. Grigoryeva, A.I. Shershakova: monitoring of patients in the postoperative period and further routing, providing follow-up data of patients*

*E.V. Mikhailova, A.L. Kashanina: evaluation of imaging data, providing follow-up data of patients*

*V.A. Grigorenko: conducting a stage of radiation therapy, providing follow-up data of patients*

**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.

Феномен трилатеральной ретинобластомы (ТРБ), представляющий собой сочетание двусторонней (билатеральной) ретинобластомы (РБ) и пинеобластомы (ПБ), впервые описан J.L. Vader et al. в 1980 г. При этом было установлено, что интракраниальный сегмент опухолевого поражения располагался в проекции шишковидной железы в 9 из 10 случаев, а также отмечена возможность как синхронного, так и метахронного варианта течения заболевания, с преобладанием последнего – в 9 из 10 наблюдений [1].

Изучение феномена ТРБ продолжается более 30 лет, носит междисциплинарный характер и включает 2 концептуальные точки зрения с позиций офтальмоонкологии и нейроонкологии. При этом наиболее значимые открытия в понимании представлений о многогранности заболевания были опубликованы в последний 5-летний период [2–8].

Анализируя эпидемиологию данного феномена, важно акцентировать внимание на показателях первичной заболеваемости детей с РБ и ПБ, а далее рассмотреть роль ТРБ в структуре указанных нозологических форм.

Наибольший интерес представляют исследования D.A. Siegel и K. Greppin et al. с 17-летним и 18-летним периодами набора пациентов. При этом показатель первичной заболеваемости в возрастной группе до 5 лет у детей с РБ составил 1,27 на 100 000, с ПБ – 0,049 на 100 000, с последующим прогрессивным снижением в обеих группах, но более выраженным в 1-й группе (табл. 1) [9, 10].

**Таблица 1.** Показатели первичной заболеваемости у детей с РБ и ПБ в зависимости от возраста

**Table 1.** Primary morbidity rates in children with Rb and Pb depending on age

Возрастная группа Age group	Нозологическая группа Nosological group	
	группа 1 – пациенты с РБ [9] group 1 – patients with Rb [9]	группа 2 – пациенты с ПБ [10] group 2 – patients with Pb [10]
До 1 года Under 1 year	2,98	Нет данных No data
0–4 года/years	1,27	0,049
5–9 лет/years	0,04	0,037
10–14 лет/years	0,01	
15–19 лет/years	0,0	0,028
Период набора данных Data collection period	2003–2019 годы/ years	2000–2017 годы/ years
Всего пациентов в исследовании Total number of patients in the study	4424	1133

Детальный анализ эпидемиологических особенностей заболевания, клинической характеристики групп пациентов с ТРБ проведен в рамках 3 крупных

исследований – Y. Zhang, X. Fang, T. Gui, S. Qureshi et al. (табл. 2). Полученные результаты наглядно продемонстрировали низкую частоту выявления данного феномена, которая варьировала от 0,75 до 2 % во всей исследовательской группе и от 2,1 до 3,5 % – в структуре билатеральных форм. Кроме того, важно отметить, что внутриглазное поражение в 32 (91,5 %) из 35 клинических наблюдений было представлено билатеральным вариантом. Интракраниальное расположение опухолевого очага (ПБ) в проекции пинеальной зоны выявлено в 22 (73,3 %) из 30 случаев, супраселлярной локализации – в 6 (20 %) из 30. И только у 2 пациентов отмечен комбинированный характер поражения (квадрилатеральный вариант течения заболевания). Наличие лептоменингеальной и/или цереброспинальной диссеминации выявлено в 6 (21,5 %) из 28 случаев. Также важно отметить наличие семейной формы заболевания только у 2 (6,2 %) из 32 пациентов [11–14].

При анализе гендерного распределения пациентов с феноменом ТРБ установлено соотношение мальчиков и девочек 1:1,05. Акцентируя внимание на возрасте, хотелось бы подчеркнуть, что на момент верификации РБ 32,4 % детей были распределены в группу до 6 месяцев, 45,9 % – в группу до 1 года; при выявлении ПБ 10,8 % пациентов – до 6 месяцев, 21,6 % – до 1 года. Максимальный возраст при верификации ТРБ составил 59 месяцев. Период наблюдения за пациентами до подтверждения ПБ при метахронном течении заболевания варьировал от 5,5 до 27 месяцев (см. табл. 2 и 3).

Соотношение пациентов с синхронным и метахронным вариантами составило 1,3:1. (см. табл. 2, 3). В исследованиях Y. Zhang, X. Fang, T. Gui было показано наличие синхронного варианта течения заболевания в 4 (23,5 %) из 17 случаев в возрастной группе до 6 месяцев и в 8 (47 %) из 17 в группе до 1 года. Пациентов с синхронным вариантом течения заболевания в группе старше 3 лет выявлено не было. Также в работах Y. Zhang, X. Fang, T. Gui, S. Qureshi отмечено, что метахронный вариант течения заболевания установлен в 13 (86,7 %) из 15 клинических наблюдений в группе от 1 до 3 лет и только у 2 пациентов в возрасте старше 3 лет [11–14].

При проведении метааналитической работы M.C. DeJong et al. были показаны иные данные, при которых соотношение пациентов с синхронным и метахронным вариантами составило 1:4 (27 с синхронным, 109 с метахронным). При этом 5 (18,5 %) из 27 детей в возрастной группе до 6 месяцев и 12 (44,4 %) из 27 в группе до 1 года были с синхронным вариантом, что сопоставимо в процентном соотношении с результатами выше указанных исследований. В свою очередь, число детей с метахронным вариан-

Таблица 2. Эпидемиологическая и клиническая характеристика групп пациентов с ТРБ

Table 2. Epidemiological and clinical characteristics of patients groups with TRb

Исследование <i>Trial</i>	Capital Medical University, Beijing, China (%) [11, 12]	Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (%) [13]	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, USA (%) [14]
Период проведения <i>Research period</i>	2011–2020 гг.	2012–2019 гг.	2006–2016 гг.
Общее число пациентов <i>Total number of patients</i>	2141	1392	349
Монолатеральный вариант <i>Unilateral variant</i>	1531 (71,5)	Нет данных <i>No data</i>	177 (50,7)
Билатеральный вариант <i>Bilateral variant</i>	609 (28,5)		172 (49,3)
Семейная форма заболевания <i>Family history</i>	34 (1,6)	Нет данных <i>No data</i>	48 (13,7)
Трилатеральный вариант <i>Trilateral variant</i>	16/2141 (0,75)	14/1392 (1,0)	7/349 (2,0)
синхронный <i>synchronous</i>	6 (37,6)	11 (78,5)	3 (42,8)
метахронный <i>metachronous</i>	8 (50,0)	3 (21,5)	4 (57,2)
нет данных <i>no data</i>	2 (12,4)	0	0
ТРБ в структуре билатерального варианта, % <i>TRb percent in the structure of bilateral variant, %</i>	Не менее 2,1 <i>Not less than 2,1</i>	3,5	3,5
Семейная форма заболевания при ТРБ <i>Family history in TRb</i>			
есть <i>yes</i>	1 (6,2)	0	1 (14,4)
нет <i>no</i>	13 (83,4)	14 (100)	3 (42,8)
нет данных <i>no data</i>	2 (12,4)	0	3 (42,8)
Внутриглазное поражение при ТРБ <i>Intraocular lesions in TRb</i>			
билатеральное <i>bilateral</i>	13 (81,4)	13 (92,9)	6 (85,6)
монолатеральное <i>unilateral</i>	1 (6,2)	1 (7,1)	1 (14,4)
нет данных <i>no data</i>	2 (12,4)	0	0
Локализация ТРБ в структурах центральной нервной системы <i>Localization of TRb in CNS</i>			
пинеальная <i>pineal</i>	11 (69,0)	7 (50,0)	4 (57,2)
супраселлярная <i>suprasellar</i>	1 (6,2)	5 (35,8)	0
комбинированный вариант <i>combined variant</i>	0	2 (14,2)	0
нет данных <i>no data</i>	4 (24,8)	0	3 (42,8)
Лептоменингеальная и/или цереброспинальная диссеминация <i>Leptomeningeal and/or cerebrospinal dissemination</i>			
есть <i>yes</i>	4 (24,8)	2 (14,3)	Нет данных <i>No data</i>
нет <i>no</i>	10 (62,8)	12 (85,7)	
нет данных <i>no data</i>	2 (12,4)	0	

**Таблица 3.** Гендерное распределение и возрастные группы пациентов с ТРБ

**Table 3.** Gender distribution and age groups of patients with TRb

Исследование <i>Trial</i>	Capital Medical University, Beijing, China (%) [11, 12]	Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (%) [13]	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, USA (%) [14]
Гендерное распределение <i>Gender distribution</i>			
мальчики <i>male</i>	6 (37,6)	8 (57,2)	3 (42,8)
девочки <i>female</i>	8 (50,0)	6 (42,8)	4 (57,2)
нет данных <i>no data</i>	2 (12,4)	0	0
Возраст манифестации РБ при ТРБ <i>Age of Rb manifestation in TRb</i>			
до 6 месяцев <i>under 6 months</i>	5 (31,4)	4 (28,6)	3 (42,8)
6 месяцев–1 год <i>6 months–1 year</i>	1 (6,2)	4 (28,6)	0
1 год–18 месяцев <i>1 year–18 months</i>	3 (18,6)	3 (21,4)	1 (14,4)
1–3 года <i>1–3 years</i>	8 (50,0)	6 (42,8)	1 (14,4)
старше 3 лет <i>over 3 years old</i>	0	0	0
нет данных <i>no data</i>	2 (12,4)	0	3 (42,8)
Возраст манифестации ПБ при ТРБ <i>Age of Pb manifestation in TRb</i>			
до 6 месяцев <i>under 6 months</i>	0	4 (28,6)	0
6 месяцев–1 год <i>6 months–1 year</i>	1 (6,2)	3 (21,45)	0
1 год–18 месяцев <i>1 year–18 months</i>	5 (31,0)	2 (14,3)	0
1–3 года <i>1–3 years</i>	12 (75,2)	6 (42,8)	4 (57,2)
старше 3 лет <i>over 3 years old</i>	1 (6,2)	1 (7,15)	0
нет данных <i>no data</i>	2 (12,4)	0	3 (42,8)
Синхронный вариант заболевания <i>Synchronous variant of disease</i>	6	11	
Возраст при манифестации ТРБ <i>Age of TRb manifestation</i>			
до 6 месяцев <i>under 6 months</i>	0	4 (36,3)	Нет данных <i>No data</i>
6 месяцев–1 год <i>6 months–1 year</i>	1 (16,7)	3 (27,4) 2 (18,15)	
1 год–18 месяцев <i>1 year–18 months</i>	2 (33,4)		
1–3 года <i>1–3 years</i>	5 (83,3)	4 (36,3)	
старше 3 лет <i>over 3 years old</i>	0	0	
Метахронный вариант заболевания <i>Metachronous variant of disease</i>	8	3	4
Возраст при манифестации ТРБ <i>Age of TRb manifestation</i>			
до 6 месяцев <i>under 6 months</i>	0	0	0
6 месяцев–1 год <i>6 months–1 year</i>	0	0	0
1 год–18 месяцев <i>1 year–18 months</i>	3 (37,5)	0	0
1–3 года <i>1–3 years</i>	7 (87,5)	2 (66,7)	4 (100)
старше 3 лет <i>over 3 years old</i>	1 (12,5)	1 (33,3)	0
Период до выявления ПБ при метахронном течении заболевания, мес <i>Time before detection of Pb in the metachronous disease variant, months</i>	5,5–24	10–26	13–27

том в группе до 6 месяцев составило 65 (59,6 %) из 109, в группе до 1 года – 95 (87,1 %) из 109. Получена значительная разница в выявлении метакронных форм заболевания как в общем числе, так и в возрастных группах [3, 11–14].

Уникальные сведения были представлены в мета-аналитической работе R. Yamanaka et al., в которой соотношение пациентов с синхронным и метакронным вариантами составило 1:2,1 (61 с синхронным, 129 с метакронным). Описаны 6 клинических наблюдений с метакронным течением заболевания и первичной манифестацией ПБ, а не РБ [8].

Количество исследований по изучению феномена ТРБ в структуре заболеваемости детей ПБ крайне ограничено. В исследованиях А.Р.У. Liu, В.К. Li et al. установлено наличие ТРБ в 6 (3,5 %) из 168 клинических наблюдений у детей с различными вариантами ПБ и в 6 (24 %) из 25 случаев ПБ группы А (ПБ – Rb1 молекулярного подтипа). При этом медиана возраста у пациентов с ПБ группы А составила 25 мес (минимальный возраст – 1 месяц, максимальный – 46,8 месяца) [4, 5, 15].

В контексте 2 точек зрения с позиций офтальмоонкологии и нейроонкологии в диагностике феномена ТРБ в настоящее время применяются 2 классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [16, 17]. При этом в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей глаза и орбиты 5-го пересмотра (2023 г.) РБ рассматривается в подгруппе «предзлокачественные и злокачественные опухоли сетчатки» группы «опухоли нейросенсорного сегмента сетчатки» [16].

В соответствии с классификацией ВОЗ опухолей центральной нервной системы (ЦНС) 5-го пересмотра (2021 г.) ПБ входит в группу «опухоли пинеальной области». Также важно отметить, что в рамках данной классификации в 14 разделе «генетические синдромы с предрасположенностью к развитию опухолей ЦНС» впервые было акцентировано внимание на семейной форме заболевания у пациентов с РБ [17, 18].

Особый интерес представляет изучение морфологических и молекулярно-биологических характеристик опухолевого субстрата у детей с ТРБ. Результаты исследований, существующих в настоящее время, носят разобщенный характер в отношении внутриглазного и интракраниального сегментов данного феномена, РБ и ПБ соответственно.

Так, в работе J. Liu et al. (“Institut Curie”, “Sorbonne Universités”, “Institut Pasteur”, “Université de Paris”, Paris, France; “Hospital Sant Joan de Déu”, “Institut de Recerca Sant Joan de Déu”, Barcelona, Spain; “Hospital J.P. Garrahan”, Buenos Aires, Argentina) представлены данные по оценке взаимосвязи клинико-генетических характеристик групп пациентов и молекулярно-биологических особенностей опухоли у детей с РБ после этапа энуклеации. При проведении молекулярно-биологических исследований применялись следующие диагностические методики: иммуно-

гистохимическое исследование, полноэкзомное секвенирование (whole exome sequencing), анализ однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism arrays), исследование профиля метилирования ДНК с использованием технологии Illumina Infinium Human Methylation 450 BeadChip. Установлено наличие 2 молекулярных подтипов опухоли. Первый подтип опухоли выявлен у 38 (40 %) из 96 пациентов (клиническая группа 1), 2-й подтип – у 58 (60 %) из 96 пациентов (клиническая группа 2). Соотношение мальчиков и девочек в 1-й клинической группе составило 21:17, во 2-й – 27:31 ( $p = 0,403$ ). Наличие 1-го подтипа опухоли было установлено у 33 пациентов в возрастной группе до 18 месяцев, у 4 – в возрасте от 18 до 36 месяцев и у 1 – старше 36 месяцев; наличие 2-го подтипа опухоли выявлено у 12 пациентов в возрастной группе до 18 месяцев, у 38 – в возрасте от 18 до 36 месяцев и у 8 – старше 36 месяцев ( $p = 0,02 \times 10^{-7}$ ). В 1-й клинической группе билатеральный вариант течения заболевания верифицирован в 12 (31,5 %) из 38 случаев, во 2-й – только в 4 (6,8 %) из 58 ( $p = 0,0015$ ). Оценка характера распространения опухолевого поражения (эндофитного, экзофитного, смешанного) проведена у 81 (84,3 %) пациента. При этом в 1-й клинической группе эндофитный характер роста опухоли выявлен у 7 (18,5 %) больных, экзофитный – у 19 (50 %), смешанный – у 6 (15,8 %); во 2-й клинической группе эндофитный характер роста опухоли наблюдался у 31 (53,4 %), экзофитный – у 11 (18,9 %), смешанный – у 7 (12 %) пациентов ( $p = 0,0073$ ). Достоверных различий в частоте инвазии опухолью зрительного нерва, хориоидеи и склеры в клинических группах не выявлено ( $p = 0,746$  и  $p = 0,646$  соответственно) [6].

Определение наличия или отсутствия герминальной мутации (герминального патогенного варианта нуклеотидной последовательности) в гене *RBI* выполнено в 81 (84,3 %) случае. В 1-й клинической группе наличие герминальной мутации установлено в 14 (36,8 %) наблюдениях, отсутствие – в 17 (44,7 %); во 2-й клинической группе – в 6 (10,3 %) и 44 (75,8 %) соответственно. У всех пациентов с билатеральным вариантом течения заболевания, которым проведено данное генетическое исследование (13 из 16), установлено наличие герминальной мутации в гене *RBI*. При этом 13 из 16 случаев билатерального опухолевого поражения были выявлены в возрастной группе до 18 месяцев.

В рамках данной работы представлены результаты исследования профиля первого и второго мутационного события в гене *RBI* в опухолевом субстрате. Доминирующим вариантом первого мутационного события и при первом молекулярном подтипе опухоли, и при втором была нонсенс-мутация. В свою очередь, наиболее распространенным вторым мутационным событием является потеря гетерозиготности без изменения числа копий (табл. 4) [6].

Таблица 4. Профиль первого и второго мутационного события в гене *RB1* в опухолевом субстрате [6]

Table 4. Profile of the first and second mutational events (Hit 1 and Hit 2) of the *RB1* gene in the tumor substrate [6]

Тип мутации Mutation type	Первый молекулярный подтип опухоли The first molecular tumor subtype		Второй молекулярный подтип опухоли The second molecular tumor subtype	
	первое мутационное событие Hit 1	второе мутационное событие Hit 2	первое мутационное событие Hit 1	второе мутационное событие Hit 2
Нонсенс-мутация Nonsense mutation	15/34	4/29	22/47	2/43
Миссенс-мутация Missense mutation	0/34	0/29	1/47	0
Мутация со сдвигом рамки считывания Frameshift mutation	6/34	2/29	9/47	2/43
Протяженные делеции Large deletion	6/34	5/29	6/47	10/43
Мутация сайта сплайсинга Splice site mutation	3/34	1/29	8/47	3/43
Метилирование промотера Promoter methylation	1/34	1/29	1/47	2/43
Потеря гетерозиготности без изменения числа копий Copy-neutral loss of heterozygosity	0	16/29	0	24/43

В случаях наследственных форм (с герминальным характером поражения) преобладающими вариантами первого мутационного события были нонсенс-мутация (в 8 из 20 опухолевых образцов) и мутация со сдвигом рамки считывания (в 6 из 20 опухолевых образцов), второго мутационного события – потеря гетерозиготности без изменения числа копий (в 11 из 20 опухолевых образцов), независимо от молекулярного подтипа опухоли.

В случаях с билатеральным течением заболевания первое мутационное событие было представлено нонсенс-мутацией в 6 из 16 опухолевых образцов, мутацией сайта сплайсинга – в 4 из 16, мутацией со сдвигом рамки считывания – в 3 из 16, второе мутационное событие сопровождалось потерей гетерозиготности без изменения числа копий в 10 из 16 опухолевых образцов [6].

Среди других генетических изменений наибольший интерес вызывают наличие в опухолевых клетках амплификации гена *N-MYC*, увеличение количества копий 1q (1q gain), потеря 16q (16 q loss) и наличие мутаций в гене *BCOR*.

Наличие амплификации гена *N-MYC* было выявлено только при втором молекулярном подтипе в 10 (17,2 %) из 58 опухолевых образцов, увеличение количества копий 1q и потеря 16q – в 3 (7,9 %) из 38 и в 4 (10,5 %) из 38 при первом молекулярном подтипе, в 43 (74,1 %) из 58 и 37 (63,7 %) из 58 при втором молекулярном подтипе. Наличие мутаций в гене *BCOR* установлено в 9 (16,3 %) из 55 опухолевых образцов (мутация со сдвигом рамки считывания в 8 случаях, нонсенс-мутация в 1). Важно отметить взаимоисключающий характер генетических изменений между амплификацией гена *N-MYC* и увеличением количества копий 1q и потерей 16q. Данный факт установлен в 9 из 10 опухолевых образцов.

В контексте данной работы особый интерес представляют 2 клинических наблюдения. Оба пациента в возрасте до 18 месяцев с билатеральным вариантом

течения заболевания, смешанным характером опухолевого роста, наличием герминальной мутации в гене *RB1* (мутации со сдвигом рамки считывания в первом случае, мутации сайта сплайсинга – во втором). При этом молекулярно-биологические особенности опухоли включают в себя не только мутационное событие в гене *RB1*, но и наличие амплификации гена *N-MYC* при параллельном отсутствии увеличения количества копий 1q и потери 16q [6].

Кроме всего вышесказанного, в работе J. Liu et al. отражена возможность определения молекулярного подтипа опухоли за счет оценки экспрессии белка TFF1 (фактора трилистника 1) в опухолевых клетках с помощью иммуногистохимического метода диагностики. В опухолевых образцах первого подтипа установлен низкий уровень или отсутствие экспрессии белка TFF1 (quick score (QS) ≤ 50), в опухолевых образцах второго подтипа был выявлен высокий уровень экспрессии (QS > 50). Анализ проведен в 18 опухолевых образцах первого подтипа и в 37 образцах второго подтипа. Дополнительно было выполнено исследование 112 опухолевых образцов с морфологическими критериями группы высокого риска – инвазии опухоли зрительного нерва, хориоидеи и склеры. При этом во всех 18 случаях с наличием метастатического поражения после этапа энуклеации (в 9 из них с метастазированием в структурах ЦНС) установлен высокий уровень экспрессии TFF1 (QS > 50) в сравнении с контрольной группой без метастатического поражения ( $p = 0,00033$ ) [6].

Далее работа по изучению диагностического значения экспрессии белка TFF1 в опухолевых клетках была расширена за счет включения новых центров (National Institute of Cancer, Rio de Janeiro, Brazil; “Hospital del Niño Manuel A. Villarreal”, Cochabamba, Bolivia; Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA; “Hospital Pereyra Rossell”, Montevideo, Uruguay). В анализ было включено 242 опухолевых образца (96 – первого подтипа, 136 – второго подтипа).

Отмечено преобладание случаев с морфологическими критериями группы высокого риска при втором подтипе опухоли (53 (55,2 %) при первом и 103 (75,8 %) при втором подтипах;  $p = 0,001$ ). Частота выявления рецидива заболевания после этапа энуклеации также была выше при втором подтипе опухоли (3 (3,1 %) при первом подтипе, 21 (15,4 %) – при втором;  $p = 0,002$ ) [19].

В исследовательской работе D.A. Odemis et al. (Istanbul University, Turkey) проведен детальный анализ клинической характеристики групп пациентов с РБ в зависимости от наличия или отсутствия герминальной мутации в гене *RB1*. Данное исследование выполнено в период с 2013 по 2021 г. Герминальный характер мутационного события оценивался с помощью применения следующих методов: секвенирования по Сэнгеру, секвенирования нового поколения (NGS), мультиплексной лигазозависимой амплификации (MLPA), анализа однонуклеотидных полиморфизмов. При этом наличие герминальной мутации в гене *RB1* установлено в 57 (41,9 %) из 136 клинических наблюдений (табл. 5). В группе с герминальной мутацией в гене *RB1* преобладали пациенты в возрасте до 12 месяцев ( $p = 0,021$ ), с билатеральным характером внутриглазного поражения ( $p = 0,0001$ ), отмечена более высокая частота случаев с зелено-голубой пигментацией глаз ( $p = 0,003$ ) и лейкокорией ( $p = 0,001$ ). Статистически достоверной разницы в частоте выявления страбизма и глаукомы в клинических группах с наличием и отсутствием герминальной мутации в гене *RB1* не установлено ( $p = 0,182$  и  $p = 0,925$  соответственно). В группах с наличием и отсутствием герминальной мутации страбизм был выявлен в 37 (64,9 %) из 57 и 48 (60,7 %) из 79 случаев, глаукома – в 7 (12,3 %) из 57 и в 9 (11,4 %) из 79 случаев соответственно.

В структуре герминальных мутаций преобладали случаи с нонсенс-мутациями (18 (31,6 %) из 57). В 11 наблюдениях были выявлены мутации сайта сплайсинга, в 11 – мутации со сдвигом рамки считывания и в 12 – протяженные делеции и дупликации. Все случаи ТРБ сопровождалась наличием герминальных мутаций (нонсенс-мутации – в одном, мутации сайта сплайсинга – во втором, протяженной делеции или дупликации – в третьем) [20].

Говоря о герминальных мутациях у детей с РБ, необходимо акцентировать внимание на синдроме делеции 13q. Так, в исследовании L.V. Cobbs et al. (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, США) было выявлено 14 клинических случаев в период с 2006 по 2020 г. При этом билатеральный характер течения заболевания установлен у 7 (50 %) пациентов, монолатеральный – у 7 (50 %). Наличие трилатерального варианта не было выявлено ни в одном из представленных случаев при медиане наблюдения за группой 44,4 мес. Гендерное соотношение мальчиков и девочек составило 1,3:1 (8 мальчиков и 6 девочек). Медиана возраста для всей группы пациентов – 14,1 мес (при минимальном возрасте 0,6 месяца, максимальном – 56,4), при билатеральной форме заболевания –

17,2 мес, при монолатеральной – 7,9 мес. Важно отметить, что у 5 из 14 пациентов наличие данного синдрома было установлено до верификации РБ. Другие его клинические проявления были представлены в следующем виде: отставание в развитии – 11 случаев, судорожный синдром – 5, нарушения со стороны органов слуха – 4, снижение мышечного тонуса – 4, дисморфические изменения со стороны лица и черепа – 9, функциональные и анатомические нарушения пищеварительной и сердечно-сосудистой систем – 5 и 6 наблюдений соответственно [21].

Особый интерес представляет исследование A. Sweid et al. (Thomas Jefferson University and Jefferson Hospital for Neuroscience, Philadelphia, the USA; Mayo Clinic, Rochester, the USA; “Tecnologico de Monterrey”, Monterrey, Mexico), в котором отражены клинические и генетические характеристики пациентов с РБ в возрастной группе до 36 месяцев с акцентом на массу тела на момент верификации диагноза менее 10 кг. При этом в данное исследование за период с 2008 по 2016 г. были включены 69 детей с внутриглазной формой заболевания. Медиана возраста при манифестации заболевания составила 10 (9,1–33) мес, гендерное соотношение – 1,1:1 (36 мальчиков, 33 девочки). Билатеральный вариант выявлен в 14 (20,3 %) случаях. Наличие семейной формы заболевания установлено у 4 (5,8 %) пациентов, герминального патогенного варианта гена *RB1* – у 20 (37,7 %) из 53, синдрома делеции 13q – только у 2 (3,8 %) из 53. За весь период наблюдения случаев выявления феномена ТРБ отмечено не было [22].

В дополнение хотелось бы отметить 2 исследовательские работы P. Ketteler et al. и E.A. Alekseeva et al. с более чем 30-летним и 10-летним периодами набора пациентов [23, 24].

В исследовании P. Ketteler et al. были включены 317 детей с наследственной формой РБ. При этом проведен анализ клинических и генетических характеристик групп пациентов в зависимости от билатерального и монолатерального типа внутриглазного поражения. Билатеральный вариант течения заболевания выявлен в 273 (86,1 %) случаях. В данной группе пациентов гендерное соотношение составило 1,07:1 (141 мальчик, 132 девочки), медиана возраста при верификации РБ – 8 (2,4–89) мес. В группе из 44 детей с монолатеральным вариантом течения заболевания гендерное соотношение составило 1,3:1 (25 мальчиков, 19 девочек), медиана возраста при верификации РБ – 15 (0–98,5) мес.

Герминальное мутационное событие в гене *RB1* в гетерозиготной форме выявлено в 290 (91,5 %) случаях (в 261 при билатеральном варианте и в 29 при монолатеральном), соматический мозаицизм – в 27 (8,5%) наблюдениях (в 12 при билатеральном и в 15 при монолатеральном). Наличие семейной формы заболевания установлено у 83 (28,6 %) из 290 пациентов. Для больных с герминальной мутацией в гетерозиготной форме проведена оценка пенетрантности выявленных вариантов. В 218 (75,2 %) из 290 наблюдений

**Таблица 5.** Клиническая характеристика групп пациентов в зависимости от наличия или отсутствия герминальной мутации в гене *RB1* [20]  
**Table 5.** Clinical characteristics of patient groups depending on the presence or absence of a germline mutation in the *RB1* gene [20]

Клиническая характеристика <i>Clinical characteristic</i>	Число пациентов (%) <i>Number of patients (%)</i>	Наличие герминальной мутации в гене <i>RB1</i> <i>Presence of a germline mutation in the RB1 gene</i>		<i>p</i>
		есть (%) <i>yes (%)</i>	нет (%) <i>no (%)</i>	
Возраст <i>Age</i>				
до 12 месяцев <i>under 6 months</i>	70 (51,4)	36 (63,1)	34 (43,0)	0,021
12 месяцев и старше <i>12 months and more</i>	66 (48,6)	21 (36,9)	45 (57)	
Гендерное распределение <i>Gender distribution</i>				
мальчики <i>male</i>	69 (50,7)	29 (50,8)	40 (50,6)	0,843
девочки <i>female</i>	67 (49,3)	28 (49,2)	39 (49,4)	
Внутриглазное поражение <i>Intraocular lesions</i>				
монологатеральное <i>unilateral</i>	84 (61,7)	23 (40,6)	61 (77,2)	0,0001
билатеральное <i>bilateral</i>	47 (34,8)	30 (52,6)	17 (21,5)	
трилатеральное <i>trilateral</i>	3 (2,1)	3 (5,1)	0	
монологатеральная ретинома <i>unilateral retinoma</i>	2 (1,4)	1 (1,7)	1 (1,3)	
Поражение при монологатеральной форме <i>Unilateral lesion</i>				
правый глаз <i>right eye</i>	42 (48,8)	10 (41,7)	32 (51,6)	0,475
левый глаз <i>left eye</i>	44 (51,2)	14 (58,3)	30 (48,4)	
Терапевтические группы <i>Therapeutic groups</i>				
группы А, В, С <i>groups A, B, C</i>	44 (32,3)	17 (29,8)	27 (34,1)	0,778
группы D, E <i>groups D, E</i>	92 (67,7)	40 (70,2)	52 (65,9)	
Цвет глаз <i>Eye color</i>				
черно-коричневый <i>black-brown</i>	115 (84,5)	42 (73,7)	73 (92,4)	0,003
зелено-голубой <i>green-blue</i>	21 (16,5)	15 (26,3)	6 (7,6)	
Лейкокория <i>Leukocoria</i>				
есть <i>yes</i>	91 (66,9)	29 (50,8)	62 (78,5)	0,001
нет <i>no</i>	45 (33,1)	28 (49,2)	17 (21,5)	

(206 пациентов с билатеральной и 12 с монологатеральной РБ) выявлены варианты с полной пенетрантностью (отсутствие клинически здоровых носителей мутации в гене *RB1* в семье). В 72 (24,8 %) из 290 случаев (в 55 при билатеральном, в 17 при монологатеральном поражении) выявлены варианты с неполной пенетрантностью (по крайней мере у одного члена семьи с гетерозиготной мутацией в гене *RB1* РБ не наблюдалась). Данных о выявлении случаев с феноменом ТРБ в рамках публикации не представлено [23].

В свою очередь, в работе Е.А. Alekseeva et al. проведен детальный анализ клинических и генетических характеристик групп пациентов с акцентом на семейную форму заболевания. В исследование включены 332 пациента с РБ, из которых 106 (31,9 %) были с билатеральным вариантом.

Семейная форма заболевания выявлена в 16 (4,8 %) из 332 клинических наблюдений, включая 4 семьи с неполной пенетрантностью и/или вариабельной экспрессивностью патогенных вариантов гена *RB1*. В структуре заболеваемости семейной формой билатеральный вариант установлен у 14 (87,5 %) из 16 пациентов. Герминальное мутационное событие было представлено нонсенс-мутацией в 5 случаях, мутацией со сдвигом рамки считывания – в 5, мутацией сайта сплайсинга – в 4, наличием протяженной делеции – в 2. Пациентов с феноменом ТРБ в данной когорте не отмечено [24].

Таким образом, в настоящее время накоплен достаточно большой опыт международных исследовательских групп, который раскрывает уникальные данные о клинической и молекулярно-генетической

характеристиках пациентов с РБ, а также о ключевых молекулярно-биологических характеристиках опухолевых образцов. И только сейчас начинает открываться более глубокое понимание феномена ТРБ.

В свою очередь, ПБ группы А является интракраниальной частью опухолевого поражения при наличии у пациента данного феномена [25, 26].

По данным морфологического исследования ПБ группы А имеют вид, подобный РБ, и представляют собой мелкоклеточную опухолевую ткань, с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, с выраженными гиперхромными ядрами различной формы, высокой клеточной плотностью, пролиферацией эндотелия сосудов. Как и при РБ, наблюдаются структуры с розетками Флекснера–Винтерштайнера или Гомера–Райта. При иммуногистохимическом исследовании определяются диффузная экспрессия синаптофизина (SIN), резидуальная экспрессия глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP), тотальная ядерная экспрессия INI1/SMARCB1 (белка SWI/SWF матрикс-ассоциированного актин-зависимого регулятора хроматина, подсемейства В, первого типа), отсутствие экспрессии LIN28 (PHK-связывающего белка, содержащего «домен холодного шока» в N-концевой части и два мотива «цинковых пальцев» ССНС-ретровирусного типа в С-концевом участке), отсутствие экспрессии RB1 (при положительном внутреннем контроле в эндотелии сосудов), высокий уровень экспрессии Ki-67 [25, 26]. Роль экспрессии белка TFF1 в диагностике ПБ группы А в структуре феномена ТРБ требует дополнительного изучения.

В международном мультицентровом исследовании A.P.Y. Liu et al. (St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, USA; The Hospital for Sick Children, RBTC, University of Toronto, Canada; Hopp Children's Cancer Center Heidelberg, KiTZ, Heidelberg, Germany; German Cancer Research Center, DKFZ, Heidelberg, Germany; Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA; Université Claude Bernard, Lyon, France; The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China; University of Melbourne, Melbourne, Australia; University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany) проведен детальный анализ молекулярно-биологических характеристик опухоли при различных вариантах ПБ с учетом пола, возраста пациентов, распространенности поражения, а также с акцентом на первичный морфологический диагноз.

Наличие ПБ группы А (ПБ – RB1 молекулярного подтипа) установлено в 25 (14,9 %) из 168 случаев. Распределение по клиническим группам представлено следующим образом: 3 пациента из SJCRH, 7 из RBTC/HSC, 15 из DKFZ. Соотношение мальчиков и девочек 1,1:1 (13 и 12 соответственно). В возрастной группе до 36 мес было 17 пациентов, до 48 мес – 22. В 3 случаях возрастная группа не указана. Наличие метастатического поражения выявлено в 11 (68,7 %) из 16 клинических наблюдений. Инициальный морфологический диагноз был представлен ПБ у 12 пациен-

тов, примитивной нейроэктодермальной опухолью – у 7 и только в 6 случаях – феноменом ТРБ.

Комплексное молекулярно-биологическое исследование проведено с помощью следующих методов: исследования профиля метилирования ДНК с применением технологии Illumina Infinium Human Methylation 450K/EPIC Bead Chips, полногеномного секвенирования (whole genome sequencing), полноэкзомного секвенирования (whole exome sequencing), анализа однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism arrays). Оценка наличия или отсутствия увеличения количества копий 1q, увеличения количества копий 6p, потери 16q выполнена в опухолевых образцах 24 пациентов, поиск мутационного события в гене *RB1* в опухолевом субстрате 17 больных. Результаты исследования по наличию или отсутствию амплификации гена *N-MYC* в опухоли в рамках данной публикации не представлены.

При этом увеличение количества копий 1q установлено в 15 (62,5 %) из 24 образцов опухоли, увеличение количества копий 6p – в 10 (41,7 %) из 24, потеря 16q – в 18 (75 %) из 24. В возрастной группе до 36 мес увеличение количества копий 1q отмечено в 10 (62,5 %) из 16 образцов опухоли, увеличение количества копий 6p – в 5 (31,2 %) из 16, потеря 16q – в 11 (68,7 %) из 16. Мутации в гене *RB1* были выявлены в 14 (82,3 %) из 17 представленных случаев. Мутации со сдвигом рамки считывания, приводящие к преждевременному образованию стоп-кодона (frameshifting and truncating variants, FTVs), установлены в 9 (64,3 %) из 14 опухолевых образцах, фокальные делеции – в 5 (35,7 %) из 14. Герминальный статус мутации в гене *RB1* в данном исследовании не оценивался [5].

Суммируя полученные результаты, можно говорить о том, что истинная частота выявления феномена ТРБ в группе пациентов с ПБ группы А неизвестна. Обращает на себя внимание сходство между РБ и ПБ группы А в морфологическом, иммуногистохимическом и молекулярно-биологическом «портрете» заболевания.

Таким образом, с учетом данных представленных выше клинико-эпидемиологических и молекулярно-биологических исследований в алгоритме диагностики феномена ТРБ должны учитываться следующие критерии:

- 1) возраст пациента при манифестации заболевания (с акцентом на синхронный и метахронный варианты течения заболевания);
- 2) особенности внутриглазной, интраорбитальной, интракраниальной распространенности опухолевого поражения;
- 3) оценка наличия или отсутствия герминального мутационного события в гене *RB1* с применением методов NGS и MLPA;
- 4) комплексное молекулярно-биологическое исследование опухолевого материала в случае энуклеации (для определения увеличения количества копий 1q, потери 16q, амплификации гена *N-MYC* методом флуоресцентной гибридизации *in situ*, экспрессии

белков RB1 и TFF1 иммуногистохимическим методом);

5) комплексное молекулярно-биологическое исследование опухолевого материала в случае оперативного удаления/биопсии интракраниального очага опухолевого поражения супраселлярной или пинеальной локализации (для определения увеличения количества копий 1q, потери 16q, амплификации гена *N-MYC* методом флуоресцентной гибридизации *in situ*, экспрессии белков RB1 и TFF1 иммуногистохимическим методом, молекулярного подтипа опухоли методом Illumina Infinium human methylation EPIC Bead Chip).

В лечении детей с феноменом ТРБ применяются как комплексные протоколы, так и индивидуальные программы терапии, с преобладанием последних [12, 13]. Оптимальная терапевтическая стратегия неизвестна, так как пациентам с синхронным вариантом течения заболевания проводятся протоколы лечения детей с РБ, а пациентам с метакронным вариантом (при отсутствии признаков рецидива заболевания в орбитальном сегменте) – протоколы лечения детей с ПБ.

Протоколы лечения детей с РБ включают возможность применения следующих терапевтических опций: локальных методов лечения (селективной интраартериальной химиотерапии – СИАХТ, интравитреальной химиотерапии – ИВХТ, брахитерапии, транспупиллярной термотерапии), стандартных режимов системной химиотерапии, высокодозных режимов химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДПХТ с ауто-ТГСК), лучевой терапии (ЛТ), хирургического этапа лечения в виде энуклеации. При этом анализ результатов исследовательских протоколов, которые

опубликованы за последнее десятилетие, показал, что большинство из них посвящены пациентам с моностеральной и/или билатеральной внутриглазной формой заболевания, без метастатического поражения и отсутствием феномена ТРБ (COG ARET0231, COG ARET0331, COG ARET 0332, IACRB SJTUSM) [8, 27–32].

Только в исследование COG ARET0321 были включены пациенты с IVa, IVb стадией заболевания и феноменом ТРБ – 18, 18 и 2 пациента соответственно [33].

В свою очередь, в программном лечении детей с ПБ применяются следующие виды терапии: оперативное удаление первичного очага опухолевого поражения, стандартная химиотерапия, ВДПХТ с ауто-ТГСК, ЛТ. Важно подчеркнуть, что в большинстве опубликованных исследований число детей с ПБ группы А было крайне ограниченным. Так, например, в протоколах SJYC07, SJMB03 и COG ACNS0332 диагноз ПБ группы А был установлен в 1 (8,3 %) из 12 клинических наблюдений, в 2 (8,3 %) из 24 и в 2 (8 %) из 25 соответственно [4, 5, 34, 35].

Роль локальных методов лечения (СИАХТ, ИВХТ), ВДПХТ с ауто-ТГСК, ЛТ в различных дозиметрических и волюмометрических параметрах у детей с феноменом ТРБ требует дополнительного изучения.

Детальный анализ программ терапии, которые применяются в лечении детей с феноменом ТРБ, а также результаты межцентрового исследования при участии НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова» будут представлены во второй части данной работы.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Bader J.L., Miller R.W., Meadows A.T., Zimmerman L.E., Champion L.A., Voute P.A. Trilateral retinoblastoma. *Lancet*. 1980;2(8194):582–3. doi: 10.1016/s0140-6736(80)92009-7.
- De Jong M.C., Kors W.A., De Graf P., Castelijns J.A., Kivela T., Moll A.C. Trilateral retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1157–67. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70336-5.
- De Jong M.C., Shaikh F., Gallie B., Kors W.A., Jansen R.W., Dommering C., De Graf P., Moll A.C., Dimaras H., Shroff M., Kivela T., Soliman S.E. Asynchronous pineoblastoma is more likely after early diagnosis of retinoblastoma: a meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2022;100(1):e47–52. doi: 10.1111/aos.14855.
- Liu A.P.Y., Gudenias B., Lin T., Orr B.A., Klimo P. Jr, Rahul Kumar R., Bouffet E., Gururangan S., John R., Crawford J.R., Stewart J., Kellie S.J., Chintagumpala M., Fisher M.J., Daniel C., Bowers D.C., Hassall T., Indelicato D.J., Onar-Thomas A., David W., Ellison D.W., Frederick A., Boop F.A., Merchant T.E., Robinson G.W., Northcott P.A., Gajjar A. Risk-adapted therapy and biological heterogeneity in pineoblastoma: integrated clinic-pathological analysis from the prospective, multi-center SJMB03 and SJYC07 trials. *Acta Neuropathol*. 2019;139(2):259–71. doi: 10.1007/s00401-019-02106-9.
- Liu A.P.Y., Li B.K., Pfaff E., Gudenias B., Vasiljevic A., Orr B.A., Dufour C., Snuderl M., Matthias A., Karajannis M.A., Rosenblum M.K., Hwang E.I., Ng H.-K., Jordan R., Hansford J.R., Szathmari A., Faure-Contier C., Merchant T.E., Levine M., Bouvier N., von Hoff K., Martin Mynarek M., Rutkowski S., Sahn F., Kool M., Hawkins C., Onar-Thomas A., Robinson G.W., Gajjar A., Pfister S.M., Bouffet E., Northcott P.A., David T.W., Jones D.T.W., Huang A. Clinical and molecular heterogeneity of pineal parenchymal tumors: a consensus study. *Acta Neuropathol*. 2021;141(5):771–85. doi: 10.1007/s00401-021-02284-5.
- Liu J., Ottaviani D., Sefta M., Desbrousses C., Chapeaublanc E., Aschero R., Sirab N., Lubieniecki F., Lamas G., Toton L., Dehainault C., Hua C., Freneaux P., Reichman S., Karboul N., Biton A., Mirabal-Ortega L., Larcher M., Brulard C., Arrufat S., Nicolas A., Elarouci N., Popova T., Nemati F., Decaudin D., Gentien D., Baulande S., Mariani O., Dufour F., Guibert S., Vallot C., Lumbroso-Le Rouic L., Matet A., Desjardins L., Pascual-Pasto G., Sunol M., Catala-Mora J., Correa Llano G., Couturier J., Barillot E., Schaiquevich P., Gauthier-Villars M., Stoppa-Lyonnet D., Golmard L., Houdayer C., Barisse H., Bernard-Pierrot I., Letouze E., Viari A., Saule S., Sastre-Garau X., Doz F., Carcaboso A.M., Cassoux N., Pouponnot C., Goureau O., Chantada G., De Reynies A., Aerts I., Radvanyi F. A high-risk retinoblastoma subtype with stemness features, dedifferentiated one states and neuronal/ganglion cell gene expression. *Nut Commun*. 2021;12(1):55–78. doi: 10.1038/s41467-021-25792-0.
- Plaff E., Aichmuller C., Sill M., Stichel D., Snuderl M., Karajannis M.A., Schuhmann M.U., Schittenhelm J., Hasselblatt M., Thomas C., Korshunov A., Rhizova M., Wittmann A., Kaufhold A., Iskar M., Ketteler P., Lohmann D., Orr B.A., Ellison D.W., Von Hoff K., Mynarek M., Rutkowski S., Sahn F., Von Deimling A., Jones D.T.W. Molecular subgrouping of primary pineal parenchymal tumors reveals distinct subtypes correlated with clinical parameters and genetic alterations. *Acta Neuropathol*. 2019;139(2):243–57. doi: 10.1007/s00401-019-02101-0.
- Yamanaka R., Hayano A., Takashima Y. Trilateral retinoblastoma: a systematic review of 211 cases. *Neurosurg Rev*. 2019;42(1):39–48. doi: 10.1007/s10143-017-0890-4.
- Siegel D.A., King J.B., Lipo P.J., Durbin E.B., Tai E., Mills K., Van Dyne E., Lunsford N.B., Henley S.J., Wilson R.J. Counts, incidence rates, and trends of pediatric cancer in the United States, 2003–2019. *JNCI*. 2023;115(11):1337–54. doi: 10.1093/jnci/djad115.
- Greppin K., Cioffi G., Waite K.A., Ostrom Q.T., Landi D., Takaoka K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. Epidemiology of pineoblastoma in the United States, 2000–2017. *Neurooncol Pract*. 2022;9(2):149–57. doi: 10.1093/nop/npac009.
- Zhang Y., Wang Y.-Z., Shi J.-T., Ma J.-M., Li B., Zhang W.-L., Gu H.-L., Zhou Y., Mei Y.-Y., Li S., Liu T.-T., Jiang L.B., Zhao H.-S., Ge X., Hu H.-M., Zhi T., Huang D.-S. Clinical analysis of 2790 children with retinoblastoma: a single-center experience in China. *World J Pediatr*. 2023;19(12):1169–80. doi: 10.1007/s12519-023-00719-5.
- Fang X., Wang Y., Yin J., Guo Y., Jia L., Zhang C., Jin M., Ni X., Zhao J. Clinical features and survival of Chinese children with trilateral retinoblastoma during 2006–2019: a retrospective multicenter study. *Am J Ophthalmol*. 2021;223:184–92. doi: 10.1016/j.ajo.2020.10.002.
- Gui T., Zheng H., Liu M., Xia Z., Ji X., Yin Q., Wang D., Li Y., Chen S. Clinical and magnetic resonance imaging features of 14 patients with trilateral retinoblastoma. *Quant Imaging Med Surg*. 2021;11(4):1458–69. doi: 10.21037/qims-20-605.
- Qureshi S., Francis J.H., Haque S.S., Dunkel I.J., Souweidane M.M., Friedman D.N., Abramson D.H. Magnetic resonance imaging screening for trilateral retinoblastoma: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience 2006–2016. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(3):327–35. doi: 10.1016/j.oret.2019.10.010.
- Li B.K., Vasiljevic A., Dufour C., Yao F., Ho B.L.B., Lu M., Hwang E.I., Gururangan S., Hansford J.R., Fouladi M., Nobusawa S., Laquerriere A., Delisle M.-B., Fangusaro J., Forest B., Toledano H., Solano-Paez P., Leary S., Birks D., Hoffman L.M., Szathmari A., Faure-Contier C., Fan X., Catchpole D., Zhou L., Schultz K.A.P., Ichimura K., Gauchotte G., Jabado N., Jones C., Loussouarn D., Mokhtary K., Rousseau A., Ziegler D.S., Tanaka S., Pomeroy S.L., Gajjar A., Ramaswamy V., Hawkins C., Grundy R.G., Hill D.A., Bouffet E., Huang A., Jouvett A. Pineoblastoma segregates into molecular sub-groups with distinct clinico-pathologic features: a Rare Brain Tumor Consortium registry study. *Acta Neuropathol*. 2019;139(2):223–41. doi: 10.1007/s00401-019-02111-y.
- Milman T., Grossniklaus H.E., Goldman-Lervy G., Kivela T.T., Coupland S.E., White V.A., Mudhar S.H., Eberhart C.G., Verdijk R.M., Heegaard S., Gill A.J., Jager M.J., Rodriguez-Reyers A.A., Esmali B., Hodge J.C., Cree I.A. The 5<sup>th</sup> edition of the World Health Organization of tumors of the eye and orbit. *Ocul Oncol Pathol*. 2023;9(3–4):71–95. doi: 10.1159/000530730.
- Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng N.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.
- Agarwal A., Bathla G., Soni N., Desai A., Ajmera P., Rao D., Gupta V., Vibhute P. Newly recognized genetic tumor syndromes of the CNS in the 5<sup>th</sup> WHO Classification: imaging overview with genetic updates. *Am J Neuroradiol*. 2024;45(2):128–38. doi: 10.3174/ajnr.A8039.
- Aschero A., Ganiewich D., Lamas G., Restrepo-Perdomo C.A., Ottaviani D., Zugbi S., Camarero S., Nespoli E., Vilanova M.C., Perez-Jaume S., Pascual-Pasto G., Sampor C., Grigorovski N., Salas B., Sunol M., Carcaboso A.M., Mora J., De Davila M.T.G., Doz F., Radvanyi F., Abramson D.H., Llera A.S., Schaiquevich P.S., Lubieniecki F., Chantada G.L. Immunohistochemical expression of TFF1 is a marker of poor prognosis in retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2023;71(1):e30717. doi: 10.1002/pbc.30717.
- Odemis D.A., Kebudi R., Bayramova J., Erciyas S.K., Turkcan G.K., Tuncer S.B., Erdogan O.S., Celik B., Gultaslar B.K., Bay S.B., Tuncer S., Yazici H. *RBI* gene mutations and genetic spectrum in retinoblastoma cases. *Medicine*. 2023;102(36):e35068. doi: 10.1097/MD.00000000000035068.
- Cobbs L.V., Francis J.H., Dunkel I.J., Gobin Y.P., Brodie S.E., Abramson D.H. Retinoblastoma management in 13q deletion syndrome patients using super-selective chemotherapies and other cancer-directed interventions. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(5):e28845. doi: 10.1002/pbc.28845.
- Swaid A., Hammoud B., Weinberg J.H., Texakalidis P., Xu V., Shivashankar K., Baldassari M.P., Das S., Ramesh S., Tjoumakaris S., Shields C.L., Ancona-Lezama D., Lim L.A.S., Dalvin L.A., Jabbour P. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in infants ≤ 10 kg: 74 treated eyes with 222 IAC sessions. *Am J Neuroradiol*. 2020;41(7):1286–92. doi: 10.3174/ajnr.A6590.

23. Ketteler P., Hulsenbeck I., Frank M., Schmidt B., Jockel K.H., Lohmann D.R. The impact of *RB1* genotype on incidence of second tumors in heritable retinoblastoma. *Eur J Cancer*. 2020;133:47–55. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.005.
24. Alekseeva E.A., Babenko O.V., Kozlova V.M., Ushakova T.L., Kazubskaya T.P., Nemtsova M.V., Chesnocova G.G., Mikhaylenko D.S., Bure I.V., Kalinkin A.I., Kuznetsova E.B., Tanas A.S., Kutsev S.I., Zaletaev D.V., Strelnikov V.V. Parental origin of the *RB1* gene mutations in families with low penetrance hereditary retinoblastoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(20):5068. doi: 10.3390/cancers13205068.
25. Rubens J.A., Erker C., Lindsay H., Ho B., Li B., Bouffet E., Cohen A., Eberhart C., Ertl-Wagner B., Mahajan A., Zacharoulis S., Huang A., Packer R. Infantile suprasellar tumor diagnosed as a pineoblastoma *RB1* subgroup and treatment challenges: a pediatric SNO molecular tumor board. *Neurooncol Adv*. 2022;4(1):vdac092. doi: 10.1093/noonl/vdac092.
26. Vasiljevic A. Histopathology and molecular pathology of pediatric pineal parenchymal tumors. *Childs Nerv Syst*. 2022;39(9):2273–84. doi: 10.1007/s00381-022-05637-x.
27. Ancona-Lezama D., Dalvin L.A., Shields C.L. Modern treatment of retinoblastoma: a 2020 review. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(11):2356–65. doi: 10.4103/ijo.IJO\_721\_20.
28. Chevez-Barrioz P., Eagl R.C. Jr, Krailo M., Piao J., Albert D.M., Gao Y., Vemuganti G., Ali M.J., Khetan V., Honavar S.G., O'Brien J., Leahey A.-M., Matthay K., Meadows A., Chintagumpala M. Study of unilateral retinoblastoma with and without histopathologic high-risk features and the role of adjuvant chemotherapy: A Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2883–91. doi: 10.1200/JCO.18.01808.
29. Dittner-Moormann S., Reschke M., Abbink F.C.H., Aerts I., Atalay H.T., Bobrova N.F., Biewald E., Brecht I.B., Caspi S., Cassoux N., Castela G., Diarra Y., Duncan C., Ebinger M., Aldana D.G., Hadjistilianou D., Kepak T., Klett A., Kiratli H., Maka E., Opocher E., Pawinska-Wasikowska K., Rascon J., Russo I., Rutynowska-Pronicka O., Alvarez C.S., Pacheco S.S.R., Svojgr K., Timmermann B., Vishnevskia-Dai V., Eggert A., Ritter-Sovinz P., Bechrakiz N.E., Jenkinson H., Moll A., Munier F.L., Popovic M.B., Chantada G., Doz F., Ketteler P. Adjuvant therapy of histopathological risk factors of retinoblastoma in Europe: A survey by the European Retinoblastoma Group (EURbG). *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(6):e28963. doi: 10.1002/pbc.28963.
30. Friedman D.L., Krailo M., Villaluna D., Gombos D., Langholz B., Jubran R.F., Shields C., Murphree L., O'Brien J., Kessel S., Rodrigues-Galindo C., Chintagumpala M., Meadows A. Systemic neoadjuvant chemotherapy for Group B intraocular retinoblastoma (ARET0331): A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;64(7):10.1002/pbc.26394. doi: 10.1002/pbc.26394.
31. Jubran R.F., Villablanca J.G., Krailo M., Piao J., Huang L., Murphree O.L., O'Brien J., Gombos D., Shields C.L., Meadows A., Chintagumpala M. A single-arm study of systemic and sub-Tenon chemotherapy for Group C and D intraocular retinoblastoma: A Children's Oncology Group study (ARET0231). *Pediatr Blood Cancer*. 2019;67(9):e28502. doi: 10.1002/pbc.28502.
32. Liang T., Zhang X., Li J., Zhao P., Ji X. Intra-arterial chemotherapy as primary treatment for advanced unilateral retinoblastoma in China. *Front Med*. 2022;9:855661. doi: 10.3389/fmed.2022.855661.
33. Dunkel I.J., Piao J., Chantada G.L., Banerjee A., Abouelnaga S., Buchsbaum J.C., Merchant T.E., Granger M.M., Jubran R.F., Weinstein J.L., Saguilig L., Abramson D.H., Krailo M.D., Rodriguez-Galindo C., Chintagumpala M.M. Intensive multimodality therapy for extraocular retinoblastoma: A Children's Oncology Group trial (ARET0321). *J Clin Oncol*. 2022;40(33):3839–47. doi: 10.1200/JCO.21.02337.
34. Hwang E.I., Kool M., Burger P.C., Capper D., Chavez L., Brabetz S., Williams-Hughes C., Billups C., Heier L., Jaju A., Michalski J., Li Y., Leary S., Zhou T., von Deimling A., Jones D.T.W., Fouladi M., Pollack I.F., Gajjar A., Packer R.J., Pfister S.M., Olson J.M. Extensive molecular and clinical heterogeneity in patients with histologically diagnosed CNS-PNET treated as a single entity: a report from the Children's Oncology Group randomized ACNS0332 trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(34):3388–95. doi: 10.1200/JCO.2017.76.4720.
35. Jaju A., Hwang E.I., Kool M., Capper D., Clavez L., Brabetz S., Billuos C., Li Y., Fouladi M., Packer R.J., Pfister S.M., Olson J.M., Heier L.A. MRI features of histologically diagnosed supratentorial primitive neuroectodermal tumors and pineoblastomas in correlation with molecular diagnoses and outcomes: a report from the Children's Oncology Group ACNS0332 trial. *Am J Neuroradiol*. 2019;40(11):1796–803. doi: 10.3174/ajnr.A625.

Статья поступила в редакцию: 06.07.2024. Принята в печать: 13.08.2024.

Article was received by the editorial staff: 06.07.2024. Accepted for publication: 13.08.2024.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-3-60-65>

## Этические и юридические вопросы сохранения детской онкофертильности

О.Е. Лавринович<sup>1</sup>, А.П. Карицкий<sup>1</sup>, Ю.А. Татищева<sup>1</sup>, С.А. Кулева<sup>1,2</sup>

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

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

Контактные данные: Ольга Евгеньевна Лавринович [olgalav1973@mail.ru](mailto:olgalav1973@mail.ru)

Обеспечение качества жизни детей после выздоровления является одним из важных аспектов реабилитации. Сохранение фертильности детей, подростков и молодых людей позволит повысить шансы на полноценную жизнь после лечения онкологического заболевания и рождение биологически родного ребенка. Необходимо учитывать, что оценить степень нарушения репродуктивного потенциала и перспективы его восстановления возможно лишь после завершения гонадотоксичного лечения, в то время как применение методов сохранения фертильности имеет большую эффективность до начала онкологической терапии. Сложность обсуждения с маленькими пациентами и их родителями (опекунами) риска снижения или потери репродуктивной функции, методов сохранения фертильности, необходимости принять решение еще об одном, порой инвазивном, вмешательстве, влечет за собой определенные этические и юридические проблемы, которые требуют особого внимания для защиты врачей и пациентов.

**Ключевые слова:** дети, подростки, онкофертильность, сохранение фертильности, этика, юридические аспекты

**Для цитирования:** Лавринович О.Е., Карицкий А.П., Татищева Ю.А., Кулева С.А. Этические и юридические вопросы сохранения детской онкофертильности. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(3):60–5.

### Информация об авторах

О.Е. Лавринович: к.м.н., научный сотрудник отделения онкогинекологии, заведующая лабораторией онкофертильности и отделением малой хирургии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: [olgalav1973@mail.ru](mailto:olgalav1973@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1886-3993>, SPIN-код: 7239-5933

А.П. Карицкий: к.м.н., заместитель директора по лечебной работе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: [9515321@mail.ru](mailto:9515321@mail.ru); <https://orcid.org/0009-0002-0216-2727>, ResearcherID: 338551

Ю.А. Татищева: к.б.н., врач-эмбриолог НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: [jul\\_taty@mail.ru](mailto:jul_taty@mail.ru); <https://orcid.org/0009-0000-9472-5704>, ResearcherID: 120594

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

### Вклад авторов

О.Е. Лавринович: идея публикации, написание статьи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы

А.П. Карицкий, Ю.А. Татищева: обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы

С.А. Кулева: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы

## Ethical and legal issues of preserving childhood oncofertility

O.E. Lavrinovich<sup>1</sup>, A.P. Karitsky<sup>1</sup>, Yu.A. Tatishcheva<sup>1</sup>, S.A. Kulyova<sup>1,2</sup>

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

Providing a better quality of life for the children with cancer after recovery proves to be one and important aspect of rehabilitation. Preserving the fertility of children, adolescents and young adults can improve the chances to lead a full, active life, and have biological children after oncological treatment. It is necessary to consider that the degree of reproductive potential impairment as well as recovery perspectives can be assessed solely after the gonadotoxic therapy completion. Whereas fertility preservation practice proves to be more effective before the oncological treatment. The complexity of discussing with young patients and their parents (custodian parents) the risk of decrease or loss of reproductive function, of fertility preservation methods, of necessity to agree to another possible invasive intervention raises quite a range of ethical and legal problems, which claim special attention on behalf of doctors and patients' protection.

**Key words:** children, teenagers, oncofertility, fertility preservation, ethics, legal aspects

**For citation:** Lavrinovich O.E., Karitsky A.P., Tatishcheva Yu.A., Kulyova S.A. Ethical and legal issues of preserving childhood oncofertility. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(3):60–5.

**Information about the authors**

O.E. Lavrinovich: *Cand. of Sci. (Med.), Research Associate of the Department of Oncogynecology, Head of the Laboratory of Oncofertility, Head of the Department of Minor Surgery at N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: olgalav1973@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1886-3993>, SPIN-code: 7239-5933*

A.P. Karitsky: *Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Medical Work of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 9515321@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0002-0216-2727>, ResearcherID: 338551*

Yu.A. Tatishcheva: *Cand. of Sci. (Biol.), Embryologist of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: jul\_taty@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-9472-5704>, ResearcherID: 120594*

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*

**Authors' contributions**

O.E. Lavrinovich: *idea of publication, article writing, consent to be responsible for all aspects of the work implying proper study and resolution of matters relating to the accuracy or integrity of any part of the work*

A.P. Karitsky, Yu.A. Tatishcheva: *reviewing of publications of the article's theme, technical editing, approval of the final version of the manuscript, consent to be responsible for all aspects of the work implying proper study and resolution of matters relating to the accuracy or integrity of any part of the work*

S.A. Kulyova: *reviewing of publications of the article's theme, scientific editing, approval of the final version of the manuscript, consent to be responsible for all aspects of the work implying proper study and resolution of matters relating to the accuracy or integrity of any part of the work*

**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**

Согласно литературным данным, в настоящее время преобладает постепенный рост случаев онкологических заболеваний у детей и подростков. Конкретно в период с 2000 по 2021 г. доля детей, страдающих от онкологии, увеличилась с 13,72 до 17,13 %, прирост составляет 24,89 %. Данный факт можно связать с внедрением в диагностические алгоритмы обследования детей в установленные декретированные сроки, согласно приказу Минздрава РФ от 10.08.2017 № 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних». Комплекс проводимых противораковых мероприятий среди детского и подросткового населения привел к значительному снижению смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) детского и подросткового населения – с 67 до 35 %. Использование мультидисциплинарных подходов, в том числе и инновационных вариантов системных лекарственных средств в лечении детей, позволяет увеличить показатели выживаемости до 80–90 % [1].

По мнению ученых из США, принимая во внимание демографические прогнозы, с 2015 по 2030 г. в мире будет зарегистрировано 6–7 млн новых случаев онкологических заболеваний у детей. У 95 % людей с диагнозом ЗНО, диагностированным в детстве и подростковом возрасте, к 45 годам развиваются серьезные проблемы со здоровьем, связанные с осложнениями перенесенного противоопухолевого лечения. К ним относятся эндокринные нарушения, такие как гипотиреоз или дефицит гормона роста (44 %), сердечно-сосудистые заболевания, такие как кардиомиопатия или застойная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания (5,3 %) и ЗНО, такие как рак молочной железы или щитовидной железы (7 %). Данные заболевания индуцированы эффектами лучевой терапии и химиотерапии и могут манифестировать через различные промежутки времени после завершения противоопухолевого лечения [2].

Одним из значимых побочных эффектов специализированного лечения является снижение фертильности, сокращение периода «репродуктивного окна» или необратимое бесплодие во взрослом состоянии. Известно, что алкилирующие агенты и тяжелые металлы дозозависимо повреждают гонады, нарушают гаметогенез, вызывая повреждение половых клеток. Лучевая терапия на область репродуктивных органов или облучение зоны гипоталамуса могут привести к прямому повреждению тканей или нарушению функционирования гормональной системы, влияя на половое созревание. У мужчин лечение онкологического заболевания в детстве способно стать причиной полного отсутствия сперматогенеза, снижения количества сперматозоидов в эякуляте или сексуальной дисфункции в репродуктивном периоде жизни, у женщин могут наблюдаться полное или частичное нарушение оогенеза, снижение овариального резерва, приводящее к субфертильности или сокращению периода фертильности [3].

Проблема становится все более актуальной, поскольку благодаря эффективному лечению дети имеют реальную перспективу долгой жизни с сохранением возможности иметь собственных детей в будущем [4]. Детской онкологической группой из США (Children's Oncology Group, COG) даны рекомендации, которые учитывают качество жизни взрослых пациентов, лечившихся от опухолевого заболевания в детском или подростковом возрасте. Эксперты в области детской онкологии рекомендуют отнести беременных женщин, перенесших лечение злокачественного заболевания в детстве, к категории высокого риска акушерских осложнений и призывают вести их беременность под пристальным наблюдением акушера, имеющего должную квалификацию. Пациенты должны проходить ежегодное обследование, вести дневник менструаций, а также проводить мониторинг сексуальной функции, а при подозрении на снижение фертильности им следует провести анализ крови на уровень таких гормонов, как фолликуло-

стимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ) и эстрадиол. При выявлении каких-либо проблем может быть рекомендовано направление на консультацию к эндокринологу и/или другим специалистам. Молодым женщинам с недостаточностью функции яичников следует провести тест на исследование плотности костной ткани для своевременного выявления остеопороза. Если женщина подвержена риску преждевременной менопаузы и хочет иметь детей, то ей следует рекомендовать не откладывать деторождение на возраст старше 30 лет, потому что период фертильности после лечения рака может быть сокращен. Мальчикам, которым удалили оба яичка, следует находиться под наблюдением эндокринолога примерно с 11 лет для своевременного назначения гормонозаместительной терапии [5].

N.N. Frederick et al. в своей публикации 2023 г. отмечают, что почти половина молодых людей, перенесших лечение онкологического заболевания в детстве, имеют негативные последствия в сексуальной жизни: они реже вступают в интимные контакты, имеют более поздний старт половой жизни, меньшее количество сексуальных партнеров на протяжении всей жизни и меньшую вероятность вступления в брак. При этом у 30 % бывших пациентов отсутствует или снижено сексуальное влечение, у 29 % присутствует оргазмическая дисфункция. Значительное число молодых людей со злокачественным заболеванием в анамнезе уверены, что имеют более низкую ценность в личных отношениях с партнером, в том числе из-за снижения фертильности или бесплодия [6].

### Проблемы детской онкофертильности

Недостаточная осведомленность врачей, множество нерешенных юридических вопросов и сложность коммуникаций специалистов демонстрируют низкий уровень информирования и неудовлетворительную реализацию методов сохранения фертильности детей, которые носят спорадический характер. Зачастую обсуждение рисков потери фертильности инициируются родителями пациента.

Американская академия педиатрии (American Academy of Pediatrics, AAP) рекомендует врачам-педиатрам во время визита найти возможность для конфиденциального обсуждения вопросов сексуального здоровья с детьми и их родителями [7].

Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) обращает внимание на необходимость обсуждения медицинского персонала с пациентами и их родителями (опекунами) вопросов влияния ЗНО или его лечения на репродуктивное здоровье [8].

### Организация работы

Несомненно, что для успешной реализации программ сохранения фертильности одним из направлений работы онкологического учреждения должно быть профессиональное консультирование по вопросам онкофертильности и обеспечение реализации

всех необходимых методов. Специализированные онкологические клиники должны иметь опыт, оснащение и квалифицированных специалистов для быстрого выполнения программ по сохранению фертильности. Клиники, не имеющие подобной базы для практической реализации, должны информировать о побочных эффектах противоопухолевой терапии, в том числе рисках снижения фертильности, рекомендовать пациентам возможные пути ее сохранения и варианты маршрутизации [9].

Реализация методов требует создания междисциплинарной медицинской команды специалистов, включающей лечащего врача, детского онколога, онколога-радиолога, репродуктолога, уролога, детского эндокринолога, детского хирурга, эмбриолога и других специалистов, что обеспечит быструю и эффективную работу. Внедрение методов онкофертильности для детей и подростков в онкологическую практику влечет за собой необходимость выполнения симультанных операций, когда одновременно должны планироваться инвазивные методы лечения и сохранение фертильности.

Как правило, во время первичного консультирования пациентов, принимается во внимание умеренный или высокий риск бесплодия в результате 1-й линии терапии, но специалисты должны оценивать и перспективы выздоровления ребенка, прогноз заболевания, риск развития рецидива. Например, смена линии терапии может повлечь повышение степени гонадотоксичности лечения, и не исключено, что на данном этапе реализация методов сохранения фертильности окажется неэффективной.

Примером высокоэффективных международных инициатив, которые объединили усилия для повышения уровня информирования пациентов и обеспечения доступности методов можно считать Oncofertility Consortium в США, немецко-австрийско-швейцарскую сеть FertiPROTEKT и датскую сеть Danish Network, Australian New Zealand Consortium in Children, Adolescent and Young Adult Oncofertility. Важным практическим опытом можно считать коллаборацию 16 центров по всему миру, осуществивших криоконсервацию ткани яичек 3118 пациентов в возрасте до 18 лет, что способствует достоверности выводов исследований, в которых проведен сравнительный анализ методов криоконсервации и транспортировки биологического материала [10].

### Юридические вопросы

В соответствии с Конвенцией Организации Объединенных Наций (ООН) о правах ребенка (генеральная Ассамблея ООН) интересы ребенка являются первостепенными (ст. № 3), дети имеют право быть услышанными (ст. № 12), должны быть признаны права ребенка на получение наиболее совершенных услуг системы здравоохранения, средств лечения заболеваний и на восстановления здоровья (ст. № 24) [11].

Согласно отчету COG, посвященному сохранению фертильности детей, терапия ЗНО может оказывать

неблагоприятные долгосрочные последствия для здоровья детей, подростков и молодых людей, включая гонадотоксичность и бесплодие. Основываясь на рекомендациях ASCO, Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine, ASRM), Европейского общества медицинской онкологии (European Society of Medical Oncology, ESMO), Европейского общества детской онкологии (European Society for Paediatric Oncology, SIOP), AAP и Национальной комплексной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), консультирование по вопросам риска снижения/потери фертильности должно проводиться для всех пациентов детского и подросткового возраста на момент постановки диагноза, на фоне проводимого лечения и продолжаться во взрослой жизни. Также детям и подросткам должны быть доступны методы сохранения фертильности: стимуляция овуляции в целях криоконсервации ооцитов, спермы, ткани яичников или ткани яичек, криоконсервация которой в настоящее время является экспериментальной [12, 13].

В соответствии с частью 1 ст. 38 Конституции Российской Федерации (РФ) материнство и детство, семья находятся под защитой государства. Частью 1 ст. 41 Конституции РФ каждому гражданину гарантируется право на охрану здоровья и медицинскую помощь [14].

Государство признает охрану здоровья детей как одно из важнейших и необходимых условий физического и психического развития детей (Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 25.12.2023) «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» (с изменениями и дополнениями, вступил в силу с 01.04.2024) [15].

### Проблемы правового регулирования

Методы сохранения фертильности относятся к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ). Однако, согласно Федеральному закону № 323-ФЗ, ст. 55, п. 1, ВРТ определены как методы лечения бесплодия, при применении которых отдельные или все этапы зачатия и раннего развития эмбрионов осуществляются вне материнского организма, в том числе с использованием донорских и (или) криоконсервированных половых клеток, тканей репродуктивных органов и эмбрионов, а также сурrogатного материнства (Собрание законодательства РФ, 28.11.2011, № 48, ст. 6724, с изменениями) [14]. Определяя круг лиц, имеющих право на применение ВРТ, п. 3 ст. 55 Федерального закона № 323-ФЗ предоставляет его мужчине и женщине, как состоящим, так и не состоящим в браке, а также одинокой женщине. Дети в данную когорту не входят. Это обоснованно, так как у ребенка на момент постановки диагноза можно лишь прогнозировать риск возможного снижения/потери фертильности, становления которой еще не произошло, или ребенок достиг половозрелого возраста, но факта бесплодия еще нет.

В приказе Министерства здравоохранения РФ № 803н «О порядке использования ВРТ, противопоказаниях и ограничениях к их применению» от 31 июля 2020 г. существенным достижением было внесение сохранения фертильности для взрослых онкологических пациентов как самостоятельного медицинского показания для использования методов ВРТ [14]. Такие пациенты в соответствии с Приказом № 803н получили возможность криоконсервации и криохранения половых клеток, эмбрионов и тканей репродуктивных органов перед химиотерапией и лучевой терапией. Однако дети не могут являться субъектами данной практики. Таким образом, реализация методов сохранения фертильности у детей возможна только в рамках клинических исследований, требует индивидуального юридического урегулирования и может проводиться только в учреждениях должного уровня, обладающих научно-исследовательской базой и опытом в данной области.

### Информированные добровольные согласия

Согласно публикации Комитета по биоэтике AAP, цели информированного согласия (защита и продвижение интересов, связанных со здоровьем, и вовлечение пациента и/или семьи в процесс принятия решений о медицинском обслуживании) одинаковы для детского и взрослого населения и основаны на одних и тех же этических принципах благотворительности, справедливости и уважения автономии. Предоставление информации о заболевании и возможных осложнениях в результате лечения должно проводиться с оценкой понимания сведений пациентом и родителями, их способности принимать медицинские решения, включая обеспечение достаточного времени для принятия решений. Только пациенты, способные к осознанию информации, могут быть привлечены к подписанию информированного согласия на медицинское обслуживание. До этого момента решение принимают родители или опекуны ребенка. Однако Комитетом по биоэтике предлагается вовлекать ребенка в обсуждение предлагаемых методов, отмечая, что уже с 7-летнего возраста дети обладают ограниченными процессами логического мышления и способны принимать или соучаствовать в обоснованных решениях [15]. Несомненно, необходимо дифференцировать понятия «правоспособность», которое используется в юридической сфере для обозначения стандарта требований к молодому человеку для принятия юридически ответственных решений в соответствии с Законом о дееспособности, и «дееспособность», когда ребенка или молодого человека можно привлекать к обсуждению проблем и их решений, основываясь на оценке его когнитивных возможностей.

Родители и опекуны маленьких пациентов, согласно международным рекомендациям, должны стремиться к принятию решений, основанных на получении максимальной пользы для ребенка путем баланса

между потребностями в лечении и социальными, эмоциональными потребностями в контексте общих целей семьи, религиозных и культурных убеждений и ценностей. Хотя до настоящего времени нет четких критериев, определяющих наступление «зрелости» подростка, чтобы самостоятельно принимать решения для подписания информированного добровольного согласия (ИДС) на реализацию медицинских методов или отказа от них, в РФ дети с 15 лет имеют право на принятие самостоятельных решений и подписывают информированное согласие. Согласно Федеральному закону № 323-ФЗ в части 2 ст. 54 в разделе «Информация о состоянии здоровья» несовершеннолетним с 15-летнего возраста предоставляется информация о состоянии их здоровья, но до достижения ими совершеннолетия эта информация предоставляется также и их законным представителям, которые вправе ознакомиться со сведениями об их здоровье.

На конкретный вид медицинского вмешательства, не предусмотренного приказами Минздрава России, медицинская организация обязана самостоятельно разработать форму ИДС, которая по своему содержанию будет соответствовать требованиям действующего законодательства и утверждена приказом главного врача. Реализация программы сохранения фертильности детей и подростков с онкологическими заболеваниями требует разработки индивидуальных информированных согласий для пациентов и их родителей (опекунов). Ребенок или подросток, не достигший возраста юридической дееспособности, не может дать осознанное распоряжение на использование гамет для репродуктивного воспроизводства. При достижении ребенком совершеннолетия он должен оформить новую документацию (иметь право самостоятельно переподписать ИДС на хранение и распоряжение биологическим материалом) относительно его пожеланий по будущему хранению ранее собранного репродуктивного материала. Подписанные родителями или опекунами формы согласия должны указывать, что распоряжение репродуктивными тканями и клетками будет отложено до достижения ребенком совершеннолетия или биологический материал будет утилизирован, если ребенок не доживет до совершеннолетия. Как только ребенок достигнет 15-летнего возраста, он сможет внести собственные изменения в документы о распоряжении своим биологическим материалом, включая положения о его посмертном использовании.

Посмертное использование репродуктивной ткани определяется как использование гамет или эмбрионов в попытке воспроизвести потомство после смерти человека, который предоставил репродуктивную ткань или половые клетки. В соответствии с законодательством после смерти ребенка родители не имеют права распорядиться биологическим материалом в целях использования в программах ВРТ, несмотря на произошедшую трагедию. В случае смерти ребенка материал может быть утилизирован или использован

в научных исследованиях при наличии ранее оформленного распоряжения. Яйцеклетки, сперма, а также ткани яичек и яичников, полученные от ребенка, не могут быть использованы в донорских программах, так как онкологическое заболевание является противопоказанием к донорству.

Дети с онкологическими заболеваниями и их родители (опекуны) должны быть осведомлены о том, что лечение рака может привести к потере фертильности; что несмотря на гонадотоксичное лечение, беременность может наступить самостоятельно и деторождение возможно в результате естественного зачатия. Дети и их родители (опекуны) должны быть проинформированы об отсутствии абсолютных гарантий на репродуктивную реализацию в связи с погрешностью и несовершенством методов, физическим состоянием ребенка в результате лечения, в связи с персистирующим или прогрессирующим опухолевым процессом.

Врачи, участвующие в подобных клинических исследованиях, должны осознавать, что взросление ребенка, становление его фертильности, развитие возможного бесплодия занимают длительное время, а юридическое осмысление всех этапов исследования необходимо осуществлять до включения пациентов в протоколы исследований.

Сохранение права на репродуктивную реализацию — это обеспечение «открытого будущего» для ребенка. Хотя дети не всегда в состоянии осознать важность реализации методов сохранения фертильности, они станут взрослыми, которые сохранят за собою право на рождение ребенка, несмотря на лечение ЗНО в анамнезе [16].

### Выводы

Существенная сложность консультирования детей с онкологическими заболеваниями и принятия решений по поводу сохранения их будущей фертильности заключается в невозможности полного осознания детьми предоставляемой информации. Сложные этические проблемы возникают при консультировании родителей (опекунов), которые должны брать на себя непростые решения, связанные с отсрочкой начала основного лечения, относительностью риска потери фертильности, инвазивностью предлагаемых методов и в некоторых случаях с отсутствием в настоящее время клинически доказанных методов восстановления фертильности. Лучший период для рассмотрения вопроса о сохранении фертильности — до начала гонадотоксичной терапии. Поэтому лечащим врачам-детским онкологам-гематологам важно иметь представление о потенциальных рисках потери/снижения репродуктивной функции вследствие гонадотоксичной терапии и методах их профилактики и преодоления, предоставлять информацию об экспериментальных методах, ссылаясь на протоколы исследований. Медицинские центры, занимающиеся данной проблемой, должны выработать тактику консультирования пациентов и их родителей, создать междисци-

плинарную интегрированную сеть, объединяющую как медицинских специалистов, так и психологов, юристов, обеспечивающих полное сопровождение в данном вопросе. Кроме того, должны быть разработаны печатные ресурсы для медицинского персонала

и пациентов, их родителей (опекунов), освещающие в доступной форме способы сохранения фертильности, методы и сроки оценки полового созревания, методы контрацепции, логистику посещения специалистов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мерабишвили В.М., Шахзадова А.О., Кулева С.А., Перельгин В.В. Состояние онкологической помощи в России: возраст и рак. Особенности локализационной структуры, качества учета и выживаемость больных ЗНО среди детского населения и подростков (клинико-популяционное исследование). Часть 1. Формулы Фармации. 2023;5(1):20–32. [Merabishvili V.M., Shakhzadova A.O., Kulyova S.A., Pereygin V.V. State of oncological care in Russia: age and cancer. Features of the localization structure, quality of accounting and survival of patients with malignant neoplasms among the child population and adolescents (clinical and population study). Part 1. Formuly Farmatsii = Pharmacy Formulas. 2023;5(1):20–32. (In Russ.)].
2. Bhatia S., Tonorezos E.S., Landier W. Clinical Care for People Who Survive Childhood Cancer: A Review. *JAMA*. 2023;330(12):1175–86. doi: 10.1001/jama.2023.16875.
3. Hudson M.M. Survivors of childhood cancer: coming of age. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008;22(2):211–31, v–vi. doi: 10.1016/j.hoc.2008.01.011.
4. Bjornard K., Close A., Burns K., Chavez J., Chow E.J., Meacham L.R. Fertility preservation in pediatric solid tumors: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2024;71(6):e30960. doi: 10.1002/pbc.30960.
5. Children's Oncology Group long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. Children's Oncology Group. Accessed November 10, 2023. [Electronic resource]. URL: <https://www.survivorshipguidelines.org>.
6. Frederick N.N., Lehmann V., Ahler A., Carpenter K., Cherven B., Klosky J.L., Nahata L., Quinn G.P. Psychosexual functioning in cancer survivorship: What the pediatric oncologist needs to know. *Pediatr Blood Cancer*. 2023;70 Suppl 5:e30611. doi: 10.1002/pbc.30611.
7. Marcell A.V., Burstein G.R.; COMMITTEE ON ADOLESCENCE. Sexual and reproductive health care services in the pediatric setting. *Pediatrics*. 2017;140(5):e20172858. doi: 10.1542/peds.2017-2858.
8. Carter J., Lacchetti C., Andersen B.L., Barton D.L., Bolte S., Damast S., Diefenbach M.A., DuHamel K., Florendo J., Ganz P.A., Goldfarb S., Hallmeyer S., Kushner D.M., Rowland J.H. Interventions to Address Sexual Problems in People With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Adaptation of Cancer Care Ontario Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(5):492–511. doi: 10.1200/JCO.2017.75.8995.
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2019;112(6):1022–33. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.013.
10. Duffin K., Neuhaus N., Andersen C.Y., Barraud-Lange V., Braye A., Eguizabal C., Feraille A., Ginsberg J.P., Gook D., Goossens E., Jahnukainen K., Jayasinghe Y., Keros V., Kliesch S., Lane S., Mulder C.L., Orwig K.E., van Pelt A.M.M., Poirot C., Rimmer M.P., Rives N., Sadri-Ardekani H., Safraï M., Schlatt S., Stukenborg J.B., van de Wetering M.D., Wyns C., Mitchell R.T. A 20-year overview of fertility preservation in boys: new insights gained through a comprehensive international survey. *Hum Reprod Open*. 2024;2024(2):hoae010. doi: 10.1093/hropen/hoae010.
11. United Nations General Assembly (1989). United Nations Convention on the Rights of the Child. Accessed February 7, 2022. [Electronic resource]. URL: <https://www.ohchr.org/en/professionalinterest/pages/crc.aspx>.
12. Bjornard K., Close A., Burns K., Chavez J., Chow E.J., Meacham L.R. Fertility preservation in pediatric solid tumors: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2024;71(6):e30960. doi: 10.1002/pbc.30960.
13. Close A., Burns K., Bjornard K., Webb M., Chavez J., Chow E.J., Meacham L. Fertility preservation in pediatric leukemia and lymphoma: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2023;70(8):e30407. doi: 10.1002/pbc.30407.
14. Официальный интернет-портал правовой информации. [Электронный ресурс]. URL: <https://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202007040001/>.
15. Committee on bioethics. Informed Consent in Decision-Making in Pediatric Practice. *Pediatrics*. 2016;138(2):e20161484. doi: 10.1542/peds.2016-1484.
16. Klipstein S., Fallat M.E., Savelli S.; Committee on bioethics; section on hematology/oncology; section on surgery. Fertility Preservation for Pediatric and Adolescent Patients with Cancer: Medical and Ethical Considerations. *Pediatrics*. 2020;145(3):e20193994. doi: 10.1542/peds.2019-3994.

Статья поступила в редакцию: 13.08.2024. Принята в печать: 29.08.2024.

Article was received by the editorial staff: 13.08.2024. Accepted for publication: 29.08.2024.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-3-66-70>

## Болезнь Хагемана (наследственный дефицит XII фактора). Обзор литературы, клинические наблюдения

А.А. Поликарпова<sup>1</sup>, С.В. Игнатъев<sup>1</sup>, А.В. Лянгузов<sup>1</sup>, П.А. Жарков<sup>2</sup>, О.М. Целоусова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 610027, Киров, ул. Красноармейская, 72;

<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

**Контактные данные:** Сергей Викторович Игнатъев [feb74@yandex.ru](mailto:feb74@yandex.ru)

Болезнь Хагемана — редкая наследственная патология гемостаза, характеризующаяся дефицитом XII фактора свертываемости крови и сопровождающаяся такими лабораторными изменениями, как удлинение времени свертывания крови по Ли–Уайту и активированного частичного тромбопластинового времени. Часто считается, что эти лабораторные сдвиги свидетельствуют о повышении риска кровотечений по аналогии с таким заболеванием, как гемофилия. Это ведет к необоснованному назначению заместительной и гемостатической терапии, несмотря на то, что клинически значимые кровотечения у этой категории пациентов не развиваются. В статье представлены обзор литературы, посвященный болезни Хагемана, и описание клинических случаев оперативного лечения детей с дефицитом XII фактора без использования заместительной и гемостатической терапии.

**Ключевые слова:** болезнь Хагемана, дефицит фактора XII, кровотечения, тромбоз, оперативное лечение

**Для цитирования:** Поликарпова А.А., Игнатъев С.В., Лянгузов А.В., Жарков П.А., Целоусова О.М. Болезнь Хагемана (наследственный дефицит XII фактора). Обзор литературы, клинические наблюдения. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(3):66–70.

### Информация об авторах

А.А. Поликарпова: врач-детский гематолог КНИИГиПК, e-mail: [polikarpova@niigpk.ru](mailto:polikarpova@niigpk.ru); <https://orcid.org/0009-0001-8089-474X>  
С.В. Игнатъев: к.м.н., старший научный сотрудник отдела организации и сопровождения научных исследований КНИИГиПК, e-mail: [feb74@yandex.ru](mailto:feb74@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-8457-2967>, SPIN-код: 7656-3876, Web of Science ResearcherID: H-8573-2017, Scopus AuthorID: 55810028000

А.В. Лянгузов: к.м.н., старший научный сотрудник отдела организации и сопровождения научных исследований КНИИГиПК, e-mail: [dedalex@bk.ru](mailto:dedalex@bk.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5509-5308>, SPIN-код: 9887-8608

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](mailto:pavel.zharkov@fccho-moscow.ru); <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAR-9203-2020

О.М. Целоусова: к.м.н., заведующая детским отделением гематологии и химиотерапии КНИИГиПК, e-mail: [celousova.kirov@yandex.ru](mailto:celousova.kirov@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6944-0344>, SPIN-код: 5177-8963

### Вклад авторов

А.А. Поликарпова, С.В. Игнатъев, О.М. Целоусова: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, регистрация, обработка и предоставление данных наблюдения за пациентами, написание текста статьи

А.В. Лянгузов: обзор публикаций по теме статьи, литературное редактирование статьи

П.А. Жарков: научное редактирование статьи

## Hageman's disease (hereditary factor XII deficiency). Review of literature, clinical observations

A.A. Polikarpova<sup>1</sup>, S.V. Ignatiev<sup>1</sup>, A.V. Lyanguzov<sup>1</sup>, P.A. Zharkov<sup>2</sup>, O.M. Tselousova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency; 72 Krasnoarmeyskaya St., Kirov, 610027, Russia; <sup>2</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Hageman's disease is a rare hereditary disorder of hemostasis, characterized by a deficiency of coagulation factor XII, accompanied by prolongation of blood clotting time (Lee–White) and activated partial thromboplastin time. These laboratory abnormalities are often thought to indicate an increased risk of bleeding, similar to hemophilia. This leads to the unnecessary use of transfusions and hemostatic therapy, since bleeding is rare in these patients. The article provides a review of the literature on Hageman's disease and describes clinical cases of surgical treatment of children with factor XII deficiency.

**Key words:** Hageman's disease, factor XII deficiency, bleeding, thrombosis, surgical treatment

**For citation:** Polikarpova A.A., Ignatiev S.V., Lyanguzov A.V., Zharkov P.A., Tselousova O.M. Hageman's disease (hereditary factor XII deficiency). Review of literature, clinical observations. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(3):66–70.

### Information about the authors

A.A. Polikarpova: Pediatric Hematologist at Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency, e-mail: [polikarpova@niigpk.ru](mailto:polikarpova@niigpk.ru); <https://orcid.org/0009-0001-8089-474X>

S.V. Ignatiev: Cand. Of Sci. (Med.), Senior Resercher of Department of Organization and Support of Scientific Research at Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency, e-mail: [feb74@yandex.ru](mailto:feb74@yandex.ru); <https://orcid.org/00000002-8457-2967>, SPIN-code: 7656-3876, Web of Science ResearcherID: H-8573-2017, Scopus AuthorID: 55810028000

A.V. Lyanguzov: Cand. Of Sci. (Med.), Senior Resercher of Department of Organization and Support of Scientific Research at Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency, e-mail: [dedalex@bk.ru](mailto:dedalex@bk.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5509-5308>, SPIN-code: 9887-8608

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 and 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

O.M. Tselousova: Cand. Of Sci. (Med.), Head of the Children's Hematology and Chemotherapy Department at Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency, e-mail: celousova.kirov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6944-0344>, SPIN-code: 5177-8963

**Authors' contributions**

A.A. Polikarpova, S.V. Ignatiev, O.M. Tselousova: article design development, review of publications on the topic of the article, registration, processing and provision of patient follow-up data, writing the text of the article

A.V. Lyanguzov: review of publications on the topic of the article, literary edition of the article

P.A. Zharkov: 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.

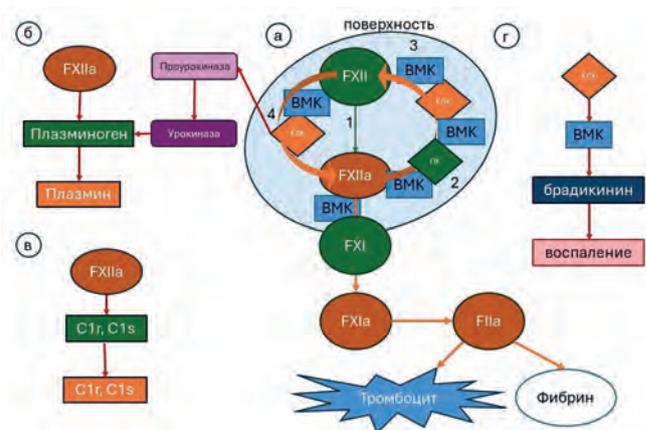
Наследственный дефицит XII фактора свертываемости крови (FXII) – редкая патология системы гемостаза, которая наследуется преимущественно аутосомно-рецессивным путем. Впервые она была выявлена у 37-летнего пациента Джона Хагемана и описана Оскаром Ратноффом и Джоном Колопи в 1955 г. Во время рутинного обследования перед операцией у него обнаружили значительное удлинение времени свертывания крови по Ли–Уайту и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Путем исключения с помощью проб смешивания ученые пришли к выводу о наличии у Джона дефицита неизвестного на то время фактора свертывания крови, который назвали его именем – фактор Хагемана, а состояние, сопровождающееся дефицитом FXII, – болезнью Хагемана (БХ). Впоследствии этот белок (белок β-глобулин, профермент из группы протеаз) был выделен Эрлом Дэви в 1961 г. [1].

Точная частота встречаемости БХ в популяции неизвестна, по приблизительным подсчетам выявляется 1 случай заболевания на 1 млн человек [2]. По-видимому, истинная распространенность данной патологии значительно выше, так как в большинстве случаев БХ (~ 70 %) верифицируется у пациентов без каких-либо клинических проявлений [3]. Согласно литературным данным, это расстройство чаще встречается у представителей монголоидной расы [4, 5].

FXII представляет собой β-глобулин (сериновую протеазу) с молекулярной массой 80–84 кДа, который синтезируется печенью и нейтрофилами [6]. Имеет 596 аминокислот и состоит из 2 цепей – тяжелой (353 остатка) и легкой (243 остатка), удерживаемых вместе дисульфидной связью [7]. Ген *F12* расположен на длинном плече 5-й хромосомы 5q35.3, занимает 12 kb и состоит из 13 интронов и 14 экзонов. В настоящее время описано около 50 мутаций этого гена, которые приводят к снижению активности FXII в крови [8].

Роль FXII в свертывании крови и его влияние на другие системы организма до конца не изучены. Известно, что он активирует внутренний путь коагуляции и процессы фибринолиза, а также участвует в развитии воспалительных реакций – активации калликреин-кининовой системы с образованием брадикинина и системы комплемента (рисунок). Кроме того, известно, что FXII участвует в ангиогенезе

и аутоиммунных реакциях, так как способен влиять на гладкомышечные клетки сосудов, фибробласты и нейтрофилы.



FXII: схема контактной активации и влияние на другие системы организма

FXII: scheme of contact activation and influence on other body systems

**Примечание.** а (1) – контактная активация (аутоактивация) FXII на отрицательно заряженной поверхности; (2) – петля положительной обратной связи, FXIIa активирует прекалликреин (ПК), связанный с высокомолекулярным кининогеном (ВМК), связанный с высокомолекулярным кининогеном (ВМК); (3) – усиление активации FXII комплексом плазменного калликреина (КЛК) с ВМК; (4) – образование достаточного количества FXIIa и активация FXI; б – активация фибринолиза; в – активация системы комплемента; г – расщепление ВМК с высвобождением брадикинина и развитие воспаления.

**Note.** а (1) – contact activation (autoactivation) of FXII on a negatively charged surface; (2) – positive feedback loop, FXIIa activates prekallikrein (PK), associated with high-molecular-weight kininogen (HMK); (3) – increased activation of FXII by the complex of plasma kallikrein (KLK) with HMK; (4) – formation of a sufficient amount of FXIIa and activation of FXI; б – activation of fibrinolysis; в – activation of the complement system; г – cleavage of HMK with release of bradykinin and development of inflammation.

Контакт FXII с патогенными микроорганизмами, некоторыми органическими и неорганическими соединениями приводит к его активации (таблица), однако молекулярные механизмы этого феномена до сих пор неизвестны [9, 10].

Одной из особенностей этого уникального белка является способность в зависимости от триггера образовывать 2 активные формы – α- и β-FXIIa. Оказалось, что β-FXIIa активирует фактор XI (FXI) и ПК, а α-FXIIa – только ПК [7]. Образованный при этом КЛК реципрокно активирует FXII, что формирует петлю положительной обратной связи, которая эффективнее аутоактивации FXII в 2000 раз [10]. Связанный с ВМК FXIIa катализирует активацию

Контактные активаторы FXII

FXII contact activators

Вид активатора <i>Activator type</i>	Название активатора <i>Activator name</i>
Контактные активаторы (нефизиологические) <i>Contact activators (non-physiological)</i>	Каолин, стекло, декстран сульфат, эллагоновая кислота и др. <i>Kaolin, glass, dextran sulfate, ellagic acid, etc.</i>
Контактные активаторы (физиологические) <i>Contact activators (physiological)</i>	Полифосфат тромбоцитов и раковых клеток, гепарин, внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs), внеклеточные везикулы, коллаген, РНК и ДНК, белковые агрегаты, катехоламины, L-гомоцистеин и др. <i>Platelet and cancer cell polyphosphate, heparin, neutrophil extracellular traps (NETs), extracellular vesicles, collagen, RNA and DNA, protein aggregates, catecholamines, L-homocysteine, etc.</i>
Патогенные микроорганизмы <i>Pathogenic microorganisms</i>	Бактерии, вирусы и грибы ( <i>Streptococcus pyogenes, Aspergillus melleus, Bacillus subtilis, Hantavirus</i> и др.) <i>Bacteria, viruses and fungi (Streptococcus pyogenes, Aspergillus melleus, Bacillus subtilis, Hantavirus, etc.)</i>

FXI, что в свою очередь инициирует серию  $Ca^{++}$ -зависимых последовательных реакций протеолиза и приводит к образованию тромбина (FIIa). Тромбин — ключевой компонент свертывания крови, превращающий фибриноген (FI) в фибрин (FIIa) и активирующий тромбоциты. Кроме того, взаимодействие FXIIa и КЛК способствует превращению плазминогена в плазмин, что связывает КЛК-кининовую систему с фибринолизом.

Широкий спектр индукторов активации FXII свидетельствует о непрерывности и сбалансированности происходящих прокоагулянтных и антикоагулянтных процессов. Впервые эта парадигма предложена Д.М. Зубаировым [11]. С одной стороны, FXII активирует FXI с последующим рядом ферментативных реакций, что приводит к образованию фибринового сгустка, с другой — расщепляет плазминоген до его активной формы (плазмина) — фермента, который лизирует образовавшийся сгусток. Таким образом, *in vitro* дефицит FXII потенциально способен приводить как к развитию кровотечений, так и к патологическому тромбообразованию. Значительное удлинение АЧТВ при дефиците FXII обуславливает настороженность клиницистов в отношении повышения риска кровотечений по аналогии с гемофилией, что не соответствует действительности.

Представляем клинический опыт периоперационного ведения детей с БХ, перенесших различные виды оперативных вмешательств.

### Клиническое наблюдение № 1

**Пациентка Н., 6 лет.** Росла и развивалась соответственно возрасту. Травм и операций не было. Спонтанного геморрагического синдрома и тромботических событий не отмечалось. При обследовании перед плановым грыжесечением выявлено удлинение АЧТВ до 56,7 с. Направлена на консультацию гематолога с диагнозом «коагулопатия».

При поступлении в гематологическую клинику состояние удовлетворительное, жалоб нет. Признаки геморрагического синдрома отсутствуют. По органам и системам — без особенностей, физиологические отправления не нарушены. Отклонений в общем и биохимическом

анализах крови не выявлено. При исследовании коагуляционного гемостаза в соответствии с алгоритмом диагностики синдрома удлиненного АЧТВ [12] установлены снижение активности FXII до 33 % и удлинение АЧТВ до 52,5 с.

Несмотря на выявленные коагуляционные сдвиги, в тесте тромбодинамики определены прокоагулянтные изменения: усиление фазы инициации свертывания крови — увеличение начальной скорости роста сгустка ( $V_i$ ) до 60,4 (норма — 38–56) мкм/мин, фазы распространения — увеличение стационарной скорости роста сгустка ( $V_{st}$ ) до 29,7 (норма — 20–29) мкм/мин, увеличение размера сгустка до 1280 (норма — 800–1280) мкм.

По результатам обследования принято решение провести оперативное вмешательство без коррекции коагуляционных отклонений компонентами крови и антитромботическими препаратами. Выполнено грыжесечение паховых грыж с обеих сторон, которое не сопровождалось повышенной кровоточивостью. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана на 5-е сутки в удовлетворительном состоянии.

### Клиническое наблюдение № 2

**Пациент Д., 8 лет.** Рос и развивался соответственно возрасту, спонтанных кровотечений и тромботических событий не отмечалось. В 2018 г. выполнено вскрытие флегмоны пальцев и кисти левой верхней конечности, послеоперационный период — без осложнений. В 2020 г. перед экстракцией зуба направлен на консультацию к гематологу с подозрением на коагулопатию (удлинение АЧТВ до 50,6 с).

При поступлении в гематологическую клинику состояние удовлетворительное, жалоб нет. Кожные покровы и видимые слизистые — чистые, физиологической окраски. Дыхательных и гемодинамических расстройств не отмечено. Отеков и геморрагического синдрома нет. При физикальном исследовании внутренних органов отклонений от нормы не обнаружено, физиологические отправления не нарушены.

Результаты общего и биохимического анализов крови соответствовали возрастным нормам. При исследовании системы гемостаза установлено удлинение АЧТВ

до 50,6 с, снижение активности FXII до 40 %. Другие показатели коагулограммы находились в пределах референсных значений.

Экстракция зуба с использованием проводниковой анестезии, кюретажа и местного гемостаза посредством гемостатической губки не сопровождалась выраженным кровотечением. В лунке удаленного зуба сформировался сгусток, продолженного кровотечения не наблюдалось. Заместительная терапия компонентами крови не проводилась, дополнительного назначения гемостатических и антитромботических препаратов не потребовалось.

### Обсуждение

В литературе описываются клинические случаи геморрагических проявлений [4, 13] и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [14, 15] при БХ. Однако случаи спонтанных геморрагий встречаются очень редко и проявляются петехиями/гематомами на коже и слизистых, эпистаксисом, десневыми кровотечениями, и никогда не приводят к анемизации пациента [16]. Даже при значительном дефиците FXII травматизация не сопровождается избыточным геморрагическим синдромом [17–19], развитие которого может свидетельствовать о наличии дополнительных недиагностированных нарушений гемостаза, что подтверждено В. Lämmle et al. [20].

Тромботические события при БХ описываются значительно чаще, а причиной смерти Джона Хагемана стала тромбоэмболия легочной артерии после перелома костей таза [18]. Необходимо отметить, что в большинстве представленных в литературе клинических случаев развития ТЭО при БХ выявлены дополнительные факторы риска их развития, которые способны провоцировать развитие ТЭО у людей без дефицита FXII. В исследовании Wu et al. установлено, что распространенность наследственного дефицита FXII в группах с ТЭО (6 из 106 пациентов) и без таковых (10 из 220 пациентов) значимо не отличалась, ассоциации БХ с ТЭО не выявлено [15]. Д.Б. Флоринским и соавт. получены сходные результаты, демонстрирующие, что дефицит FXII является, скорее, лабораторной находкой и не сопровождается

увеличением частоты тромбгеморрагических осложнений у пациентов детского возраста [3].

Исследования на лабораторных животных с дефицитом FXII показали, что спровоцированный тромбоз развивается у них значительно реже без повышения риска кровотечения [21, 22]. Это послужило причиной поиска и создания новых молекул, ингибирующих FXIIa [23]. Их применение на моделях животных с искусственным кровообращением или наличием других активирующих поверхностей продемонстрировало безопасную тромбопротекцию [24]. В настоящее время подавление контактного пути свертывания крови является одним из перспективных направлений предотвращения ТЭО у пациентов с искусственными клапанами сердца, экстракорпоральной мембранной оксигенацией и аппаратным гемодиализом.

### Заключение

Фактор Хагемана обеспечивает активацию коагуляционного каскада по контактному пути, его дефицит значимо удлиняет АЧТВ, однако значение дефицита FXII в процессах свертывания крови *in vivo* до конца не изучено. Клинические проявления дефицита FXII могут быть минимальными или вообще отсутствовать, а восполнение его недостатка при операциях и травмах у детей не требуется. В случае отсутствия иных факторов риска развития геморрагических осложнений и ТЭО проведение заместительной терапии препаратами крови, назначение гемостатических препаратов (этамзилат, транексамовая кислота и др.), медикаментозная профилактика ТЭО не требуются. При наличии геморрагического синдрома, сочетающегося с дефицитом FXII, необходимо исключение других причин повышенной кровоточивости (тромбоцитопатии и др.).

Способность FXII активироваться при контакте с отрицательно заряженными поверхностями (стекло и др.) на преаналитическом этапе может способствовать искажению результатов коагулологических тестов. Это свойство фактора Хагемана имеет значение в развитии ТЭО при контакте крови с полимерными материалами (искусственные клапаны сердца, мембраны аппаратов искусственного кровообращения и др.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schmaier A.H., Stavrou E.X. Factor XII – What’s important but not commonly thought about. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2019;3(4):599–606. doi: 10.1002/rth2.12235.
- Colman R.W. Factor XII deficiency. *NORD Guide to Rare Disorders*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2003. 895p.
- Флоринский Д.Б., Левин П.А., Пшонкин А.В., Федорова Д.В., Калинина М.П., Поletaev A.B., Серегина Е.А., Грачев Н.С., Жарков П.А. Дефицит XII фактора у детей: коагулопатия или лабораторная находка? *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2022;101(2):50–5. doi:10.24110/0031-403X-2022-101-2-50-55. [Florinsky D.B., Levin P.A., Pshonkin A.V., Fedorova D.V., Kalinina M.P., Poletaev A.V., Seregina E.A., Grachev N.S., Zharkov P.A. Factor XII deficiency in children: coagulopathy or laboratory finding? *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2022;101(2):50–5. (In Russ.).]
- Kumar R., Gupta A., Mathur P., Garg M. Factor XII deficiency – A rare coagulation disorder. *Indian Journal of Child Health*. 2016;3:349–50. doi: 10.32677/IJCH.2016.v03.i04.020.
- Кабаева Е.Н. Дефицит фактора свертывания FXII: риски кровотечения или тромбоза? *Медвестник – информационный портал медработников Беларуси*. [Электронный ресурс] URL: <https://medvestnik.by/konspektvracha/defitsit-faktora-svertyvaniya-fxii-riski-krovotecheniya-ili-tromboza> (дата обращения: 24.07.2024). [Kabaeva E.N. Coagulation factor FXII deficiency: risks of bleeding or thrombosis? *Medvestnik – is an information portal for health workers in Belarus*. [Electronic resource] URL: <https://medvestnik.by/konspektvracha/defitsit-faktora-svertyvaniya-fxii-riski-krovotecheniya-ili-tromboza> (appeal date: 24.07.2024) (In Russ.).]
- Stavrou E.X., Brett-Morris A., Bane K.L., Long A.T., Naudin C., Kucukal E., Gandhi A., Brett-Morris A., Mumaw M.M., Izadmehr S., Merkulova A., Reynolds C.C., Alhalabi O., Nayak L., Yu W.M., Qu C.K., Meyerson H.J., Dubyak G.R., Gurkan U.A., Nieman M.T., Sen Gupta A., Renné T., Schmaier A.H. Factor XII and uPAR upregulate neutrophil functions to influence wound healing. *J Clin Invest*. 2018;128(3):944–59. doi: 10.1172/JCI92880.
- Stavrou E., Schmaier A.H. Factor XII: what does it contribute to our understanding of the physiology and pathophysiology of hemostasis & thrombosis. *Thrombosis Research*. 2010;125(3):210–5. doi: 10.1016/j.thromres.2009.11.028.
- Konrath S., Mailer R.K., Renné T. Mechanism, Functions, and Diagnostic Relevance of FXII Activation by Foreign Surfaces. *Hamostaseologie*. 2021;41(6):489–501. doi: 10.1055/a-1528-0499.
- Long A.T., Kenne E., Jung R., Fuchs T.A., Renné T. Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):427–37. doi: 10.1111/jth.13235.
- Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: Фэн, 2000. 364 с. [Zubairov D.M. Molecular basis of blood coagulation and thrombus formation. Kazan: Fen, 2000. 364p. (In Russ.).]
- Тимербаев В.Н., Киселёв С.В. Развитие представлений об иницировании свертывания крови от А.А. Шмидта до Д.М. Зубаирова. *Казанский медицинский журнал*. 2013;94(5):755–60. [Timerbaev V.N., Kiselev S.V. Development of ideas about the initiation of blood coagulation from A.A. Schmidt to D.M. Zubairova. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2013;94(5):755–60. (In Russ.).]
- Воробьева Н.А., Елизаров М.В., Аверьянова А.В., Путанов М.А., Шемякина Н.Я. Периоперационное ведение пациента с наследственным дефицитом фактора свертывания крови XII при кардиохирургической операции (клинический случай). *Анестезиология и реаниматология*. 2019;(3):97–104. doi: 10.17116/anaesthesiology201903197. [Vorobyova N.A., Elizarov M.V., Averyanova A.V., Putanov M.A., Shemyakina N.Ya. Perioperative management of a patient with hereditary deficiency of coagulation factor XII during cardiac surgery (clinical case). *Anesteziologiya i reanimatologiya = Anesthesiology and Resuscitation*. 2019;(3):97–104. doi: 10.17116/anaesthesiology201903197. (In Russ.).]
- Kessira A., Amireche A., Brouk H. A Rare Case of Factor XII Deficiency Manifesting as bleeding disorder. *ISTH Congress Abstracts*, 2022. VPB0721.
- Ахмедова В.А., Шадевский В.М., Судакова А.Н., Гаус О.В., Гудалов С.О., Шустов А.В. Редкий клинический случай болезни Хагемана у пациентки кардиологического отделения. *Русский медицинский журнал*. 2018;6(1):46–8. [Akhmedova V.A., Shadevsky V.M., Sudakova A.N., Gaus O.V., Gudalov S.O., Shustov A.V. A rare clinical case of Hageman’s disease in a patient from the cardiology department. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2018;6(1):46–8. (In Russ.).]
- Wu X., Ding Q., Wang X., Dai J., Wu W. The prevalence of heterozygous *F12* mutations in Chinese population and its relevance to incidents of thrombosis. *BMC Med Genet*. 2018;19(1):50. doi: 10.1186/s12881-018-0557-1.
- Яковлева Е.В., Демидова Е.Ю., Саломашкина В.В., Селиванова Д.С., Суринов В.Л., Горгидзе Л.А., Зозуля Н.И. Клинические проявления наследственного дефицита фактора свертывания крови XII. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(S2):89. [Yakovleva E.V., Demidova E.Y., Salomashkina V.V., Selivanova D.S., Surin V.L., Gorgidze L.A., Zozulya N.I. Clinical manifestations of hereditary deficiency of coagulation factor XII. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology*. 2022;67(S2):89. (In Russ.).]
- Al-Ansari R.Y., Alruwaili A.F., Alqahtani K.M., Al-Harbi A.F., Woodman A. Familial Multiple Coagulation Factor Deficiencies of FXI and FXII in an Asymptomatic Saudi Woman. *J Invest Med High Impact Case Rep*. 2023;11:23247096231199413. doi: 10.1177/23247096231199413.
- Fernandes H.D., Newton S., Rodrigues J.M. Factor XII Deficiency Mimicking Bleeding Diathesis: A Unique Presentation and Diagnostic Pitfall. *Cureus*. 2018;10(6):e2817. doi: 10.7759/cureus.2817.
- Работинский С.Е., Буланова Е.Л., Осокин И.П., Сизова И.Ю., Дзюба С.В. Дефицит фактора XII (фактора Хагемана) в акушерской практике: анализ двух случаев. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2022;(1):80–4. doi: 10.25555/THR.2022.1.1013. [Rabotinsky S.E., Bulanova E.L., Osokin I.P., Sizova I.Yu., Dzyuba S.V. Factor XII (Hageman factor) deficiency in obstetric practice: analysis of two cases: Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, Hemostasis and Rheology. 2022;(1):80–4. (In Russ.).]
- Lämmle B., Wuillemin W.A., Huber I., Krauskopf M., Zürcher C., Pflugshaupt R., Furlan M. Thrombocytopenia and bleeding tendency in congenital factor XII deficiency – a study on 74 subjects from 14 Swiss families. *Thromb Haemost*. 1991;65(2):117–21. PMID: 1905067.
- Cheng Q., Tucker E.I., Pine M.S., Sisler I., Matafonov A., Sun M.F., White-Adams T.C., Smith S.A., Hanson S.R., McCarty O.J., Renné T., Gruber A., Gailani D. A role for factor XIIa-mediated factor XI activation in thrombus formation *in vivo*. *Blood*. 2010;116(19):3981–9. doi: 10.1182/blood-2010-02-270918.
- Matafonov A., Leung P.Y., Gailani A.E., Grach S.L., Puy C., Cheng Q., Sun M.F., McCarty O.J., Tucker E.I., Kataoka H., Renné T., Morrissey J.H., Gruber A., Gailani D. Factor XII inhibition reduces thrombus formation in a primate thrombosis model. *Blood*. 2014;123(11):1739–46. doi: 10.1182/blood-2013-04-499111.
- Tashchilova A., Podoplelova N., Sulimov A., Kutov D., Ilin I., Pantelev M., Shikhaliyev K., Medvedeva S., Novichikhina N., Potapov A., Sulimov V. New Blood Coagulation Factor XIIa Inhibitors: Molecular Modeling, Synthesis, and Experimental Confirmation. *Molecules*. 2022;27(4):1234. doi: 10.3390/molecules27041234.
- Wilbs J., Kong X-D., Middendorp S.J., Prince R., Cooke A., Demarest C.T., Abdelhafez M.M., Roberts K., Umei N., Gonschorek P., Lamers C., Deyle K., Rieben R., Cook K.E., Angelillo-Scherrer A., Heinis C. Cyclic peptide FXII inhibitor provides safe anticoagulation in a thrombosis model and in artificial lungs. *Nat Commun*. 2020;11(1):3890. doi: 10.1038/s41467-020-17648-w.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-3-71-77>

## Анестезиологическое обеспечение у пациента с феохромоцитомой: описание клинического случая

Р.В. Милутис, Е.А. Ковалева, Н.В. Матинян, А.С. Тёмный, А.П. Казанцев, В.О. Хорошилова, И.А. Летагин

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

Контактные данные: Раиса Владимировна Милутис [milutis.raya@icloud.com](mailto:milutis.raya@icloud.com)

*Феохромоцитома (ФХЦ) — опухоль мозгового слоя надпочечника, состоящая из хромоаффинных клеток, продуцирующая катехоламины (адреналин, норадреналин и дофамин), является частным случаем симпатической паранганглиомы.*

*ФХЦ является жизнеугрожающей катехоламин-секретирующей опухолью из хромоаффинных клеток, что требует ранней и своевременной диагностики и лечения. Клиническими проявлениями ФХЦ являются артериальная гипертензия, головные боли, преимущественно в затылочной области, ощущение сердцебиения, тахикардия и гипергидроз.*

*Проведение анестезиологического обеспечения при операциях по поводу удаления новообразования (ФХЦ) сопровождается жизнеугрожающими состояниями в периоперационном периоде.*

*Цель исследования — представить особенности ведения периоперационного периода у пациента с ФХЦ.*

*Материалы и методы.* У пациента 17 лет была выявлена ФХЦ правого надпочечника. После проведения тщательной предоперационной подготовки было выполнено оперативное вмешательство в объеме: лапаротомия, адреналэктомия справа. Благодаря соблюдению принятой в нашем учреждении современной стратегии анестезиологического обеспечения течение послеоперационного периода было стабильным. На 3-и сутки после операции ребенок был переведен в профильное отделение, на 9-е — выписан из стационара под динамическое наблюдение врача-эндокринолога по месту жительства. Бессобытийная выживаемость у пациента составила 82 нед.

*Заключение.* Тщательная предоперационная подготовка пациента альфа 1-адреноблокаторами на протяжении 1 мес, стабилизация гемодинамики в периоперационном периоде предотвращают жизнеугрожающие осложнения, такие как нарушения гемодинамики в виде интраоперационной гипертензии и последующей гипотонии после пережатия сосудов, питающих опухоль, послеоперационная гипотония в рамках сочетанной анестезии с использованием эпидуральной анальгезии.

**Ключевые слова:** детская онкология, феохромоцитома, анестезиология-реанимация, расширенный периоперационный мониторинг, эпидуральная анальгезия

**Для цитирования:** Милутис Р.В., Ковалева Е.А., Матинян Н.В., Тёмный А.С., Казанцев А.П., Хорошилова В.О., Летагин И.А. Анестезиологическое обеспечение у пациента с феохромоцитомой: описание клинического случая. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(3):71–7.

### Информация об авторах

Р.В. Милутис: врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [milutis.raya@icloud.com](mailto:milutis.raya@icloud.com); <https://orcid.org/0009-0006-3326-0636>

Е.А. Ковалева: врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [Mel\\_amory@mail.ru](mailto:Mel_amory@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-9492-034X>, SPIN-код: 7122-7508, AuthorID: 1095035

Н.В. Матинян: д.м.н., заведующая отделением анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [n9031990633@yandex.ru](mailto:n9031990633@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-код: 9829-6657, AuthorID: 884136

А.П. Казанцев: д.м.н., заведующий хирургическим отделением с проведением химиотерапии (детей раннего возраста) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [opsoanat@mail.ru](mailto:opsoanat@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>, AuthorID: 868068

А.С. Тёмный: 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: [kroouk93@gmail.com](mailto:kroouk93@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>

В.О. Хорошилова: врач-детский эндокринолог поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [89031699285@yandex.ru](mailto:89031699285@yandex.ru); <https://orcid.org/0009-0003-1450-8710>

И.А. Летагин: врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [iffan80@mail.ru](mailto:iffan80@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-0137-4998>, SPIN-код: 9361-1510, AuthorID: 934723

### Вклад авторов

Р.В. Милутис: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, статистическая обработка данных, написание текста статьи, составление резюме

Е.А. Ковалева: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста статьи

Н.В. Матинян, А.П. Казанцев: концепция и дизайн исследования

А.С. Тёмный, В.О. Хорошилова, И.А. Летагин: сбор и обработка данных

**Anesthetic management in a patient with pheochromocytoma: a case report****R.V. Milutis, E.A. Kovaleva, N.V. Matinyan, A.S. Temnyy, A.P. Kazantsev, V.O. Khoroshilova, I.A. Letyagin***N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia*

*Pheochromocytoma a tumor of the medullary layer of the adrenal gland composed of chromaffin cells that produces catecholamines (adrenaline, noradrenaline, and dopamine), is a special case of sympathetic paraganglioma.*

*Pheochromocytoma is a life-threatening catecholamine-secreting tumor of chromaffin cells, which requires early and timely diagnosis and treatment. The clinical manifestations of pheochromocytoma are arterial hypertension, headaches predominantly in the occipital region, palpitations, tachycardia and hyperhidrosis.*

*Anesthesiological support during surgeries for neoplasm removal (pheochromocytoma) is accompanied by life-threatening conditions in the perioperative period.*

**Purpose to the study** – to present the peculiarities of perioperative period management in a patient with pheochromocytoma.

**Materials and methods.** A 17-year-old patient was diagnosed with pheochromocytoma of the right adrenal gland. After thorough preoperative preparation, surgical intervention in the volume of adrenalectomy was performed. Due to compliance with the modern strategy of anesthesiology adopted in our institution, the course of the postoperative period was stable. On the 3<sup>rd</sup> day after the operation the child was transferred to the specialized department, and on the 9<sup>th</sup> day he was discharged from the hospital under the dynamic observation of the endocrinologist at the place of residence. Event-free survival rate in the patient amounted to 82 weeks.

**Conclusion.** Thorough preoperative preparation of the patient with alpha 1-adrenoblockers for 1 month, stabilization of hemodynamics in the perioperative period prevents life-threatening complications, such as hemodynamic disorders in the form of intraoperative hypertension and subsequent hypotension after clamping of tumor-feeding vessels, postoperative hypotension, within the framework of combined anesthesia using epidural analgesia.

**Key words:** pediatric oncology, pheochromocytoma, anesthesiology-resuscitation, extended perioperative monitoring, epidural analgesia

**For citation:** Milutis R.V., Kovaleva E.A., Matinyan N.V., Temnyy A.S., Kazantsev A.P., Khoroshilova V.O., Letyagin I.A. Anesthetic management in a patient with pheochromocytoma: a case report. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(3):71–7.

**Information about the authors**

*R.V. Milutis: Anesthesiologist-Resuscitator of the Anesthesiology-Resuscitation Department 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: milutis.raya@icloud.com; <https://orcid.org/0009-0006-3326-0636>, SPIN-код: 9170-8133, AuthorID: 1241162*

*E.A. Kovaleva: Anesthesiologist-Resuscitator of the Anesthesiology-Resuscitation Department 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: MeI\_amory@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9492-034X>, SPIN-code: 7122-7508, AuthorID: 1095035*

*N.V. Matinyan: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation 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: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-code: 9829-6657, AuthorID: 884136*

*A.P. Kazantsev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Surgical Department with Chemotherapy (Young Children) 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: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>, AuthorID: 868068*

*A.S. Temnyy: Pediatric Oncologist of the Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment Methods No. 2 (Tumors of the 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: krooyk93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>*

*V.O. Khoroshilova: Pediatric Endocrinologist Polyclinic Department 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: 89031699285@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0003-1450-8710>*

*I.A. Letyagin: Anesthesiologist-Resuscitator of the Anesthesiology-Resuscitation Department 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: ifjan80@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0137-4998>, SPIN-code: 9361-1510, AuthorID: 934723*

**Authors' contributions**

*R.V. Milutis: study concept and design, data collection and processing, statistical data processing, writing the text of the article, composing a resume*

*E.A. Kovaleva: study concept and design, data collection and processing, writing the text of the article*

*N.V. Matinyan, A.P. Kazantsev: study concept and design*

*A.S. Temnyy, V.O. Khoroshilova, I.A. Letyagin: data collection and processing*

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

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

**Информированное согласие.** От законных представителей пациента получено письменное добровольное информированное согласие на использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в обезличенной форме в научных целях. / **Informed consent.** A written voluntary informed consent was obtained from the patient's legal representative for the use of his medical data (results of examination, treatment and observation) in an impersonal form for scientific purposes.

## Введение

Феохромоцитома (ФХЦ) — это опухоль мозгового слоя надпочечника, состоящая из хромоаффинных клеток, продуцирующая катехоламины (адреналин, норадреналин и дофамин), является частным случаем симпатической параганглиомы (ПГ).

ПГ — это опухоль, состоящая из вненадпочечниковой хромоаффинной ткани симпатических паравертебральных ганглиев грудной клетки, брюшной полости и таза [1].

ФХЦ является редко встречающейся, жизнеугрожающей катехоламин-секретирующей опухолью. Клиническими проявлениями служат артериальная гипертензия (АГ), головные боли (преимущественно в затылочной области), ощущение сердцебиения, тахикардия и чрезмерная потливость. Все это требует ранней и своевременной диагностики и лечения.

Частота встречаемости ФХЦ у детей в популяции, по данным литературы, составляет 0,57 случая на 100 000 человек, а средний возраст манифестации заболевания — 11–12 лет [2, 3]. Мальчики в детском возрасте заболевают ФХЦ чаще девочек в соотношении 2:1, что несколько отличается от взрослых пациентов, где заболеваемость примерно равная. ФХЦ встречаются как спорадически, так и в составе наследственных синдромов: множественной эндокринной неоплазии (RET) 2-го типа А и Б, синдрома фон Гиппеля—Линдау (мутация в гене *VHL*), нейрофиброматоза (NF) 1-го типа и синдромов ПГ—ФХЦ (SDNx) [4, 5].

У детей с АГ распространенность ФХЦ составляет около 1,7 %. По меньшей мере у трети пациентов с ФХЦ причиной заболевания является наследственная мутация. В норме в мозговом слое надпочечников выделяется тирозин, являющийся предшественником катехоламинов. Проходя через серию ферментативных реакций, он превращается в L-диоксифенилаланин (ДОФА), а далее при помощи фермента тирозингидроксилазы ДОФА превращается в дофамин. В свою очередь дофамин превращается в норадреналин и, наконец, происходит синтез адреналина.

ФХЦ в 80–85 % случаев секретирует избыток катехоламинов, в связи с чем она имеет характерный симптомокомплекс и является причиной возникновения вторичной АГ в 2 % случаев всех гипертензий у детей, среди которых устойчивая форма наблюдается в 60–90 %. У 67 % пациентов отмечаются головные боли в сочетании с АГ, что служит основными симптомами заболевания. В то же время учащенное сердцебиение, потливость, бледность, тошнота и приливы наблюдаются только у 47–57 % [6, 7].

К стандартам лабораторной диагностики относят определение свободных метанефринов и норметанефринов в плазме, а также фракций метанефринов в суточной моче. По данным современной литературы, эти тесты обладают 100 % чувствительностью и имеют от 94 до 96 % специфичности [8]. В настоящее время такие лабораторные методы, как определение содержания катехоламинов (адреналин, норадрена-

лин и дофамин) в плазме крови и в суточной моче, а также определение ванилилманделиновой кислоты в моче (VMA), считаются методами с более низкой чувствительностью (от 63 до 92 %) [9].

Однако есть факторы, влияющие на ложноположительные результаты, которые обязательно надо исключить перед проведением специфического лабораторного исследования: прием блокаторов кальциевых каналов, бета-блокаторов, антидепрессантов, бупропиона, амфетамина, эфедрина, кофеина, никотина, леводопы, альфа-метилдопы, а также снижение физической нагрузки и потребления продуктов в пищу с высоким содержанием катехоламинов [10, 11]. Важно при определении фракций метанефринов в плазме крови выполнять забор лежа, так как в положении сидя отмечается повышение уровня метанефринов.

Первичным методом визуализации является ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшинного пространства (область надпочечников). На первом этапе выявления опухоли используют и такие методы, как компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография брюшной полости, сканирование с использованием метайодбензилгуанидина, позитронно-эмиссионная томография с фтордопамином, фтордезоксиглюкозой и [<sup>18</sup>F]-фтордигидроксибензилаланином [5].

Единственный радикальный метод лечения ФХЦ — хирургический.

Анестезиологическое обеспечение при хирургическом лечении ФХЦ является одним из сложных разделов анестезиологии. В течение 5 лет после операции по поводу ФХЦ выживают более 95 % больных, а частота рецидивов не достигает 10 % [1]. Резкие колебания артериального давления, острые расстройства мозгового и коронарного кровообращения, сердечно-сосудистая недостаточность, нарушения сердечного ритма определяют высокую степень хирургического и анестезиологического риска. В связи с этим особое значение приобретают предоперационная подготовка врачом-эндокринологом и анестезиологическое обеспечение с регионарным компонентом.

## Материалы и методы

Было получено информированное согласие от законных представителей на использование информации о ребенке в статье, а также согласие на применение препаратов “off-label”.

*Пациент К., 17 лет, мужского пола, поступил в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДОиГ). Из анамнеза заболевания известно, что первые симптомы появились в 3 года, когда начал отмечать периодически возникающую головную боль в затылочной области пульсирующего характера, потливость. Однако, учитывая неонатальный анамнез (перинатальное поражение центральной нервной системы ишемически-гипоксического генеза, генерализованная внутриутроб-*

ная инфекция неуточненной этиологии с преимущественным поражением центральной нервной системы и легких) и сопутствующую патологию (органическое непсихотическое расстройство с легко выраженным интеллектуально-мнестическим недоразвитием, с выраженными эмоционально-волевыми нарушениями по возбуждимо-демонстративному типу, обусловленное смешанными причинами (резидуальная энцефалопатия, гипертензионный синдром); неврозоподобный энурез (дневной и ночной)), в лечебно-профилактическое учреждение родители обратились не сразу.

При обследовании по месту жительства выявлены задержка роста, полового созревания, повышение артериального давления (АД) до 160/100 мм рт. ст., по данным УЗИ брюшинного пространства в области правого надпочечника диагностировано образование 8,6 × 6,8 см. Была назначена симптоматическая гипотензивная терапия. Дообследование не проводилось, по месту жительства установлен диагноз «эутириоз». В гормональном профиле: фолликулостимулирующий гормон – 3,4 мМЕ/мл, лютеинизирующий гормон (ЛГ) – 9,2, тестостерон – 927 нг/дл, остальные показатели в пределах нормы.

При первичном обращении в НИИ ДОиГ: по шкале Таннера – 5, ложная гинекомастия, задержка роста. Также обращали на себя внимание темные круги под глазами, скротальный язык. На коже множественные лентиги шеи, подмышек, передней грудной стенки, пятна цвета «кофе с молоком» на спине, ягодицах, конечностях.

Выполнено комплексное дообследование:

- содержание общего метанефрина в суточной моче – 612,9 мкг/сут (N = 25–312), общего норметанефрина – 8441,0 (N = 35–445);
- содержание 17-гидроксипрогестерона в венозной крови – 1,6 нг/мл (N = 0,2–2,1), общего альдостерона – 33,87 мкг/сут (N = 5–19);
- гормональный профиль: ЛГ – 15,8 мМЕ/мл (N = 1,2–8,6); пролактин мономерный – 18,5 нг/мл (N = 2,67–13,13);
- КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием: абдоминально справа обнаружено объемное образование, исходящее из правого надпочечника, размерами 90 × 70 × 72 мм, округлой формы с преимущественно ровными контурами, неоднородной структуры с наличием низкоплотных зон (некроз?), активно накапливающее контрастное вещество. В артериальную фазу определяется сеть множественных артериальных сосудов в толще опухоли. Образование прилежит к правой доле печени, верхнему полюсу правой почки, деформируя ее к нижней полой вене (НПВ). В венозную фазу определяется неравномерное распределение контраста в просвете НПВ на уровне почечных вен. Почки нормальных размеров, накопление и выведение контрастного препарата не изменено. Кортико-медуллярная дифференцировка сохранена. Лоханки не расширены. Контраст в мочеточниках и мочевом пузыре прослеживается. Определяются по 2 почечные артерии с обеих сторон.

Учитывая АД (подъемы АД до 160/100 мм рт. ст.), в качестве предоперационной подготовки назначен препарат из группы селективных конкурентных блокаторов постсинаптических альфа 1-адренергических рецепторов – доксазозин 1 мг 1 раз в сутки в первую неделю приема. С учетом удовлетворительной переносимости препарата на 2-й неделе приема увеличена его дозировка до 2 мг 1 раз в сутки.

Через 30 дней с момента начала терапии доксазолином достигнуто целевое значение АД (120/80 мм рт. ст.). Была выполнена биопсия новообразования.

По данным повторного лабораторного обследования: норметанефрина в суточной моче – 8280 мкг/сут (норма до 390); метанефрина в суточной моче – 327 мкг/сут (норма до 320); кортизол – 335 нмоль/л; пролактин – 173 мМЕ/л (норма); тестостерон – 31 нмоль/л (умеренно повышен).

По данным МРТ головного мозга: данных за патологические изменения не выявлено.

Костный возраст по данным рентгена кистей рук соответствует паспортному возрасту.

#### **Хирургическое лечение**

Решающее значение в лечении пациента после предоперационной подготовки отводится оперативному лечению.

Одним из критериев успешного прогноза заболевания является радикальность проводимых операций (R0). Удаление опухоли целесообразно только моноблочно без разрыва капсулы. В процессе мобилизации образования хирург должен стремиться к минимальному воздействию на капсулу опухоли – мобилизация «острым путем» по принципу «от сосуда к пораженному органу».

Прекращение оттока венозной крови, насыщенной катехоламинами, от пораженного опухолью надпочечника вследствие раннего лигирования надпочечниковой вены достоверно снижает частоту и степень тяжести интраоперационной лабильности гемодинамики.

Это является ключевым этапом хирургического лечения пациентов с ФХЦ. Немаловажен правильный выбор оперативного доступа и объема хирургического вмешательства.

Соблюдение всех критериев обеспечивает наилучший результат в лечении пациентов с ФХЦ.

#### **Анестезиологическое обеспечение**

На момент поступления пациента в операционную состояние оценивалось как удовлетворительное, исходные параметры гемодинамики: АД – 106/60 (пульс – 78), частота сердечных сокращений (ЧСС) – 106/мин, SpO<sub>2</sub> – 100 %. В ходе оперативного вмешательства использовался расширенный мониторинг (дополнительно к Гарвардскому стандарту – инвазивное измерение АД, мониторинг глубины седации).

Индукцию анестезии проводили ингаляционным анестетиком севофлураном. После внутривенного введения опиоидного анальгетика фентанила в дозе 5 мкг/кг, миорелаксанта рокурония бромида 0,6 мг/кг, дексаметазона 0,2 мг/кг и ондансетрона 0,2 мг/кг в целях профилактики послеоперационной тошноты и рвоты выполнена интубация трахеи.

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) проводилась в протективном режиме (режим ИВЛ – Pressure Control с дыхательным объемом 6–8 мл/кг,  $FiO_2$  45–65 % – для поддержания  $SpO_2 > 92$  % и  $e\text{tCO}_2$  32–45 мм рт. ст.). Установлен центральный венозный катетер в правую внутреннюю яремную вену. Начата инфузионная терапия растворами кристаллоидов (йоностерил) 10–15 мл/кг/ч. Поддержание анестезии осуществляли севофлураном (1 минимальная альвеолярная концентрация). Миоплегию поддерживали постоянной инфузией раствора рокурония бромидом 0,2 мг/кг/ч постоянной инфузией. Анальгетический компонент реализовали путем проведения эпидуральной блокады (ЭБ) на уровне Th9–Th10 с последующей инфузией раствора ропивакаина 0,2 % в катетер эпидурального пространства через эластомерную помпу со скоростью 0,2 мл/кг/ч.

В рамках подготовки пациента перед прогнозируемой интраоперационной АГ и тахикардией начата внутривенная инфузия:

- кардиоселективный бета-адреноблокатор – Бревикард (эсмолол) в нагрузочной дозе 80 мкг, затем продолжена инфузия со скоростью 200 мкг/кг/мин;
- магния сульфат 25 % – 0,1 г/кг/ч;
- блокатор постсинаптических альфа 1-адренорецепторов – Эбрантил (урапидил) со скоростью 0,4 мг/кг/ч (16 мг/ч).

На фоне проводимой подготовки перед разрезом кожи показатели гемодинамики были стабильными: АД – 114/73 мм рт. ст. (пульс – 84), ЧСС – 85/мин. В дальнейшем во время хирургического вмешательства и манипуляций с опухолью возникали гемодинамические колебания (повышение АД до 201/126 мм рт. ст. (пульс – 149), прирост среднего АД составил 35 % по сравнению с показателями до манипуляций, ЧСС – 107/мин), что потребовало болюсного внутривенного введения Эбрантила (урапидила) в дозе 25 мг дважды.

В момент перевязки сосудов опухоли введение Бревикарда, Эбрантила и раствора сульфата магния было отменено, чтобы избежать резкого падения АД. Однако после удаления опухоли у пациента отмечалось развитие выраженной артериальной гипотонии до 41/34 мм рт. ст. (пульс – 37). В целях кардио- и вазопрессорной поддержки начата внутривенная инфузия норадреналина со стартовой дозы 0,3 мкг/кг/мин (с постепенным увеличением до 0,7 мкг/кг/мин) и допамина 12 мкг/кг/мин. Учитывая критическое снижение АД остановлено эпидуральное введение ропивакаина, чтобы исключить дополнительные факторы снижения АД.

Артериальная гипотензия в пределах 71/46 (пульс – 54) – 87/52 мм рт. ст. (пульс – 62) сохранялась у пациента несмотря на кардио-вазотоническую поддержку, в связи с чем была прекращена подача ингаляционного анестетика севофлурана и осуществлен переход на внутривенное введение раствора кетамина в дозе 2 мг/кг каждые 20 мин. С гормонозаместительной целью введен метилпреднизолон 0,5 мг/кг.

После окончания операции, учитывая сохраняющуюся нестабильность гемодинамики, принято решение о переводе пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) на ИВЛ.

Продолжительность операции составила 180 мин, кровопотеря – 300,0 мл.

#### Послеоперационный период

Пациент поступил из операционной в ОРИТ на транспортном аппарате ИВЛ в сопровождении анестезиолога-реаниматолога. После удаления образования интраоперационно отмечался кризис гемодинамики, проявляющийся главным образом в развитии резкой гипотензии, что связано с резким уменьшением концентрации катехоламинов и их метаболитов в крови. При поступлении в ОРИТ: состояние пациента крайне тяжелое, гемодинамика нестабильна. Проводилась вазопрессорная поддержка норадреналином 0,7 мкг/кг/мин, кардиотоническая – допамином 12 мкг/кг/мин. Продолжена ИВЛ через эндотрахеальную трубку в режиме SIMV с параметрами: дыхательный объем – 300 мл, частота дыхания – 20, PEEP – 4,  $FiO_2$  – 40 %. После полного восстановления сознания и мышечного тонуса через 3 ч пациент экстубирован. По данным электрокардиомонитора ритм синусовый. Гемодинамика с тенденцией к гипотонии, продолжена вазопрессорная поддержка норадреналином 0,1 мкг/кг/мин, кардиотоническая – допамином 6 мкг/кг/мин. В течение первых послеоперационных суток гемодинамическая поддержка была отменена.

За время наблюдения в ОРИТ состояние пациента оставалось стабильным, нарушений гемодинамики не наблюдалось. Послеоперационный дренаж удален на 2-е сутки. На 3-и сутки больной переведен в профильное отделение.

На 9-е послеоперационные сутки пациент выписан из стационара.

#### Обсуждение

Анестезиологическое обеспечение при хирургическом лечении ФХЦ является сложной задачей. При отсутствии противопоказаний чаще используется сочетанная анестезия – общая анестезия с регионарной блокадой.

В настоящее время хирургическое вмешательство является единственным доступным методом лечения, однако несет в себе потенциальные риски: гипертонические и гипотензивные кризы, нарушения ритма сердца, острые нарушения мозгового кровообращения из-за высвобождения катехоламинов из опухоли и во время манипуляций с опухолью [12].

На сегодняшний день не достигнуто единого мнения относительно стандартизированной предоперационной стратегии, отчасти из-за недостатка данных высококачественных научно-обоснованных исследований, сравнивающих различные схемы лечения.

Одним из важнейших этапов в терапии ФХЦ у детей является адекватное предоперационное ведение пациентов с нейроэндокринными опухолями в целях

предотвращения гипертонического и гипoadреналового кризов в интраоперационном периоде, а именно блокада альфа-адренорецепторов.

Использование альфа-блокаторов привело к резкому снижению осложнений с 45–69 до 3 % [13]. Бета-блокаторы назначаются в предоперационном периоде в целях компенсации рефлекторной тахикардии. В педиатрии используют следующие препараты:

- селективный блокатор альфа 1-адренорецепторов (доксазозин) в дозе 1–2 мг/сут с постепенным увеличением дозы до 16 мг/сут до стойкого купирования АГ;

- неселективный  $\beta$ -блокатор (пропранолол) по 1–2 мг/кг/сут, с повышением дозы до полного купирования тахикардии;

- селективный  $\beta$  1-блокатор (атенолол) по 0,5–1 мг/кг/сут.

Особое внимание в послеоперационном периоде необходимо уделять контролю уровня гликемии и оценке развития надпочечниковой недостаточности у пациентов после: 1) двусторонней адреналэктомии; 2) двусторонней резекции надпочечников; 3) односторонней резекции единственного оставшегося надпочечника; 4) большого объема кровопотери. Гипогликемия может развиваться после операции из-за повторного гиперинсулинизма, вызванного снижением уровня катехоламинов [14–16].

В случае нашего пациента гипертензию надпочечникового происхождения можно было предположить исходя из данных анамнеза: АГ с раннего возраста, которая имела кризовое течение с быстрым повышением уровня АД, сопровождалась классической триадой катехоламинового криза (тахикардия, профузное потоотделение, головная боль); также ввиду отсутствия определенных критериев исключались иные

причины вторичной АГ. Необходимо учесть тот факт, что для ФХЦ АГ не всегда является обязательным компонентом. Выбор доксазозина в качестве препарата предоперационной подготовки позволил снизить риски осложнений в послеоперационном периоде, а также предотвратить гипертонический и гипoadреналовый кризы в интраоперационном периоде.

### Заключение

Проблемы комплексной диагностики, лечения, и в частности особенностей периоперационного ведения и анестезиологического пособия при ФХЦ, сохраняют свою значимость, несмотря на большие достижения, произошедшие за последние годы.

Хромаффинные опухоли надпочечников являются высокоагрессивными в гормональном отношении новообразованиями, что предъявляет высокие требования к тщательной предоперационной подготовке больных, уровню анестезиологической и реанимационной бригад, оснащению стационаров аппаратами для мониторинга пациентов и необходимыми лекарственными препаратами. Требуются тщательная предоперационная подготовка пациентов, профилактика интраоперационной гиповолемии, гипертонии и послеоперационной гипотонии, адекватная инфузионно-трансфузионная терапия.

Несмотря на предоперационную подготовку, невозможно избежать критических значений интраоперационного АД. Адекватная тактика кардиовасотонической поддержки, применение эпидуральной анальгезии, грамотное ведение пациента в послеоперационном периоде, включающее в себя раннее начало энтерального питания и активизацию, способствовали быстрому восстановлению и переводу больного в профильное отделение на 3-и сутки.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Юкина М.Ю. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы. Эндокринная хирургия. 2015;9(3):15–33. doi: 10.14341/serg2015315-33. [Mel'nichenko G.A., Troshina E.A., Bel'tsevich D.G., Kuznetsov N.S., Yukina M.Yu. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endokrinnyaya khirurgiya = Endocrine Surgery*. 2015;9(3):15–33. (In Russ.)].
2. Barontini M., Levin G., Sanso G. Characteristics of pheochromocytoma in a 4- to 20-year-old population. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1073:30–7. doi: 10.1196/annals.1353.003.
3. Jochmanova I., Abcede A.M.T., Guerrero R.J.S., Malong C.L.P., Wesley R., Huynh T., Gonzales M.K., Wolf K.I., Jha A., Knue M., Prodanov T., Nilubol N., Mercado-Asis L.B., Stratakis C.A., Pacak K. Clinical characteristics and outcomes of SDHB-related pheochromocytoma and paraganglioma in children and adolescents. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(4):1051–63. doi: 10.1007/s00432-020-03138-5.
4. Bausch B., Wellner U., Bausch D., Schiavi F., Barontini M., Sanso G., Walz M.K., Peczkowska M., Weryha G., Dall'igna P., Cecchetto G., Bisogno G., Moeller L.C., Bockenbauer D., Patocs A., Rácz K., Zabolotnyi D., Yaremchuk S., Dzivite-Krisane I., Castinetti F., Taieb D., Malinoc A., von Dobschuetz E., Roessler J., Schmid K.W., Opocher G., Eng C., Neumann H.P. Long-term prognosis of patients with pediatric pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer*. 2013;21(1):17–25. doi: 10.1530/ERC-13-0415.
5. Ludwig A.D., Feig D.I., Brandt M.L., Hicks M.J., Fitch M.E., Cass D.L. Recent advances in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma in children. *Am J Surg*. 2007;194(6):792–6; discussion 796–7. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.08.028.
6. Havekes B., Romijn J.A., Eisenhofer G., Adams K., Pacak K. Update on pediatric pheochromocytoma. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(5):943–50. doi: 10.1007/s00467-008-0888-9.
7. Londe S. Causes of hypertension in the young. *Pediatr Clin North Am*. 1978;25(1):55–65. doi: 10.1016/S0031-3955(16)33532-5.
8. Ludwig A.D., Feig D.I., Brandt M.L., Hicks M.J., Fitch M.E., Cass D.L. Recent advances in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma in children. *Am J Surg*. 2007;194(6):792–6; discussion 796–7. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.08.028.
9. Pacak K., Linehan W.M., Eisenhofer G., Walther M.M., Goldstein D.S. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med*. 2001;134(4):315–29. doi: 10.7326/0003-4819-134-4-200102200-00016.
10. Deutschbein T., Unger N., Jaeger A., Broecker-Preuss M., Mann K., Petersenn S. Influence of various confounding variables and storage conditions on metanephrine and normetanephrine levels in plasma. *Clin Endocrinol*. 2010;73(2):153–60. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03761.x.
11. Hoy L.J., Emery M., Wedzicha J.A., Davison A.G., Chew S.L., Monson J.P. Obstructive sleep apnea presenting as pseudopheochromocytoma: a case report. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2033–8. doi: 10.1210/jc.2003-031348.
12. Challis B.G., Casey R.T., Simpson H.L., Gurnell M. Is there an optimal reoperative management strategy phaeochromocytoma/paraganglioma? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86(2):163–7. doi: 10.1111/cen.13252.
13. Fishbein L., Orłowski R., Cohen D. Pheochromocytoma/paraganglioma: review of perioperative management of blood pressure and update on genetic mutations associated with pheochromocytoma. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(6):428–34. doi: 10.1111/jch.12084.
14. Prys-Roberts C., Farndon J.R. Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with pheochromocytoma. *World J Surg*. 2002;26(8):1037–42. doi: 10.1007/s00268-002-6667-z.
15. Kocak S., Aydıntug S., Canakci N. Alpha blockade in preoperative preparation of patients with pheochromocytomas. *Int Surg*. 2002;87(3):191–4. PMID: 12403097.
16. Hack H.A. The perioperative management of children with phaeochromocytoma. *Paediatr Anaesth*. 2000;10(5):463–76. doi: 10.1046/j.1460-9592.2000.00504.x.

Статья поступила в редакцию: 11.06.2024. Принята в печать: 30.08.2024.

Article was received by the editorial staff: 11.06.2024. Accepted for publication: 30.08.2024.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-3-78-86>

## Синдром Блоха–Сульцбергера в практике врача-детского онколога

Е.Е. Зеленова<sup>1,2</sup>, Т.С. Бельшева<sup>1</sup>, В.В. Семенова<sup>1,2</sup>, И.О. Баринаова<sup>1</sup>, Е.В. Шарাপова<sup>1</sup>, В.М. Козлова<sup>1</sup>, И.С. Клецкая<sup>3</sup>, О.В. Югай<sup>1</sup>, Д.А. Волчек<sup>4</sup>, Т.Т. Валиев<sup>1,4</sup>, Т.В. Наседкина<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук»;

Россия, ГСП-1, 119991, Москва, ул. Вавилова, 32;

<sup>3</sup>Российская детская клиническая больница – филиал ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117;

<sup>4</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контактные данные:** Екатерина Евгеньевна Зеленова [zelenovayeye@gmail.com](mailto:zelenovayeye@gmail.com)

*Синдром Блоха–Сульцбергера (СБС) – редкий генодерматоз, ассоциированный с патогенными вариантами гена IKBKG (NEMO), локализованном на длинном плече X-хромосомы (Xq28). Среди клинических проявлений наиболее часто встречаются типичное стадийное поражение кожи, развитие офтальмологических и неврологических нарушений, а также аномалии строения зубов, волос и ногтей. Онкологические заболевания при СБС наблюдаются крайне редко и представлены единичными случаями ретинобластомы (РБ), нефробластомы, лейкоза и рака кожи.*

*В данной статье представлено описание 2 семей с СБС. В обоих случаях передача делеции 4–10-го экзонов гена IKBKG происходила по материнской линии. В первом случае офтальмологические изменения были подозрительны в отношении РБ, однако после обследования был установлен фиброз стекловидного тела и отслойка сетчатки. Во втором случае у одной из 3 сестер выявлен плоскоклеточный рак кожи в возрасте 11 лет.*

*Приведенные клинические наблюдения совместно с данными литературы демонстрируют важность повышения осведомленности детских онкологов о СБС ввиду возможной ассоциации данного синдрома с онкогенным риском.*

**Ключевые слова:** синдром Блоха–Сульцбергера, ретинобластома, плоскоклеточный рак кожи

**Для цитирования:** Зеленова Е.Е., Бельшева Т.С., Семенова В.В., Баринаова И.О., Шарাপова Е.В., Козлова В.М., Клецкая И.С., Югай О.В., Волчек Д.А., Валиев Т.Т., Наседкина Т.В. Синдром Блоха–Сульцбергера в практике врача-детского онколога. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(3):78–86.

### Информация об авторах

Е.Е. Зеленова: врач-генетик поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, старший лаборант лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, e-mail: [zelenovayeye@gmail.com](mailto:zelenovayeye@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-2197-8863>, SPIN-код: 6823-6353, AuthorID: 57223395012, ResearcherID: CAJ-5310-2022

Т.С. Бельшева: д.м.н., ведущий научный сотрудник поликлинического отделения службы внебюджетной медицинской деятельности НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [klinderma@bk.ru](mailto:klinderma@bk.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, SPIN-код: 2645-4049, AuthorID: 57210744855, ResearcherID: AAC-7459-2022

В.В. Семенова: врач-генетик поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, аспирант лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, e-mail: [sulpiridum@yandex.ru](mailto:sulpiridum@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>, SPIN-код: 9014-2847

И.О. Баринаова: старший лаборант лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, e-mail: [irina.barinova.98@mail.ru](mailto:irina.barinova.98@mail.ru)

Е.В. Шарাপова: врач-онколог поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [SharapovaE.V@yandex.ru](mailto:SharapovaE.V@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-5836-0338>, SPIN-код: 5236-8312

В.М. Козлова: врач-генетик поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [valentina-mk2011@yandex.ru](mailto:valentina-mk2011@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>

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

О.В. Югай: врач-офтальмолог поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [yuga1983@mail.ru](mailto:yuga1983@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-4601-4726>, SPIN-код: 1038-6756

Д.А. Волчек: к.м.н., врач-ортодонт, доцент кафедры стоматологии Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: [volчек\\_d\\_a@staff.sechenov.ru](mailto:volчек_d_a@staff.sechenov.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9944-3826>, SPIN-код: 5977-5593

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, профессор кафедры онкологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова e-mail: [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>, SPIN-код: 9802-8610

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

### Вклад авторов

Е.Е. Зеленова: обзор публикаций по теме исследования, сбор данных, выполнение генетического исследования, подготовка текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи

Т.С. Бельшева: консультирование пациентов, разработка концепции статьи, выполнение панч-биопсии, предоставление фотоматериалов, редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи

В.В. Семенова, В.М. Козлова: консультирование пациентов, интерпретация результатов генетического исследования, утверждение окончательного варианта статьи

И.О. Барина: выполнение генетического исследования, утверждение окончательного варианта статьи  
 Е.В. Шарапова: клиническое наблюдение пациентов, назначение лечения, утверждение окончательного варианта статьи  
 И.С. Клецкая: предоставление фотоматериалов, гистологическое исследование образцов кожи, утверждение окончательного варианта статьи  
 О.В. Югай: предоставление данных офтальмологического обследования, редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи  
 Д.А. Волчек: проведение комплексного стоматологического осмотра, предоставление фотоматериалов, утверждение окончательного варианта статьи  
 Т.Т. Валиев: разработка концепции статьи, редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи  
 Т.В. Наседкина: разработка концепции статьи, интерпретация результатов генетического исследования, редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи

## Bloch–Sulzberger syndrome in the practice of a pediatric oncologist

**E.E. Zelenova<sup>1,2</sup>, T.S. Belysheva<sup>1</sup>, V.V. Semenova<sup>1,2</sup>, I.O. Barinova<sup>2</sup>, E.V. Sharapova<sup>1</sup>, V.M. Kozlova<sup>1</sup>, I.S. Kleetskaya<sup>3</sup>, O.V. Yugay<sup>1</sup>, D.A. Volchek<sup>4</sup>, T.T. Valiev<sup>1,4</sup>, T.V. Nasedkina<sup>2</sup>**

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

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

<sup>3</sup>Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia; <sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; Bldg. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia

*Bloch–Sulzberger syndrome (SBS, incontinentia pigmenti) is a rare genodermatosis associated with pathogenic variants of the IKBKG (NEMO) gene localized on the long arm of the X chromosome (Xq28). Among the clinical manifestations, the most common are typical stage-by-stage skin lesions, the development of ophthalmological and neurological pathology, as well as abnormalities of teeth, hair and nails. Cancer in SBS is extremely rare and known by sporadic cases of retinoblastoma, Wilms tumor, leukemia and skin cancer.*

*We performed clinical and genetic investigation of two families with SBS. In both cases, the deletion of the 4–10 exons of the IKBKG gene was transmitted through the maternal line. In the first case, ophthalmological changes were suspicious of retinoblastoma, but further examination revealed vitreous fibrosis and retinal detachment. In the second case, one of the three sisters was diagnosed with squamous cell skin carcinoma at the age of 11.*

*These clinical observations and the literature review, make necessary to increase the awareness of pediatric oncologists about SBS due to the possible association of this syndrome with an oncogenic risk.*

**Key words:** Bloch–Sulzberger syndrome, retinoblastoma, squamous cell carcinoma

**For citation:** Zelenova E.E., Belysheva T.S., Semenova V.V., Barinova I.O., Sharapova E.V., Kozlova V.M., Kleetskaya I.S., Yugay O.V., Volchek D.A., Valiev T.T., Nasedkina T.V. Bloch–Sulzberger syndrome in the practice of a pediatric oncologist. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(3):78–86.

### Information about the authors

*E.E. Zelenova: Geneticist Polyclinic Department 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, Senior Lab Assistant of the Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: zelenovayeye@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2197-8863>, SPIN-code: 6823-6353, AuthorID: 57223395012, ResearcherID: CAJ-5310-2022*

*T.S. Belysheva: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Polyclinic Department of Extra-Budgetary Medical Activities Service 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, AuthorID: 57210744855, ResearcherID: AAC-7459-2022*

*V.V. Semenova: Geneticist Polyclinic Department 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, Graduate Student of the Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: sulphiridum@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>, SPIN-code: 9014-2847*

*I.O. Barinova: Senior Lab Assistant of the Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: irina.barinova.98@mail.ru*

*E.V. Sharapova: Oncologist Polyclinic Department 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: sharapovae.v@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5836-0338>, SPIN-code: 5236-8312*

*V.M. Kozlova: Geneticist Polyclinic Department 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: valentina-mk2011@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>*

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

*O.V. Yugay: Ophthalmologist Polyclinic Department 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: yuga.1983@mail.ru; SPIN-code: 1038-6756*

*D.A. Volchek: Cand. Of Sci. (Med.), Orthodontist, Assistant Professor of the Department of Dentistry at the Institute of Professional Education at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, e-mail: volchek\_d\_a@staff.sechenov.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9944-3826>, SPIN-code: 5977-5593*

*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, Professor of Oncology Department at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>, SPIN-code: 9802-8610*

*T.V. Nasedkina: Dr. of Sci. (Biol.), Leading Researcher Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: tanased06@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>, SPIN-code: 3741-8214*

**Authors' contributions**

E.E. Zelenova: review of publications on the topic of the article, data collection, performing a genetic study, writing the text of the article, approval of the final version of the article  
T.S. Belysheva: patient counseling, developing the concept of the article, performing a punch biopsy, providing photographic materials, scientific editing, approval of the final version of the article  
V.V. Semenova, V.M. Kozlova: patient counseling, interpretation of the results of genetic research, approval of the final version of the article  
I.O. Barinova: performing a genetic study, approval of the final version of the article  
E.V. Sharapova: clinical observation of patients, prescribing treatment, approval of the final version of the article  
I.S. Kleetskaya: histological examination of skin samples, providing photographic materials, approval of the final version of the article  
O.V. Yugay: ophthalmological examination, scientific editing, approval of the final version of the article  
D.A. Volchek: dental examination, providing photographic materials, approval of the final version of the article  
T.T. Valiev: development of the concept of the article, technical editing, approval of the final version of the article  
T.V. Nasedkina: development of the concept of the article, interpretation of the results of genetic research, scientific editing, approval of the final version 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.

**Информированное согласие.** От родителей пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на использование их медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в обезличенной форме в научных целях. / **Informed consent.** Written voluntary informed consent was obtained from the patient's parents for the use of their medical data (results of examination, treatment and observation) in an anonymized form for scientific purposes.

**Введение**

Синдром Блоха–Сульцбергера (СБС, недержание пигмента, OMIM#308300) – редкий генодерматоз из группы заболеваний нейроэктодермы с Х-сцепленным доминантным типом наследования. Частота встречаемости СБС составляет 0,1 на 40 000–50 000 новорожденных [1, 2] с преимущественным поражением женского населения, в то время как для плодов мужского пола в большинстве случаев наблюдается самопроизвольное прерывание беременности до II триместра. В литературе описаны отдельные случаи СБС у мужчин, существование которых может быть связано с наличием соматического мозаицизма, хромосомных нарушений (синдром Клайнфельтера) или гипоморфных мутаций [3–5].

Первое упоминание СБС принадлежит Арчибальду Гарроду (Archibald Edward Garrod), который в 1906 г. привел клиническое наблюдение новорожденной девочки с тетраплегией, умственной отсталостью и характерными изменениями кожи [6]. Более детально дерматологическая картина при СБС была описана в 1925 г. М. Бардахом (M. Bardach) и Лехтлейтнером (Lechtleuthner) независимо друг от друга [7, 8]. Термин «недержание пигмента» появился после того, как в 1926 г. швейцарский дерматолог Бруно Блох (Bruno Bloch) и в 1928 г. американский дерматолог Марион Сульцбергер (Marion Sulzberger) описали своеобразный фенотип у младенцев, который характеризовался буллезной сыпью и пигментацией [9, 10]. В 1985 г. было предположено, что генетические нарушения затрагивают локус Xp11 [11], однако в 1988 г. группа ученых под руководством А. Sefiani оспорила данную гипотезу [12] и предположила, что локус гена СБС находится в терминальной области на длинном плече Х-хромосомы (Xq28) [13], где в 2000 г. был идентифицирован ген *IKBKG* (*NEMO*) [14].

В большинстве случаев (~80 %) выявляется делеция 4–10-го экзона гена *IKBKG*, что может быть использовано для скринингового этапа молекулярно-генетической диагностики СБС. Однако в литературе описаны и другие варианты, включая дубликации

одного или нескольких нуклеотидов 10-го экзона [15], миссенс-мутации [16, 17] и нонсенс-мутации [18], а также патогенные варианты, приводящие к сдвигу рамки считывания [17, 19, 20].

Диагностические критерии СБС (рис. 1) были разработаны в 1993 г. [21]. В настоящее время они расширены и включают в себя патологию нервной системы, определение патогенных вариантов гена *IKBKG*, а также биопсию кожи [22].



Рис. 1. Диагностические критерии СБС [21]

Fig. 1. Diagnostic criteria of incontinentia pigmenti [21]

В литературе описаны единичные случаи онкологических заболеваний у пациентов с СБС, которые представлены детскими опухолями, манифестирующими до 2 лет жизни ребенка [23], а также плоскоклеточным и базальноклеточным раком кожи во взрослом возрасте [24–28].

Пациентам с СБС рекомендовано динамическое наблюдение многопрофильной командой специалистов – ежегодные консультации дерматолога, офтальмолога, стоматолога, невролога. Также необходимо наблюдение врача-генетика при планировании беременности для обсуждения выполнения пренатальной и предимплантационной диагностики. При наличии выраженных аномалий развития зубов может потребоваться ортопедическая и ортодонтическая помощь, которая должна быть начата в возрасте 2,5–3 лет для нормализации функций жевания, глотания и речи [29, 30]. С 18 лет возможно проведение постоянного протезирования.

В случае рубцовой алопеции при стабилизации патологического процесса на волосистой части головы можно рассматривать аутотрансплантацию волос для покрытия наиболее заметных участков алопеции на голове.

**Описание клинического наблюдения № 1**

На консультацию в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДОиГ) была направлена пациентка в возрасте 1 года 3 месяцев с подозрением на объемное образование глазного дна слева. Со слов мамы, в 4 месяца жизни ребенка были диагностированы содружественное монолатеральное сходящееся косоглазие и нистагм.

Из анамнеза известно, что девочка родилась от первой физиологично протекавшей беременности, первых срочных родов. При рождении длина тела – 53 см, вес – 2900 г, брак неблизкородственный. С рождения у пациентки определялись эритематозно-везикулезные изменения на коже туловища и конечностях. При дальнейшем наблюдении в данной области оставались участки атрофии кожи с серо-коричневой пигментацией в виде «брызг грязи» и полос. У мамы пациентки до 3 месяцев жизни наблюдались аналогичные кожные изменения в области голеней. В настоящее время в данной зоне определяется по одной полосе атрофии кожи без роста волос размером до 15 см, состояние зубов и органов зрения в пределах нормы.

В НИИ ДОиГ было проведено комплексное обследование. На момент осмотра у пациентки выявлены следующие фенотипические особенности: олигодентия, зубы конической формы, неравномерный рост тонких волос, на коже серо-коричневая пигментация с участками атрофии в виде «брызг» (рис. 2а). Ребенок был консультирован онкодерматологом – признаков злокачественных новообразований (ЗНО) кожи не выявлено.



Рис. 2. Фенотип пациентки (а) из клинического наблюдения № 1 и МРТ T2-ВИ (б) и T1-ВИ (в) с контрастным усилением

Fig. 2. Phenotype (a) of patient from clinical case No. 1 and contrast-enhanced MRI T2-WI (b) and T1-WI (c)

По данным консультации офтальмолога: Visus OD – предметное зрение, Visus OS – светоощущение. Маятниковобразный горизонтальный нистагм. Девияция по Гирибергу 15 градусов, эзотропия. Результаты биомикроскопии: OD – передний отрезок не изменен, оптические среды прозрачны; OS – глубина передней камеры незначительно меньше средней, ригидность зрачка, фиброз стекловидного тела, ретрохрусталиковая мембрана. При осмотре на ретинальной камере с полным мидриазом с применением медикаментозной седации на глазном дне OD выявлен хориоретинальный очаг, расположенный парамакулярно, размером 1/4 диаметра диска зрительного нерва, другие патологические признаки отсутствовали. На глазном дне OS: тотальная воронкообразная отслойка сетчатки, субретинальный желтоватого цвета экссудат. Сосуды расширены и извиты.

Была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) в режиме T2-взвешенных изображений (ВИ) FS и T1-ВИ с контрастным усилением в аксиальной и сагиттальной плоскостях. Правый глаз: на сетчатке в латеральных отделах глыбчатый участок накопления контрастного препарата. Левый глаз уменьшен в размерах, тотальная отслойка сетчатки (рис. 2б), под сетчаткой высокобелковый компонент (рис. 2в).

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) глаз переднезадняя ось OD – 23 мм, OS – 19 мм, OD не изменен. OS: сетчатка воронкообразно отслоена, проминенция 9 мм, неравномерно утолщена до 4 мм.

Также семья была консультирована врачом-генетиком. С учетом типичной фенотипической картины был заподозрен СБС с передачей по материнской линии (рис. 3). Пациентка и ее мать были направлены в Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, где по результатам молекулярно-генетического исследования методом мультиплексной лигазной цепной реакции (MLPA) была выявлена делеция 4–10-го экзонов гена IKBKG. Также для матери пациентки было проведено исследование паттерна метилирования области тринуклеотидного повтора (CAG) в 1-м экзоне гена AR – выявлена экстремально смещенная лайонизация хромосом X – 100:0 %, что свидетельствует о выраженной инактивации X-хромосомы с мутацией в гене IKBKG.

На основании результатов комплексного обследования данных за опухолевое поражение не выявлено. Ребе-

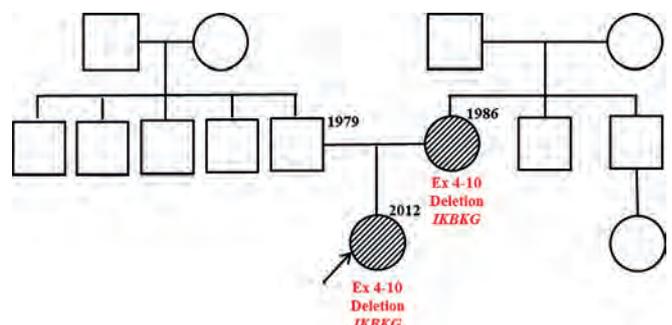


Рис. 3. Родословная пациентки из клинического наблюдения № 1  
Fig. 3. Pedigree of patient from clinical case No. 1

нок был направлен и обследован в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России [31].

По данным общей электроретинографии: регистрируется субнормальная электроретинограмма на правом глазу, на левом — не регистрируется. По данным ритмической электроретинографии: на правом глазу функциональная активность сетчатки снижена, слева — не регистрируется (таблица).

Электроретинограмма пациентки из клинического наблюдения № 1  
Electroretinogram of the patient from clinical case No. 1

Глаз Eye	Волна «А» Wave «A»		Волна «В» Wave «B»		Восприятие ритма Rhythm perception
	МкВ μV	мс ms	МкВ μV	мс ms	белый свет white light
Правый Right	53	23	60	44	12
Левый Left	—	—	—	—	—

Учитывая результаты проведенных клинико-генетических исследований, у пациентки был подтвержден СБС, а изменения левого глаза были расценены как отслойка сетчатки и фиброз стекловидного тела. Было назначено симптоматическое лечение и рекомендовано пожизненное динамическое наблюдение с обязательной консультацией врача-генетика при планировании беременности.

**Описание клинического наблюдения № 2**

На консультацию в НИИ ДОиГ была направлена пациентка 13 лет с преимущественным многоочаговым поражением кожи передней поверхности правой голени синюшно-сиреневого цвета.

Из анамнеза известно, что девочка родилась от первой беременности, протекавшей на фоне уреаплазмоза, первых самостоятельных родов на сроке 40 недель. При рождении длина тела — 50 см, вес — 3120 г, брак неблизкородственный. С рождения на теле пациентки отмечались участки эритемы и пустулы. На 8-е сутки количество высыпаний на конечностях, спине и волосистой части головы увеличилось, часть везикул вскрылись с образованием эрозий. Пациентка получала

гормональную терапию (преднизолон) и местное лечение салицилово-цинковой пастой. До полутора лет на коже определялись элементы в виде папул, которые в дальнейшем сменились на очаги коричневой пигментации. В 10 лет впервые появилось объемное образование на коже передней поверхности правой голени. В течение 1 года наблюдения отмечена отрицательная динамика — увеличение новообразования в размерах, в связи с чем было выполнено хирургическое иссечение очага. По данным гистологического заключения — инвазивная высокодифференцированная ороговевающая плоскоклеточная карцинома (рис. 4). При дообследовании метастатического поражения не выявлено.

На момент осмотра у пациентки на коже правого бедра и правой подмышечной ямки визуализируются линейные коричневые пятна с четкими границами, на коже правой голени определяются синюшно-сиреневые папулы и бляшки с неровными краями, самый крупный очаг размером 6,0 × 8,0 см (рис. 5).



Рис. 5. Изменения кожи в области правой голени пациентки 13 лет из клинического наблюдения № 2

Fig. 5. Skin changes of the right lower leg of a 13-year-old patient from clinical case No. 2

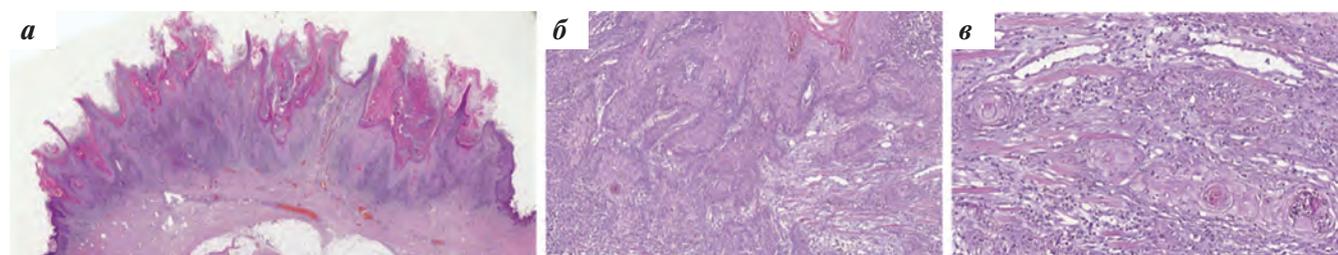


Рис. 4. Плоскоклеточная карцинома правой голени пациентки из клинического наблюдения № 2 (окрашивание гематоксилином и эозином): а — участок кожи с ростом экзофитного образования, эпидермис с выраженным гиперкератозом, веррукозным папилломатозом и акантозом, в области глубокого края образования и в области эпидермо-дермального соединения на периферии отмечается линейная лихеноидная лимфоцитарная инфильтрация (× 80); б — инвазивные комплексы неопластического эпителия в дерме (× 200); в — многочисленные гнезда неопластического эпителия с центральной кератинизацией, эпителий с нарушенной стратификацией, умеренно выраженной цитологической атипией (× 350)

Fig. 4. Squamous cell carcinoma of the right lower leg of a patient from clinical case No. 2 (staining with hematoxylin and eosin): а — an exophytic skin lesion epidermis with marked hyperkeratosis, verrucous papillomatosis and acanthosis, with moderate linear lichenoid lymphocytic infiltration of the lesion and the junction (× 80); б — invasive complexes of neoplastic epithelium in the dermis (× 200); в — numerous nests of neoplastic epithelium with central keratinization, epithelium with impaired stratification, moderate cytological atypia (× 350)

По данным дерматоскопии в пределах данного очага определяются сетка Уикхема и множественные псевдофолликулярные отверстия. Таким образом, пациентке был установлен диагноз «красный плоский лишай» и назначено симптоматическое лечение.

Учитывая особенности фенотипа (рис. б), пациентка была консультирована врачом-генетиком. Установлено, что мать и обе сестры больной имеют аналогичные изменения кожи (за исключением проявлений красного плоского лишая), волос и зубов. Состояние органов зрения было в пределах нормы у всех членов семьи.

У матери — светло-коричневые пятна на коже правого плеча, груди и спины, а также депигментированные линейные участки с атрофией кожи на нижних конечностях. У средней дочери — участки гиперпигментации на коже нижних конечностей и правой поверхности туловища (см. рис. бз, и). У младшей дочери на коже правой верхней конечности, аксиллярной области справа, коже спины, боковых поверхностях туловища, паховой области, передней поверхности обеих голеней визуализируются слабо пигментированные пятна с сетчатым ветвистым рисунком, серовато-коричневого цвета, с четкими границами по типу «брызг и полос» (см. рис. бл).

Наиболее выраженная патология волос наблюдалась у младшей дочери — рубцовая атрофия с очагами дисклорации кожи, занимающими в среднем до 30 % площади

темени и макушки (см. рис. бк). Также отмечены белые точки вокруг фолликулов, характерные для периода формирования очагов фокальной деструкции, а также перипиллярное кератиновое шелушение. У матери наблюдалось повышенное количество вельсовых волос и рубцовая алопеция в теменной области (см. рис. ба).

При стоматологическом осмотре, включая данные ортопантомограммы, у всех членов семьи женского пола наблюдалось частичное отсутствие постоянных зубов. Аномалии развития зубов были более выражены у матери (см. рис. бв, г) — гиподентия (12, 22, 36, 45) и дистопия (53, 63), а также у младшей дочери (см. рис. бм, н) — лактодентия (51, 84), олигодентия (12, 14, 15, 17, 22, 25, 27, 35, 37, 44, 45, 47), шиповидные временные зубы (52, 71, 72, 81, 82), деформация окклюзионной плоскости, в связи с этим наблюдались затрудненный прием пищи, нарушение фонетики, парафункции языка и мышц челюстно-лицевой области.

Более подробное описание фенотипических особенностей пациентки, ее сестер и матери представлено в статье Т.С. Бельшевой и соавт. [32].

На основании типичной фенотипической картины и данных семейного анамнеза (рис. 7) был установлен диагноз СБС, который подтвержден молекулярно-генетическим исследованием — у матери и всех дочерей выявлена делеция 4–10-го экзонов гена *IKBKG*.



Рис. 6. Фенотипические особенности матери (а–г), старшей (д–ж), средней (з, и) и младшей (к–н) дочерей из клинического наблюдения № 2

Fig. 6. Phenotype of mother (a–g), the eldest (d–j), middle (z, u) and youngest (k–n) daughters from clinical case No. 2

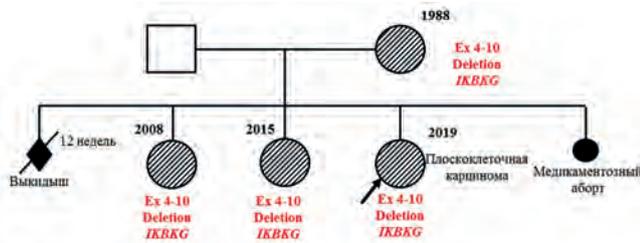


Рис. 7. Родословная семьи из клинического наблюдения № 2

Fig. 7. Pedigree of patients from clinical case No. 2

### Обсуждение

Представленный клинический опыт позволил констатировать наличие наиболее распространенного патогенного варианта в гене *IKBKG* (*NEMO*) при СБС – делецию 4–10-го экзонов, унаследованную от матери. Ранее считалось, что дети с СБС приобретают мутации исключительно от матери или имеют *de novo* вариант, поскольку большинство плодов мужского пола погибают, а часть выживших имеют синдром Клайнфельтера со сниженной фертильностью. Однако в литературе описан случай передачи патогенного варианта в гене *IKBKG* (*NEMO*) от мозаичного отца [33], что обуславливает необходимость выполнения генетической диагностики для всех членов семьи ребенка с СБС. Также следует отметить несбалансированную лайонизацию (инактивацию) хромосомы X от 96:4 % до 100:0 %, которую наблюдали у пациентов с СБС как в первом, так и во втором клиническом наблюдении [32].

Патология кожи является наиболее характерным проявлением СБС и имеет 4 стадии: воспалительная (эритематозная сыпь, развитие пузырей и пустул), веррукозная (бородавчатые и лихеноидные разрастания), пигментная (очаги пигментации светло-коричневого цвета) и атрофическая (наблюдается во взрослом возрасте в виде участков атрофии в связи с потерей пигмента на очагах поражения) [1, 2]. У всех пациенток, их сестер и матерей из наших клинических наблюдений была отмечена последовательная смена 3 фаз в раннем детстве, в то время как развитие финальной атрофической стадии наблюдалось только у матерей.

По литературным данным, рубцовая алопеция встречается у 38 % больных, как правило, в зоне темени и макушки, в легкой форме и часто остается незамеченной [34, 35]. У всех пациенток из наших клинических наблюдений была выявлена алопеция разной степени выраженности, что подчеркивает необходимость их тщательного осмотра, особенно старшей возрастной группы.

Патология зубов встречается у 54 % пациентов с СБС, при этом наиболее часто определяются аномалии формы зубов, гиподонтия, задержка прорезывания зубов, расщелина неба и высокое сводчатое небо [29]. В нашем наблюдении № 2 все члены семьи женского пола имели частичную гиподонтию, в 1 случае

отсутствовали 12 постоянных зубов. Аномалии нервной системы не были выявлены ни у одной пациентки из наших наблюдений.

Патология органов зрения встречается у 35–77 % пациентов с СБС и включает в себя косоглазие, нистагм, атрофию зрительного нерва, аномалии угла передней камеры, аваскулярные зоны сетчатки с неоваскуляризацией или без нее, ретинальные кровоизлияния, ретролентальную фиброплазию, тракционную отслойку сетчатки [31]. Только пациентка из нашего клинического наблюдения № 1 имела нарушения зрения.

Белок, кодируемый геном *NEMO*, необходим для нормальной работы сигнального пути ядерного транскрипционного фактора NF-κB, регулирующего экспрессию генов, участвующих в процессах пролиферации, ангиогенеза, воспаления и ингибирования апоптоза [17, 32]. Также NF-κB регулирует активность генов, вовлеченных в механизмы канцерогенеза (клональная экспансия, клеточная адгезия, деградация внеклеточного матрикса). Нарушения регуляции NF-κB-зависимого пути обнаружены в клетках как солидных [36], так и гемопоэтических опухолей [37].

В последние годы появляются клинические наблюдения пациентов с СБС и плоскоклеточным [24–27] и базальноклеточным [28] раком кожи. Все описанные случаи встречались в сравнительно старшей возрастной группе (после 25–30 лет) и только в статье В. Jannadas et al. манифестация плоскоклеточного рака на коже левой голени отмечена у 16-летней девушки [24]. У пациентки из нашего клинического наблюдения № 2 плоскоклеточный рак кожи также развивался в раннем подростковом возрасте.

В ряде случаев у пациентов с СБС описано развитие ЗНО сетчатки – ретинобластомы (РБ) правого глаза у девочки в возрасте до 1 года [38] и 3-летнего мальчика [39], билатеральная форма – у 19-месячной девочки [11].

Клинические проявления офтальмопатологии при СБС и РБ могут быть похожи. Так, S.J. Weiss et al. описывают 2-месячную девочку с лейкокорией, вызванной витреоретинальным фиброзом [40]. В нашем клиническом наблюдении № 1 у пациентки также была заподозрена РБ, однако при дообследовании выявлены отслойка сетчатки и фиброз стекловидного тела.

Кроме рака кожи и РБ в литературе описаны пациенты с СБС и агрессивной нефробластомой с множественными метастазами в печени у 5-месячной девочки [41], билатеральной нефробластомой у 2-летней девочки [42], острым миелоидным лейкозом у 4-месячной девочки [43], злокачественной рабдоидной опухолью правой почки у 6-месячной девочки [23]. V.L. Shashikumar et al. приводят клиническое наблюдение 2-летнего мальчика с СБС и первично-множественными опухолями – врожденной паратестикулярной рабдомиосаркомой, острым миелоидным лейкозом и нефробластомой в подковообразной почке, диагностированной при аутопсии [44].

Вопрос о наличии онкогенного риска у пациентов с СБС остается открытым ввиду редкости синдрома и сравнительно небольшого количества случаев ЗНО, а молекулярные механизмы опухолевой трансформации при СБС остаются неясными.

### Заключение

На основании вышеизложенного пациентам с СБС в возрасте до 5 лет стоит рекомендовать наблюдение у детского онколога ввиду возможного развития эмбриональных опухолей, а начиная с 10 лет — динамическое наблюдение у онкодерматолога в целях раннего выявления рака кожи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Swinney C.C., Han D.P., Karth P.A. Incontinentia Pigmenti: A Comprehensive Review and Update. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015;46(6):650–7. doi: 10.3928/23258160-20150610-09.
- Nirmalasari D.A., Tabri F., Waspodo N., Rimayani S., Adriani A. Incontinentia pigmenti/Bloch-Sulzberger syndrome: a case report. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2022;31(1):39–41. PMID: 35339131.
- Chambelland A., Aubert H., Bourrat E., Morice-Picard F., Puzenat E., Lacour J.P., Chiaverini C.; Société Française de Dermatologie Pédiatrique Research Group. Incontinentia pigmenti in boys: Causes and consequences. *Ann Dermatol Venereol*. 2020;147(3):188–93. doi: 10.1016/j.annder.2019.07.007.
- Kenwick S., Woffendin H., Jakins T., Shuttleworth S.G., Mayer E., Greenhalgh L., Whittaker J., Rugolotto S., Bardaro T., Esposito T., D'Urso M., Soli F., Turco A., Smahi A., Hamel-Teillac D., Lyonnet S., Bonnefont J.P., Munnich A., Aradhya S., Kashork C.D., Shaffer L.G., Nelson D.L., Levy M., Lewis R.A.; International IP Consortium. Survival of male patients with incontinentia pigmenti carrying a lethal mutation can be explained by somatic mosaicism or Klinefelter syndrome. *Am J Hum Genet*. 2001;69(6):1210–7. doi: 10.1086/324591.
- Niki M., Hirose K., Matsudate Y. Hypomorphic mutation of *IKBKG* in a male patient with incontinentia pigmenti. *J Dermatol*. 2020;47(4):e113–4. doi: 10.1111/1346-8138.15242.
- Garrod A.E. Peculiar pigmentation of the skin of an infant. *Transactions of the Clinical Society of London*. 1906;39:216.
- Bardach M. Systematisierte Nävusbildung bei einem eineigenen Zwillingsspaar. *Zeitschrift für Kinderheilkunde (Berlin)*. 1925;39:542–50.
- Lechleuthner. About a rare systematized dermatosis. Inaugural-Dissertation. München, 1925.
- Bloch B. Peculiar, previously undescribed pigment affection (Incontinentia pigmenti). *Switzerland Med Wschr*. 1926;56:404–5.
- Sulzberger M.B. About a congenital pigment anomaly (Incontinentia pigmenti) not described so far. *Arch Derm Syph*. 1927;154:19–32.
- Kajji T., Tsukahara M., Fukushima Y., Hata A., Matsuo K., Kuroki Y. Translocation (X;13)(p11.21;q12.3) in a girl with incontinentia pigmenti and bilateral retinoblastoma. *Ann Genet*. 1985;28(4):219–23. PMID: 3879432.
- Sefiani A., Sinnett D., Abel L., Szpiro-Tapia S., Heuertz S., Craig I., Fraser N., Kruse T.A., Frydman M., Peter M.O. Linkage studies do not confirm the cytogenetic location of incontinentia pigmenti on Xp11. *Hum Genet*. 1988;80(3):282–6. doi: 10.1007/BF01790098.
- Sefiani A., Abel L., Heuertz S., Sinnett D., Lavergne L., Labuda D., Hors-Cayla M.C. The gene for incontinentia pigmenti is assigned to Xq28. *Genomics*. 1989;4(3):427–9. doi: 10.1016/0888-7543(89)90350-9.
- Smahi A., Courtois G., Vabres P., Yamaoka S., Heuertz S., Munnich A., Israël A., Heiss N.S., Klauck S.M., Kioschis P., Wiemann S., Poustka A., Esposito T., Bardaro T., Gianfrancesco F., Ciccocicola A., D'Urso M., Woffendin H., Jakins T., Donnai D., Stewart H., Kenwick S.J., Aradhya S., Yamagata T., Levy M., Lewis R.A., Nelson D.L. Genomic rearrangement in *NEMO* impairs NF- $\kappa$ B activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. *Nature*. 2000;405(6785):466–72. doi: 10.1038/35013114.
- Aradhya S., Courtois G., Rajkovic A., Lewis R.A., Levy M., Israël A., Nelson D.L. Atypical forms of incontinentia pigmenti in male individuals result from mutations of a cytosine tract in exon 10 of *NEMO* (IKK-gamma). *Am J Hum Genet*. 2001;68(3):765–71. doi: 10.1086/318806.
- Mou W., Zhao Z., Gao L., Fu L., Li J., Jiao A., Peng Y., Yu T., Guo Y., Chen L., Wang H., Liu J., Qin Q., Xu B., Liu X., He J., Gui J. An Atypical Incontinentia Pigmenti Female with Persistent Mucocutaneous Hyperinflammation and Immunodeficiency Caused by a Novel Germline *IKBKG* Missense Mutation. *J Clin Immunol*. 2023;43(8):2165–80. doi: 10.1007/s10875-023-01564-x.
- Chen H., Ji X., Lai Y., Xie L., Wan C., Li L. Novel *IKBKG* gene mutations in incontinentia pigmenti: report of two cases. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1303590. doi: 10.3389/fmed.2023.1303590.
- Steffann J., De Oliveira Santos J., Zelbin A.L., Hadj-Rabia S., Charbit-Henrion F., Petit F. Familial recurrence of incontinentia pigmenti due to de novo pathogenic variants in the *IKBKG* gene. *Am J Med Genet A*. 2024;194(8):e63591. doi: 10.1002/ajmg.a.63591.
- Li M., Higashi N., Nakano H., Saeki H. Incontinentia pigmenti in a Japanese female infant with a novel frame-shift mutation in the *IKBKG* gene. *J Dermatol*. 2019;46(1):e26–8. doi: 10.1111/1346-8138.14519.
- Minić S., Trpinac D., Obradović M. A Novel Frameshift Mutation of the *IKBKG* Gene Causing Typical Incontinentia Pigmenti. *Srp Arh Celok Lek*. 2015;143(11–12):752–4. doi: 10.2298/sarh1512752m.
- Landy S.J., Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch–Sulzberger syndrome). *J Med Genet*. 1993;30(1):53–9. doi: 10.1136/jmg.30.1.53.
- Minić S., Trpinac D., Obradović M. Incontinentia pigmenti diagnostic criteria update. *Clin Genet*. 2014;85(6):536–42. doi: 10.1111/cge.12223.
- Roberts W.M., Jenkins J.J., Moorhead E.L. 2<sup>nd</sup>, Douglass E.C. Incontinentia pigmenti, a chromosomal instability syndrome, is associated with childhood malignancy. *Cancer*. 1988;62(11):2370–2. doi: 10.1002/1097-0142(19881201)62:11<2370::aid-cnrcr2820621119>3.0.co;2-h.
- Jamnadas B., Agarwal R., Caddy C.M. A rare case of SCC in a young patient with incontinentia pigmenti. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61:973–4. doi: 10.1016/j.bjps.2007.09.050.
- Brodsky M.A., Axibal E., Brown M. Aggressive cutaneous squamous cell carcinoma as an adult manifestation of Incontinentia Pigmenti. *Dermatologic Surg*. 2021;47:824–6. doi: 10.1097/DSS.0000000000002780.
- Pena Z.G., Brewer J.D. Multiple subungual squamous cell carcinomas in a patient with incontinentia pigmenti. *Dermatologic Surg*. 2014;40:1159–61. doi: 10.1097/01.DSS.0000452663.46669.26.
- Bhojru B., Lyon C., Stables G. Multiple Squamous Cell Carcinomas Arising in Hyperpigmented Patches: A Newly Recognized Feature of Incontinentia Pigmenti? *Dermatol Surg*. 2017;43(12):1501–3. doi: 10.1097/DSS.0000000000001150.

28. Coppola R., Devirgiliis V., Carbotti M., Zanframundo S., Roberti V., Panasiti V. A case of basal cell carcinoma in a young patient with incontinentia pigmenti. *G Ital Dermatol Venereol.* 2020;155:526–7. doi: 10.23736/S0392-0488.18.06081-9.
29. Chen A.Y., Chen K. Dental treatment considerations for a pediatric patient with incontinentia pigmenti (Bloch–Sulzberger syndrome). *Eur J Dent.* 2017;11(2):264–7. doi: 10.4103/ejd.ejd\_95\_17.
30. Рзаева Т.А., Ковылина О.С., Кисельникова Л.П., Ненадова О.Б., Тутуева Т.А. Стоматологическая реабилитация детей при различных синдромокомплексах эктодермальной дисплазии. *Клиническая стоматология.* 2013;4(68):8–12. [Rzaeva T.A., Kovylyina O.S., Kiselnikova L.P., Nenadova O.B., Tutueva T.A. Dental rehabilitation of children with various syndrome complexes of ectodermal dysplasia. *Klinicheskaya stomatologiya = Clinical Dentistry.* 2013;4(68):8–12. (In Russ.)].
31. Коголева Л.В., Белова М.В., Демченко Е.Н., Тарасенков А.О. Глазные проявления синдрома Блоха–Сулцбергера у детей. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2014;9(2):9–13. doi: 10.17816/rpoj37537. [Kogoleva L.V., Belova M.V., Demchenko E.N., Tarasenkov A.O. Ocular manifestations of Bloch–Sulzberger syndrome in children. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya = Russian Pediatric Ophthalmology.* 2014;9(2):9–13. (In Russ.)].
32. Belysheva T., Nasedkina T., Kletskaya I., Volchek D., Barinova I., Semenova V., Gadzhigoroeva A., Zelenova E., Valiev T., Sharapova E., Michenko A., Allenova A., Ponomareva D. Case report: Variability in clinical manifestations within a family with incontinentia pigmenti. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1402577. doi: 10.3389/fmed.2024.1402577.
33. Kawai M., Sugimoto A., Ishihara Y., Kato T., Kurahashi H. Incontinentia pigmenti inherited from a father with a low level atypical *IKBKG* deletion mosaicism: a case report. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):378. doi: 10.1186/s12887-022-03444-6.
34. Hadj-Rabia S., Froidevaux D., Bodak N., Hamel-Teillac D., Smahi A., Touil Y., Fraïtag S., de Prost Y., Bodemer C. Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol.* 2003;139(9):1163–70. doi: 10.1001/archderm.139.9.1163.
35. Popli U., Yesudian P.D. Whorled scarring alopecia – The only adult marker of incontinentia pigmenti. *Int J Trichology.* 2018;10(1):24–5. doi: 10.4103/ijt.ijt\_73\_17.
36. Wang C., Chen Q., Hamajima Y., Sun W., Zheng Y.Q., Hu X.H. Id2 regulates the proliferation of squamous cell carcinoma *in vitro* via the NF-κB/cyclin D1 pathway. *Chin J Cancer.* 2012;31:430–9. doi: 10.5732/cjc.011.10454.
37. Cilloni D., Martinelli G., Messa F., Bacarani M., Saglio G. Nuclear factor κB as a target for new drug development in myeloid malignancies. *Haematologica.* 2007;92:1224–9. doi: 10.3324/haematol.11199.
38. Blake J., Mullaney J. Retinoblastoma in Bloch–Sulzberger syndrome. *Ophthalmologica.* 1976;172(6):457–65. doi: 10.1159/000307748.
39. Tandon S., Prasad M., Vora T., Chinnaswamy G., Shetye N. A rare association of retinoblastoma with incontinentia pigmenti. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020;42(5):372–4. doi: 10.1097/MPH.0000000000001797.
40. Weiss S.J., Srinivasan A., Klufas M.A., Shields C.L. Incontinentia pigmenti in a child with suspected retinoblastoma. *Int J Retina Vitreous.* 2017;3:34. doi: 10.1186/s40942-017-0088-5.
41. Poziomczyk C.S., Bonamigo R.R., Zen P.R., Kiszewski A.E. Is there an increased prevalence of Wilms' tumor in incontinentia pigmenti syndrome? *Int J Dermatol.* 2014;53(12):e578–9. doi: 10.1111/ijd.12541.
42. Kadotani T., Watanabe J., Shimoda H. A chromosome study of a patient with Wilms' tumor. *Proc Jpn Acad. (B)* 1984;60:191–4.
43. Rivera R., Vangir A., Strong L. Incontinentia pigmenti (Bloch–Sulzberger syndrome) associated with acute granulocytic leukemia. *South Med J.* 1975;68:1391–4.
44. Shashikumar V.L., Somers L.A., Pilling G.P. 4<sup>th</sup>, Cresson S.L. Wilms' tumor in the horseshoe kidney. *J Pediatr Surg.* 1974;9(2):185–9. doi: 10.1016/s0022-3468(74)80119-3.

Статья поступила в редакцию: 07.09.2024. Принята в печать: 11.09.2024.

Article was received by the editorial staff: 07.09.2024. Accepted for publication: 11.09.2024.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-3-87-91>



## Резолюция Совета экспертов «Вопросы использования CAR-T-препаратов в терапии В-клеточного острого лимфобластного лейкоза»

**Для цитирования:** Резолюция Совета экспертов «Вопросы использования CAR-T-препаратов в терапии В-клеточного острого лимфобластного лейкоза». Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(3):87–91.

### Resolution of the Council of Experts “Issues of using CAR-T drugs in the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia”

**For citation:** Resolution of the Council of Experts “Issues of using CAR-T drugs in the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia”. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(3):87–91.

20 мая 2024 г. состоялось заседание Совета экспертов под председательством д.м.н., профессора, генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России Галины Анатольевны Новичковой.

#### В Совете приняли участие эксперты:

**Масчан Алексей Александрович**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора – директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва);

**Масчан Михаил Александрович**, д.м.н., заместитель генерального директора – директор Института молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва);

**Карачунский Александр Исаакович**, д.м.н., заместитель генерального директора – директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва);

**Шелихова Лариса Николаевна**, к.м.н., заведующая отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 1 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва);

**Блинов Дмитрий Сергеевич**, д.м.н., заведующий отделом научного проектирования и контролируемых клинических исследований ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва);

**Моисеев Иван Сергеевич**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научным вопросам НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург);

**Быкова Татьяна Александровна**, к.м.н., заместитель директора по педиатрии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Северо-Западного федерального округа (Санкт-Петербург);

**Попова Марина Олеговна**, к.м.н., руководитель направления генной и клеточной терапии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург);

**Варфоломеева Светлана Рафаэлевна**, д.м.н., профессор, директор НИИ ДОУГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва);

**Киргизов Кирилл Игоревич**, к.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе и заведующий отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ ДОУГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва);

**Валиев Тимур Теймуразович**, д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ ДОУГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва);

**Бронин Глеб Олегович**, к.м.н., заведующий отделением трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ГБУЗ «Морозовская ДГКБ Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва);

**Фечина Лариса Геннадьевна**, 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)

## I. Подходы к ведению пациентов с рецидивирующими/рефрактерными формами острого лимфобластного лейкоза: опыт российских центров

Современные результаты терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) являются весьма обнадеживающими, но, к сожалению, у 10–15 % пациентов развивается рецидив заболевания [1, 2]. Общая выживаемость (ОВ) после первого рецидива составляет 50–60 %, в то время как безрецидивная выживаемость после повторных рецидивов не превышает 25 % [3–5].

В настоящий момент основу терапии рецидивирующих/рефрактерных форм (р/р) ОЛЛ у педиатрических пациентов без значимой коморбидности составляют интенсифицированные реиндукционные курсы химиотерапии (ХТ) с последующей консолидацией посредством высокодозной ХТ и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), за исключением пациентов с поздними изолированными экстрамедуллярными рецидивами.

В реальной клинической практике российских онкогематологических центров выбор тактики лечения р/р ОЛЛ основывается на клинических рекомендациях Минздрава России «Острый лимфобластный лейкоз» [6].

Рецидив лейкемии у детей с Ph<sup>-</sup> ОЛЛ, как и его рефрактерная форма, остается не до конца разрешенной терапевтической проблемой. Результаты лечения данного варианта заболевания не всегда обнадеживают: рецидив ОЛЛ до настоящего времени расценивается как сложно курабельное патологическое состояние. Хотя у ряда пациентов возможно достижение второй полной ремиссии (ПР2), но ее частота может оставаться низкой, а медиана выживаемости после рецидива – короткой. В настоящий момент традиционным является консолидированное мнение научно-медицинского сообщества, что больные с рецидивом не могут быть излечены только путем ХТ. Единственным вариантом радикального лечения в данной ситуации остается алло-ТГСК, условием проведения которой является достижение относительно стойкой ПР2 на фоне «терапии спасения», по возможности минимально токсичной. В этом контексте рецидивы, развившиеся после алло-ТГСК, являются еще более значимой терапевтической проблемой. Вследствие неблагоприятных общих исходов у данных пациентов сохраняется значительная потребность в разработке и исследовании новых лекарственных средств. Возможным вариантом лечения данной группы больных является включение в протоколы клинических исследований (КИ), в том числе и новых препаратов. Пациентам при раннем первом рецидиве В-клеточного ОЛЛ (В-ОЛЛ) рекомендуется использование экспериментальных комбинаций в рамках КИ, в том числе с применением иммунотерапевтических препаратов блинатумомаб, инотузумаб озогамидин и др.

По мнению экспертов, показанные для данной группы пациентов опции высокодозной ХТ, таргетных агентов и алло-ТГСК доступны не во всех российских

клиниках ввиду особенностей оказания медицинской помощи, а с другой стороны, не всегда могут быть реализованы у больного ввиду клинических состояний – его коморбидности и химиорезистентности опухоли.

Согласно действующей версии клинических рекомендаций «Острые лимфобластные лейкозы», всем взрослым пациентам с рецидивом В-ОЛЛ следует рассмотреть возможность применения терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (Chimeric Antigen Receptor T-cell, CAR-T) [7–9].

Внедрение в клиническую практику CAR-T-терапии открыло новые перспективы лечения для этой группы больных [10]. CAR-T-клетки представляют собой генно-инженерные модифицированные Т-лимфоциты, способные экспрессировать на своей поверхности химерный антигенный рецептор (CAR), распознающий специфический опухолевый антиген. CAR состоит из антиген-распознающего домена, который фактически является варибельным фрагментом опухоли-специфичного моноклонального антитела с необходимой аминокислотной последовательностью для таргетного воздействия, соединенного с частью Т-клеточного рецептора, состоящего из трансмембранного домена, сигнального домена и костимуляторных молекул, которые опосредуют активацию Т-клетки. Как итог такого слияния, клетка с CAR способна распознавать опухолевый антиген, активироваться и уничтожать опухолевую клетку, т. е. имеет преимущества как моноклонального антитела с высокой аффинностью и специфичностью, так и лимфоцита со способностью к пролиферации и цитотоксическому действию [11]. После получения результатов, свидетельствующих об эффективности CD19<sup>+</sup> CAR-T-клеток в исследовании ELIANA в 2017 г., Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) впервые был одобрен тисагенлеклейсел (торговое название Kymriah) для лечения детей и молодых взрослых до 25 лет с р/р В-ОЛЛ [12].

По мнению участников Совета экспертов, представляется актуальным внесение терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором в клинические рекомендации «Острый лимфобластный лейкоз» для детской возрастной группы.

### Ia. Нереализованные потребности в терапии пациентов с р/р ОЛЛ

Результаты лечения детей с впервые выявленным ОЛЛ у детей за последние десятилетия существенно улучшились – 5-летняя ОВ достигает 90 %, однако терапия больных с рецидивами ОЛЛ остается сложной задачей, требующей принципиально новых подходов и объединения усилий многих клиник.

Основными принципами, лежащими в основе стратегии терапии пациентов с р/р ОЛЛ, являются стратификация на группы риска, анализ иммунологических и молекулярно-биологических особенностей лейкемической клетки, дифференцированный под-

ход к определению показаний для ТГСК, исходя из уровня минимальной остаточной болезни (МОБ).

До внедрения в клиническую практику клеточной терапии единственным методом лечения, показавшим свою эффективность при ранних и очень ранних рецидивах ОЛЛ, являлась алло-ТГСК. По мнению экспертов, основной целью новых подходов к терапии пациентов, включенных в группу высокого риска, должно быть достижение приемлемого (максимально негативного) уровня МОБ перед алло-ТГСК. Терапия генотерапевтическими клеточными препаратами может быть менее токсичной, чем ХТ, а потребность в последующем проведении алло-ТГСК при этом остается дискутабельной.

Препарат Кимрия (Kymriah®, МНН: тисагенлеклейцел) – единственный зарегистрированный в Российской Федерации лекарственный препарат (РУ ЛП-№(002162)-(РГ-РУ)) – представляет собой индивидуализированную иммуноклеточную терапию, так называемую CAR-T-терапию. Кимрия является высокотехнологичным лекарственным средством, а именно генотерапевтическим препаратом для аутологичного применения.

Согласно актуальной версии клинических рекомендаций «Острый лимфобластный лейкоз» [6], рецидив – появление морфологически выявляемых бластных клеток с лейкоз-ассоциированным иммунофенотипом после периода, в течение которого идентифицировать опухолевые клетки цитологическими/иммунологическими методами не представлялось возможным. С появлением высокочувствительных лабораторных технологий стало возможным определять наличие остаточных лейкоэмических клеток у пациента в ремиссии, не выявляемых рутинными морфологическими методами. При нарастании клона опухолевых клеток (МОБ) вероятность морфологически детектируемого рецидива кратно возрастает. По мнению экспертов, следует рассмотреть вопрос о возможном назначении CAR-T-терапии с предварительным лейкоцитаферезом до морфологического выявления опухолевого клона, на основании результатов оценки МОБ – при отрицательной динамике МОБ (в том числе прирост на 1 логарифм).

Лечение генотерапевтическими клеточными препаратами значительно сокращает общую длительность терапии ОЛЛ. Процесс изготовления клеточного препарата может занимать до 5 недель, что требует тщательного отслеживания состояния пациента в этот период. К сожалению, динамика рецидива может нарастать стремительно. По рекомендации экспертов, в отношении первых пациентов, запланированных к инфузии тисагенлеклейцела, следует особенно внимательно оценивать динамику состояния больного либо в условиях гематологического стационара в течение всего периода подготовки к инфузии, либо госпитализируя его при появлении минимальных

признаков прогрессии заболевания и ухудшении состояния.

В ходе встречи был обсужден педиатрический пациент – кандидат на клеточную терапию. Согласно консолидированному мнению, это может быть ребенок в возрасте до 18 лет включительно с р/р В-ОЛЛ, без выраженной коморбидности, с возникшим рецидивом после трансплантации либо со вторым или более поздним рецидивом, с негативной динамикой МОБ, измеренной методом проточной мультипараметрической цитофлуориметрии.

В среднесрочной перспективе можно рассчитывать на улучшение результатов лечения впервые диагностированного ОЛЛ при использовании иммунотерапии. CAR-T-клеточная терапия является реальной возможностью улучшить результаты лечения р/р ОЛЛ при ее внедрении в российскую клиническую практику.

***Ив. Место CAR-T-клеточной терапии и тисагенлеклейцела в лечении больных с р/р ОЛЛ в условиях российской клинической практики***

По мнению экспертов, применение CAR-T-клеточного препарата тисагенлеклейцел в российской клинической практике показано при первой неудаче терапии ОЛЛ у пациентов после алло-ТГСК и второй и последующих – у больных, которые не являются кандидатами на алло-ТГСК. Особое внимание при этом следует уделять селекции пациентов: неудовлетворительный соматический статус и низкий индекс Карновского, а также ECOG-статус, большая опухолевая масса, низкая комплаентность родителей ребенка должны приниматься во внимание как факторы, ограничивающие возможность применения тисагенлеклейцела.

Применение препарата тисагенлеклейцел возможно в клиниках трансплантационного профиля с опытным штатом и наличием необходимой инфраструктуры, обеспечивающей все этапы технологии, включая аферез, криоконсервирование, введение CAR-T-клеток, и имеющих опыт и возможности оказания интенсивной терапии и реанимационных мероприятий пациентам гематологического профиля, включая купирование нежелательных явлений клеточной терапии. На первом этапе оптимальным представляется вовлечение в процесс клеточной терапии тисагенлеклейцелом 5–6 учреждений, которые хорошо коммуницируют друг с другом, для которых ТГСК является рутинной практикой.

Экспертами отмечено, что отбор пациентов на CAR-T-терапию может потребовать создания экспертной комиссии, в которую будут включены профильные специалисты ведущих центров. Было признано, что необходимым условием улучшения качества помощи пациентам с р/р ОЛЛ после инфузии CAR-T-клеточной терапии будет тщательный контроль за ними на протяжении всей жизни.

## II. Модель возмещения клеточной терапии в рамках российской системы здравоохранения

Вторая часть Совета экспертов была посвящена обсуждению модели возмещения клеточной терапии в рамках российской системы здравоохранения. Заведующий отделом научного проектирования и контролируемых клинических исследований ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России Д.С. Блинов отметил, что одним из ключевых национальных приоритетов выступает охрана здоровья детей, в том числе страдающих орфанными и тяжелыми хроническими заболеваниями, лечение которых является затратным для бюджетной системы Российской Федерации. Однако было подчеркнуто, что увеличение выживаемости данной группы пациентов является одним из чувствительных факторов роста общей продолжительности жизни в России. В целях обеспечения доступности медицинской помощи для таких детей принимаются различные меры как законодательного, так и организационного характера. Одним из примеров подобной работы является создание в 2021 г. целевого Фонда «Круг добра» для оказания медицинской помощи детям с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, к которым в том числе относится В-ОЛЛ. В процессе дискуссии экспертами единогласно было принято решение рекомендовать внесение тисагенлеклейцела в перечень препаратов, закупаемых Фондом.

Тисагенлеклейцел производится из собственных Т-лимфоцитов больного и назначается пациентам с неблагоприятным прогнозом заболевания по жизненным показаниям. Учитывая аутологичный характер происхождения тисагенлеклейцела и сложный производственный процесс, примерно в 5 % случаев может быть произведен препарат, выходящий за рамки спецификации качества препарата Кимряя (out-of-specification, OOS), чаще всего по причине недостаточного количества клеток в финальном продукте или недостаточной их жизнеспособности. Тем не менее такой препарат, как правило, сохраняет положительный профиль соотношения пользы и риска для пациента, что было неоднократно задокументировано в медицинских публикациях по единичным и групповым случаям терапии данным клеточным продуктом. В странах, где применяется тисагенлеклейцел (страны Европейского союза, Швейцария, США, Канада, Япония и др.), предусмотрена возможность применения препарата OOS. Так, в Европейском союзе на основании правил GMP допускается возможность использования препаратов, выходящих за рамки спецификации качества, исключительно по решению лечащего врача/консилиума центра после оценки рисков, с учетом состояния и согласия пациента, с информированием надзорных органов. Во всех этих странах компания Новартис, соблюдая принятые на себя обязательства перед пациентами, предоставляет препарат OOS бесплатно.

В связи с этим на уровне национального регулятора необходимы выработка и принятие решения, которое позволит применять препараты OOS в тех редких случаях, когда ввиду определенных факторов, зависящих в том числе от качества собранного из крови пациента материала, произведен препарат, выходящий за рамки спецификации, однако для пациента его применение может оказаться единственным шансом на достижение ремиссии. По мнению экспертов, сделать это можно через внесение изменений в Постановление Правительства Российской Федерации от 6 апреля 2021 г. № 545 «О порядке приобретения лекарственных препаратов, медицинских изделий и технических средств реабилитации для конкретного ребенка с тяжелым жизнеугрожающим и хроническим заболеванием, в том числе редким (орфанным) заболеванием, либо для групп таких детей», а именно дополнить Правила приобретения лекарственных препаратов и медицинских изделий для конкретного ребенка с тяжелым жизнеугрожающим и хроническим заболеванием, в том числе редким (орфанным) заболеванием, либо для групп таких детей, пунктом соответствующего содержания.

Таким образом, в результате проведенных дискуссий экспертами выработаны следующие решения:

1. Рекомендовать Министерству здравоохранения Российской Федерации и Фонду «Круг добра», действующим согласно Указу Президента Российской Федерации от 5 января 2021 г. № 16 «О создании Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями», для оказания медицинской помощи детям с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, к которым в том числе относится В-ОЛЛ, внести препарат Кимряя (тисагенлеклейцел) в соответствующий перечень лекарственных препаратов, закупаемых Министерством здравоохранения Российской Федерации или подведомственным ему казенным учреждением для подопечных Фонда в количествах, определяемых наличием реальной потребности.

2. Министерству здравоохранения Российской Федерации совместно с Фондом «Круг добра» предложить внести изменения в Постановление Правительства Российской Федерации от 6 апреля 2021 г. № 545 «О порядке приобретения лекарственных препаратов, медицинских изделий и технических средств реабилитации для конкретного ребенка с тяжелым жизнеугрожающим и хроническим заболеванием, в том числе редким (орфанным) заболеванием, либо для групп таких детей», определяющие безвозмездное получение и применение аутологичных препаратов на основе соматических клеток при несоответствии таких лекарственных препаратов требованиям, установленным при регистрации указанных лекарственных препаратов в части требований к спецификации по качеству, без ввода в гражданский оборот, при условии, что такие препараты необходимы для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Henze G., Stackelberg A., Eckert C. ALL-REZ BFM-The consecutive trials for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Klin Padiatr.* 2013;225 Suppl 1:S73–8. doi: 10.1055/s-0033-1337967.
2. Moricke A., Zimmermann M., Reiter A., Henze G., Schrauder A., Gadner H., Ludwig W.D., Ritter J., Harbott J., Mann G., Klingebiel T., Zintl F., Niemeyer C., Kremens B., Niggli F., Niethammer D., Welte K., Stanulla M., Odenwald E., Riehm H., Schrappe M. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia.* 2010;24(2):265–84. doi: 10.1038/leu.2009.257.
3. Oskarsson T., Soderholm S., Arvidson J., Forestier E., Montgomery S., Bottai M., Lausen B., Carlsen N., Hellebostad M., Lähteenmäki P., Saarinen-Pihkala U.M., Jónsson Ó.G., Heyman M.; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). ALL relapse working group Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. *Haematologica.* 2016;101(1):68–76. doi: 10.3324/haematol.2015.131680.
4. Parker C., Waters R., Leighton C., Hancock J., Sutton R., Moorman A.V., Ancliff P., Morgan M., Masurekar A., Goulden N., Green N., Révész T., Darbyshire P., Love S., Saha V. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomized trial. *Lancet.* 2010;376(9757):2009–17. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62002-8.
5. Ko R.H., Ji L., Barnette P., Bostrom B., Hutchinson R., Raetz E., Seibel N.L., Twist C.J., Eckroth E., Spoto R., Gaynon P.S., Loh M.L. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol.* 2010;28(4):648–54. doi: 10.1200/JCO.2009.22.2950.
6. Клинические рекомендации «Острый лимфобластный лейкоз», ID: 529. [Электронный ресурс]: URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/529?ysclid=lz7apqka7c882238403> (дата обращения 20.05.2024). [Clinical guidelines “Acute lymphoblastic leukemia”, ID: 529. [Electronic resource]: URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/529?ysclid=lz7apqka7c882238403> (appeal date 20.05.2024). (In Russ.)].
7. Клинические рекомендации «Острые лимфобластные лейкозы», ID: 496. [Электронный ресурс]: URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/496\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/496_1) (дата обращения 20.05.2024). [Clinical guidelines “Acute lymphoblastic leukemia”, ID: 496. [Electronic resource]: URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/496\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/496_1) (appeal date 20.05.2024). (In Russ.)].
8. Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J., Rives S., Boyer M., Bittencourt H., Bader P., Verneris M.R., Stefanski H.E., Myers G.D., Qayed M., de Moerloose B., Hiramatsu H., Schlis K., Davis K.L., Martin P.L., Nemecek E.R., Yanik G.A., Peters C., Baruchel A., Boissel N., Mechinaud F., Balduzzi A., Krueger J., June C.H., Levine B.L., Wood P., Taran T., Leung M., Mueller K.T., Zhang Y., Sen K., Lebwohl D., Pulsipher M.A., Grupp S.A. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(5):439–48. doi: 10.1056/nejmoa1709866.
9. Shah B.D., Ghobadi A., Oluwole O.O., Logan A.C., Boissel N., Cassaday R.D., Leguay T., Bishop M.R., Topp M.S., Tzachanis D., O’Dwyer K.M., Arellano M.L., Lin Y., Baer M.R., Schiller G.J., Park J.H., Subklewe M., Abedi M., Minnema M.C., Wierda W.G., DeAngelo D.J., Stiff P., Jeyakumar D., Feng C., Dong J., Shen T., Milletti F., Rossi J.M., Veizan R., Masouleh B.K., Houot R. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet.* 2021;398(10299):491–502. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01222-8.
10. Гаврилина О.А., Галстян Г.М., Щекина А.Е., Котова Е.С., Масчан М.А., Троицкая В.В., Королева Д.А., Звонков Е.Е., Фидарова З.Т., Васильева В.А., Паровичникова Е.Н. Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором взрослых больных В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями. Гематология и трансфузиология. 2022;67(1):8–28. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-8-28. [Gavrilina O.A., Galstyan G.M., Shchekina A.E., Kotova E.S., Maschan M.A., Troitskaya V.V., Koroleva D.A., Zvonkov E.E., Fidarova Z.T., Vasilyeva V.A., Parovichnikova E.N. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in adult patients with B-cell lymphoproliferative diseases. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2022;67(1):8–28. (In Russ.)].
11. June C.H., O’Connor R.S., Kawalekar O.U., Ghassemi S., Milone M.C. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science.* 2018;359(6382):1361–5. doi: 10.1126/science.aar6711.
12. FDA approval brings first gene therapy to the United States [news release] Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration [Electronic resource]: URL: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm574058.htm> (appeal date 20.05.2024).

В связи с заявленным конфликтом интересов М.А. Масчан участия в согласовании резолюции не принимал.

## Обзор научной сессии «Нейробластома. Высокодозная химиотерапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток»

26 сентября 2024 г. в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в рамках конгресса «Актуальные вопросы детской онкологии и детской онкохирургии» состоялась научная сессия «Нейробластома. Высокодозная химиотерапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток».

В сессии приняли участие специалисты ведущих центров в области лечения пациентов с нейробластомой (НБ). Открыл мероприятие заведующий отделением клинической онкологии, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России д.м.н. Денис Юрьевич Качанов, который представил его участников и отметил высокую важность поставленных на сессии вопросов. В ее рамках было освещено место трансплантации у пациентов в 1-й линии терапии НБ группы высокого риска и в рецидивах заболевания, был представлен опыт центров трансплантации Москвы, Санкт-Петербурга, Казани и Екатеринбурга. Участники также коснулись обсуждения инновационных подходов в проведении тандемной трансплантации, возможности ее выполнения у пациентов с рецидивами заболевания.



Сессию открыл доклад заведующей отделом изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России д.м.н. Татьяны Викторовны Шаманской, которая отметила, что в настоящее время, несмотря на использование мультимодального подхода к терапии пациентов с НБ высокого риска, показатели выживаемости остаются неудовлетворительными. Общая выживаемость

(ОВ) в этой группе пациентов в настоящее время не превышает 50–60 %. Четкие подходы к лечению пациентов данной группы формировались на протяжении последних лет. Тем не менее вопрос проведения консолидационного этапа лечения требует уточнений. Целый ряд ретроспективных и сравнительных исследований продемонстрировали улучшение ОВ у больных, которые получили высокодозную химиотерапию (ВДХТ) после завершения индукционного этапа лечения. Результаты 3 рандомизированных исследований показали также улучшение бессобытийной выживаемости (БСВ). Приведя данные нескольких международных исследований, Татьяна Викторовна также поделилась результатами анализа отдаленных побочных эффектов у пациентов, которым была проведена трансплантация в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Лечение пациентов с НБ высокого риска с 2014 г. в Центре осуществляется с применением режима кондиционирования TreoMel (треосульфат + мелфалан). ВДХТ получают 80 % пациентов, и основной причиной отказа от дальнейшего лечения является прогрессирование заболевания. Полученные данные продемонстрировали сопоставимую эффективность этого режима с другими режимами ВДХТ, при этом риск летального исхода при проведении режима TreoMel статистически значимо ниже. На основании этого режим становится стандартом лечения пациентов с НБ группы высокого риска. ВДХТ и аутологичная трансплантация в настоящее время являются стандартом этапа консолидации во всех крупных международных протоколах. В то же время исключение из них ВДХТ основано на данных одноцентровых исследований, но является достаточно перспективным направлением и требует дальнейшего изучения. Резюмируя свой доклад, Татьяна Викторовна подчеркнула, что в настоящее время необходимо выделение подгрупп пациентов, которые могли бы получать лечение НБ высокого риска без ВДХТ с преимуществами от добавления аутологичной трансплантации, в том числе и от тандемной. Кроме того, при проведении новых режимов ВДХТ необходима оценка ее роли при использовании различных режимов индукционного лечения, которые различаются по целому ряду составляющих. В последнее время уделяется большое внимание интенсификации постконсолидационного этапа терапии с добавлением иммунотерапии (ИТ) и химиопрепаратов. В связи с этим роль ВДХТ в данной концепции может быть тоже пересмотрена. Новым эффективным направлением является проведение ИТ на этапах индукционного лечения. Поэтому крайне важна оценка роли ВДХТ после проведения интенсивной химиоиммунотерапии в индукции. Необходимым является прогнозирование отдаленных побочных эффектов терапии у пациентов, получивших интенсивное лечение.



Татьяна Викторовна акцентировала внимание аудитории на том, что в настоящее время проводится ретроспективный анализ данных пациентов, получивших ВДХТ в 1-й линии. Это исследование инициировано врачом-детским онкологом из Краснодара Андреем Витальевичем Коноваловым. В его рамках будут проанализированы причины отказа от ВДХТ в группе пациентов высокого риска, а также результаты отдаленной выживаемости.

Далее Татьяна Викторовна передала слово заведующей отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) Детской республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан (ДРКБ) к.м.н. Алине Рамиловне Волковой, которая поделилась результатами внедрения ТГСК у пациентов с НБ в их учреждении. Алина Рамиловна рассказала участникам Сессии о том, что на базе ДРКБ в рамках государственной программы «Развитие здравоохранения Республики Татарстан» до 2025 г. реализуется отдельная подпрограмма по развитию трансплантологии. В октябре 2022 г. при поддержке Министерства здравоохранения республики была создана мультидисциплинарная команда и налажена кооперация с ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и Казанским федеральным университетом (КФУ). В ноябре 2022 г. выполнены первая мобилизация гемопоэтических стволовых клеток и аферез. В январе 2023 г. официально открылось отделение ТГСК, куда стали переводить пациентов на программную терапию, в частности с НБ высокого риска, – потенциальные кандидаты на ВДХТ с поддержкой аутологичными стволовыми клетками. 14 марта 2023 г. совместно с коллегами из ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и КФУ выполнена первая аутологичная трансплантация. Докладчик акцентировала внимание, что в клинике для лечения пациентов с НБ высокого риска в соответствии с международными стандартами терапия осуществляется в 3 фазы. Это фазы индукции, консолидации и постконсолидации. В индукцию включены химиотерапевтические этапы лечения. Это чередование блоков N5, N6, мобилизация и аферез гемопоэтических стволовых клеток, хирургический этап лечения.

В консолидации используется ВДХТ предпочтительнее с режимом TreoMel с аутологичной ТГСК. Также часть пациентов может получать лучевую терапию по показаниям. В постконсолидации применяется ИТ динутуксимабом бета в сочетании с изотретиноином. Далее Алина Рамиловна поделилась опытом проведения трансплантаций на базе ДРКБ у 6 пациентов с НБ. Всем больным были проведены индукционный, консолидационный и постконсолидационный этапы терапии. В данный момент живы 5 из 6 детей, у всех сохраняется очень хороший частичный ответ.



В заключение своего доклада Алина Рамиловна сделала следующие выводы:

- Этап консолидации ВДХТ с аутологичной ТГСК является современным стандартом терапии НБ высокого риска, который на сегодняшний день возможно реализовывать не только в федеральных центрах, но и в региональных клиниках.
- В подавляющем большинстве случаев получение ИТ доступно в регламентированные сроки (от 90-го до 100-го дня после проведения ТГСК). А правильно подобранное сопроводительное лечение позволяет свести к минимуму количество нежелательных явлений ВДХТ и ИТ.
- Совершенствование технологий трансплантации костного мозга в совокупности с применением ИТ является перспективным многообещающим подходом в лечении НБ высокого риска, способной достоверно улучшать выживаемость пациента.

Затем слово взяла детский онколог Областной детской клинической больницы № 1 города Екатеринбурга (ОДКБ № 1) Лариса Валентиновна Вахонина, которая поделилась опытом лечения пациентов с НБ высокого риска в своем учреждении. Докладчиком были представлены результаты терапии 57 больных НБ высокого риска, которым была проведена ВДХТ с аутологичной ТГСК за период с июня 2007 г. по июнь 2024 г. Традиционно на начальном этапе использовался преимущественно режим кондиционирования С. Затем произошел переход на менее токсичный режим TreoMel, так как, по данным многих исследовательских групп, он продемонстрировал очевидное преимущество. Тридцать пациентов получили именно данный режим кондиционирования, также были боль-

ные, у которых использовался режим бусульфана-мелфалана, и у 1 пациентки — тиотепа. Постконсолидационную терапию (изотретиноин согласно протоколу) получали преимущественно все пациенты, при необходимости проводилась лучевая терапия (10 больных), оперативное вмешательство для резекции опухоли выполнено 2 пациентам. Восемь детей с декабря 2021 г. получали ИТ препаратом динутуксимаб бета. Из общего числа пациентов живы 57, 28 — в ремиссии, 4 детей живы с прогрессией заболевания, 27 пациентов развили прогрессирование, соответственно 23 пациента погибли. ОВ в группе составляет 51 %, БСВ — 45 %. Кумулятивный риск развития рецидива — 26 % и смертность, ассоциированная с ТГСК, в группе крайне низка — 1 пациент, погибший от инфекционных осложнений. Показатели ОВ и БСВ в данной когорте пациентов сопоставимы с данными исследовательских групп, приемлемая токсичность этого вида лечения позволяет своевременное проведение дальнейшей постконсолидационной терапии. В заключение своего выступления Лариса Валентиновна озвучила следующие вопросы. Для дальнейшего обсуждения показаний к тандемной ТГСК очень важно понимать их роль и выделение групп пациентов. Главным является вопрос, как будет строиться дальнейшая терапия с применением аутологичной ТГСК у пациентов с уже проведенной химиоиммунотерапией в фазе индукции, также важно понимание роли и места гаплоидентичной ТГСК.

Далее слово было передано одному из лидеров в области трансплантационных технологий, заместителю директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДОиГ) к.м.н. Кириллу Игоревичу Киргизову. Он поделился данными о том, что в целом современные тренды относятся не только к развитию клеточных технологий, но также к внедрению трансфузии натуральных киллеров для пациентов как с острыми лейкозами, так и с солидными злокачественными новообразованиями. Тем не менее ряд клиник идет по пути интенсификации лечения, например, тандемной трансплантации, а другие центры, наоборот, стараются исключить данный этап, перейти на ИТ либо сочетанную ИТ. В связи с улучшением сопроводительного лечения, расширением спектра возможностей не столько трансплантационных отделений, а в целом клиник, в особенности отделений клинической онкологии и реанимации, попытки интенсификации терапии в целом возможны и оправданны. Кирилл Игоревич привел данные НИИ ДОиГ, где за последние 2 года было проведено более 100 трансплантаций пациентам с НБ высокого риска. Он подчеркнул, что ежегодно выполняя больше 100 аутологичных трансплантаций, специалисты Центра понимают, что, несмотря на тяжесть, режим TreoMel или, например, высокодозный режим на основе тиотепа являются в целом переносимыми. Опыт группы SIOPEN и опыт НИИ ДОиГ в приме-

нении бусульфана и мелфалана и, соответственно, TreoMel в целом говорит о повышении ОВ, а их комбинация в рамках тандемной трансплантации также демонстрирует эффективность. Специалистами Центра, проанализировавшими данный подход, были выделены 2 глобальных варианта. Первый вариант — комбинация в рамках Детской онкологической группы (COG) — циклофосфамиды, тиотепа и режим N7 на 2-м этапе, и второй вариант, который предлагается группой SIOPEN, — тиотепа в монорежиме 900 мг/м<sup>2</sup> и далее бусульфана-мелфалана. Оба режима демонстрируют сопоставимую эффективность. Проведение тандемной трансплантации, по данным COG, значительно повышает результаты лечения. Схожие данные демонстрируют данные группы SIOPEN. Тем не менее режим тиотепа-бусульфана-мелфалана демонстрирует несколько более высокую выживаемость. Опыт коллег из Российской Федерации, прежде всего Светланы Александровны Кулевой, также показал возможность такой терапии для пациентов с НБ высокого риска. Эти данные опубликованы в «Российском журнале детской гематологии и онкологии», и показывают высокую реализуемость и эффективность режима. В 2024 г. в НИИ ДОиГ был запущен пилотный проект, в котором пациенты получали индукционную терапию в виде 6 традиционных курсов, затем выполнялась консолидация в виде ВДХТ с аутотрансплантацией в объеме тиотепа 900 мг/м<sup>2</sup> с последующим введением TreoMel (в случае очагов в центральной нервной системе применялся режим бусульфана-мелфалана). Далее фаза постконсолидации с применением ИТ анти-GD2-антител. На данный момент в проект включены 4 пациента, 2 из которых уже проведена трансплантация. Предварительные данные говорят о том, что токсичность в целом не повышается. Для оценки токсичности на большей группе пациентов был начат ретроспективный анализ. В группу ретроспективного анализа включены 13 больных НБ. Большинство из пациентов живы без выраженных изменений в плане токсичности. В целом режим является возможным и выполнимым. В заключение своего сообщения Кирилл Игоревич поблагодарил коллег из региональных центров и центров стран СНГ за сотрудничество в рамках Евразийской школы детского онколога и гематолога и выразил надежду на активное включение центров в совместные проекты.



Далее слово взял заведующий отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России к.м.н. Илья Викторович Казанцев, который в рамках своего доклада сделал сообщение о возможностях проведения ауто трансплантации у пациентов с рецидивами НБ. Спикер отметил, что, учитывая данные крупных регистровых исследований по аллогенным трансплантациям, которые продемонстрировали, что если больной НБ, не относящийся к группе высокого риска, рецидивировал, и до рецидива трансплантация ему не проводилась, то ее выполнение в рецидиве повышало эффективность лечения. Если же пациент был отнесен к группе высокого риска, и, получив ауто трансплантацию, рецидивировал, проведение дальнейшей аллогенной трансплантации не влияло на эффективность лечения. Здесь нужна важная ремарка – эти наблюдения проводились на тех пациентах, которые первично не получали ИТ и не получали ИТ после 2-й ауто трансплантации. Вероятно, что после внедрения ИТ результаты изменились. Соответственно, ауто трансплантация сохраняет роль некоего инструмента при рецидиве, но она должна дополняться другими инструментами, чтобы работать в комплексной терапии. Далее докладчик задался вопросом, какие дополнительные возможности консолидации в рамках общей концепции комплексной терапии рецидива существуют? Безусловно, это ИТ. Данные группы SIOPEN показывают, что в рецидивах эффективны монотерапия и ИТ. Мы знаем также об эффективности химиотерапии. Тем не менее на сегодня открытым остается вопрос, насколько ответ, достигнутый при применении химиотерапии, будет длительным и стойким. По данным исследований, порядка 30 % пациентов отвечают на реиндукцию. То есть, если группе больных с рецидивом проводится фиксированное количество курсов химиотерапии, мы можем рассчитывать на то, что порядка 20–30 % из них могут остаться в ремиссии надолго, возможно, навсегда, но остальные могут рецидивировать. В данном случае ключевыми являются данные, что при НБ экспрессия GD2 сохраняется. В связи с этим ИТ может проводиться повторно с достижением приемлемых уровней ответов и улучшить их может проведение аллогенной ТГСК, которая, по данным международных исследований, играет роль независимо от факторов достижения длительного ответа и которая в последние годы даже в варианте не полностью совместимой аллогенной трансплантации, гаплоидентичной трансплантации, стала процедурой менее токсичной и более переносимой. Но следует подчеркнуть, что это должна быть гаплотрансплантация с последующим проведением ИТ. Так как просто проведенная аллогенная ТГСК дает нам примерно 15–20 % к выживаемости, а вот последующая ИТ позволяет достигнуть большей эффективности

лечения у пациентов с неблагоприятным статусом по ответу, например, у больных с остаточным поражением костного мозга. Тем не менее гаплоидентичная трансплантация является методом выбора для пациентов с рецидивами НБ. Метод является достаточно токсичным и чреват, например, развитием реакции «трансплантат против хозяина», что в ряде случаев препятствует началу ИТ и вызывает необходимость пассивной иммуносупрессии. И такие пациенты, как правило, быстро прогрессируют.



Резюмируя свое сообщение, Илья Викторович сообщил, что пока нет единого выработанного подхода к проведению фазы консолидации у пациентов с рецидивом после исходного лечения НБ группы высокого риска. Тем не менее в ряде случаев ауто трансплантация + посттрансплантационная ИТ демонстрируют высокую эффективность.

По итогам Сессии участники сделали выводы о важности прошедшего обсуждения, например о том, что у врача сейчас появляется выбор эффективных подходов к терапии НБ высокого риска, в частности режимов трансплантации.

Участники мероприятия сделали однозначный вывод о том, что совместное регулярное обсуждение консолидированного опыта российских центров будет продолжено на основании расширяющегося опыта успешного лечения и обновленных результатов терапии с применением ТГСК, ВДХТ и ИТ у пациентов с НБ.



## К юбилею С.А. Кулевой

### Дорогая Светлана Александровна!

*6 июня Вы отпраздновали свой юбилей, и мы хотим еще раз Вас поздравить, направить самые искренние пожелания и выразить свою любовь и уважение.*

Кулева Светлана Александровна в 1997 г. с отличием окончила Ленинградский педиатрический медицинский институт (ныне – Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет) и поступила в клиническую ординатуру по онкологии на базе отделения детской онкологии и гематологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (ныне – НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова).



За время обучения в аспирантуре (2001–2003) С.А. Кулевой досрочно выполнена работа «Роль прогностических факторов и адекватности лечения при злокачественных опухолях и других опухолевых поражениях средостения у детей», оформленная в виде кандидатской диссертации.

В 2009 г. С.А. Кулева защитила диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Риск-адаптированная терапия лимфомы Ходжкина у детей и подростков».

С 2015 г. Светлана Александровна является заведующей детским онкологическим отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, с 2020 г. – главным внештатным детским специалистом онкологом Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, с 2021 г. – заведующим кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 2 октября 2021 г. Приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации ей присвоено ученое звание доцента по специальности «онкология».

В детском онкологическом отделении под ее непосредственным руководством оказываются все виды медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной, требующей более детального и систематизированного подхода для больных до 18 лет по сравнению с взрослыми. По объему и качеству работы отделение занимает лидирующие позиции в России, обладает большим доверием со стороны родителей наших маленьких пациентов.

Перед госпитализацией каждого ребенка Светлана Александровна осматривает лично, а также общается с родителями, прорабатывая и разъясняя все нюансы диагностики и лечения. Только 25 % пациентов отделения – это больные из г. Санкт-Петербурга, остальные приезжают в Учреждение со всей территории России (Ленинградская область, Калининград, Новгородская область, Республика Дагестан и др.). Известность отделения и врачей как высокограмотных специалистов, а также отношение к своим пациентам привлекает больных и из других стран (Белоруссия, Украина, Азербайджан, Киргизия, Латвия), это, несомненно, является личной заслугой Светланы Александровны.

За последние 5 лет Светлана Александровна лично проконсультировала более 12 500 пациентов со злокачественными и доброкачественными процессами и провела более 4000 телемедицинских мультидисциплинарных консультаций с врачами из других регионов в решении сложных вопросов лечения детей с онкологическими заболеваниями. Ее как грамотного специалиста привлекают к консультациям в спорных ситуациях в другие стационары города.

Светлана Александровна создала систему унификации и алгоритмизации методов диагностики и лечения детских онкогематологических заболеваний. Результатом многолетней активной работы, индивидуального подхода и постоянного динамического наблюдения

пациентов является значительное улучшение показателей общей выживаемости маленьких пациентов с тяжелыми злокачественными заболеваниями, при некоторых из них, например, при лимфоме Ходжкина выживаемость приблизилась к 100 %. Оригинальная программа терапии лимфомы Ходжкина разработана С.А. Кулевой и запатентована НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

С.А. Кулева владеет всеми современными методиками обследования и лечения больных злокачественными и доброкачественными новообразованиями: аспирационные и трепанобиопсии новообразований (лимфатических узлов внешних коллекторов, опухолей мягких тканей, щитовидной железы, забрюшинных новообразований); костного мозга; спинномозговые пункции; плевральные пункции с дренированием полостей и введением химиопрепаратов; лапароцентез, постановка перитонеальных дренажей, перитонеальное введение химиопрепаратов; лазерные коагуляции доброкачественных новообразований кожи и слизистых и др.

С.А. Кулева старается индивидуально подходить к лечению каждого своего пациента, так как в отличие от взрослых у детей имеются свои возрастные особенности и страхи, которые не победить только через слово «надо».

Заботясь не только о физическом здоровье, но и о психологическом состоянии больных Светлана Александровна с врачами отделения при поддержке организации постоянно устраивает мероприятия для своих пациентов: художественные мастер-классы, танцевальные флешмобы и театральные постановки. Это позволяет укрепить силу духа и поднять настроение маленьких пациентов, а значит, запрограммировать ребенка на борьбу со своим тяжелым недугом, для родителей также важно видеть улыбку на лице своего чада.

Она создала первый в мире протокол лечения рефрактерных и рецидивирующих форм мягкотканых и костных сарком у детей, который дает возможность излечения пациентов с этой предлеченной и сложной в отношении полного выздоровления формой заболевания. С.А. Кулева является создателем и главным исследователем следующих клинических протоколов: «Риск-адаптированная терапия лимфомы Ходжкина у детей и подростков (СПБЛХ)», «Рандомизированное одноцентровое открытое исследование III фазы по использованию динутуксимаба бета с химиотерапией по выбору исследователя у пациентов до 18 лет с костными и мягкоткаными саркомами с высоким уровнем экспрессии GD2 и прогрессированием заболевания на фоне 1-й линии полихимиотерапии», «Сохранение фертильности у девочек предпубертатного и пубертатного возраста с онкологическими заболеваниями», «Сохранение фертильности у мальчиков-подростков с онкологическими заболеваниями», «Сохранение фертильности у мальчиков с онкологическими заболеваниями предпубертатного и пубертатного возраста». Данные исследования позволили внедрить новые подходы в лечении онкологических заболеваний в клинические

рекомендации и впервые заняться вопросом деторождения в зрелом возрасте у пациентов, перенесших онкологическое заболевание в детстве.

Светлана Александровна является инициатором использования и внедрения в практику многих инновационных методик. Она участвовала в разработке новых схем иммунотерапии на основе аутологичных компонентов периферической крови для пациентов детского возраста. На сегодняшний день применяемая под ее руководством мультитаргетная иммунотерапия обладает большей клинической и иммунологической эффективностью в отношении солидных опухолей у детей, что позволило достичь уменьшения опухолевой массы более чем на 40 %.

Она как эксперт взаимодействует с Фондом поддержки детей с тяжелыми жизненноугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра» в целях определения показаний и обеспечения лекарственными препаратами пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа и GD2-позитивными опухолями.

Под руководством С.А. Кулевой создана и интегрирована в мобильное приложение «Kids nevi» нейронная сеть по распознаванию 4 типов меланоцитарных невусов кожи (сложный, дермальный, голубой невусы и невус Шпиц), которая в комбинации с дерматоскопическим осмотром образования позволяет обеспечить «двойной контроль» и корректную диагностику, а значит, выявить опасное заболевание на более ранних стадиях.

Для достижения целей, поставленных Национальным проектом «Здравоохранение», в борьбе с онкологическими заболеваниями С.А. Кулева участвует в выездах в регионы Северо-Западного федерального округа (СЗФО) (более 25), проводит в них школы для онкологических пациентов и их родственников (30 школ), выполняет диспансеризацию населения и санитарно-просветительную работу, оказывает необходимую помощь при неотложных состояниях и консультативную помощь лечебным учреждениям СЗФО по вопросам организации и проведения своевременной диагностики и этапного лечения злокачественных опухолей у детей и подростков.

С.А. Кулева является членом Российского общества детских онкологов и гематологов и Международного общества детских онкологов.

С.А. Кулева является членом редакционных коллегий журналов «Вопросы онкологии», «Российского журнала детской гематологии и онкологии», биомедицинского журнала «Medline.ru» и «Поддерживающая терапия в онкологии».

Светлана Александровна стала одним из участников-разработчиков программного комплекса «Детский популяционный раковый регистр СЗФО Российской Федерации», предназначенного для совершенствования системы сбора, накопления и анализа данных о детях в СЗФО, больных опухоля-

ми, а также улучшения преемственности и передачи больного ребенка между медицинскими звеньями.

За время клинической практики Светлана Александровна Кулева опубликовала в печати более 250 научных трудов, в том числе в зарубежных изданиях. Ею изданы 4 монографии, 22 главы в монографиях, более 200 статей и тезисов, 15 методических рекомендаций, получено 8 патентов на изобретения и программы ЭВМ.

Под руководством С.А. Кулевой защищены 9 кандидатских диссертаций, еще 10 находятся на этапе оформления и публикации. Она внедрила в учебный процесс элементы своих экспериментальных программ, педагогических технологий, что позволило достичь повышения результативности процесса обучения с успеваемостью 100 % и возможностью участия студентов и ординаторов в качестве докладчиков на международных и всероссийских конференциях.

## **16-й Конгресс Азиатского континентального отделения Международного общества детской онкологии (SIOP Asia 2024)**

Мероприятие состоялось 22–25 июня 2024 г. в Йокогаме. От России было представлено 6 докладов. Исполнительный директор РОДОГ К.И. Киргизов традиционно вошел в оргкомитет Конгресса.

## **Научно-практическая конференция «Новые горизонты в диагностике онкологических и онкогематологических заболеваний у детей и взрослых»**

Мероприятие прошло в Екатеринбурге 23–24 августа 2024 г. и собрало ведущих специалистов страны, а от лица врачебного сообщества прозвучало поздравление Президента РОДОГ. Конференция была посвящена 30-летию лаборатории молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии ОДКБ № 1 г. Екатеринбурга.

## **V Международный форум «Инновационная онкология»**

5–7 сентября 2024 г. в Москве проходил V Международный форум «Инновационная онкология». В этом году мероприятие было посвящено ядерной медицине – 10 лет назад в структуре НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина был открыт НИИ клинической и экспериментальной радиологии – крупнейший ядерный центр страны. В рамках Форума состоялся педиатрический день, который собрал ведущих специалистов в области детской онкологии.

## **IV объединенная Школа-семинар**

### **«Опухоли почек у детей раннего возраста, неонатальная онкология»**

13–14 сентября 2024 г. прошла IV объединенная Школа-семинар «Опухоли почек у детей раннего возраста, неонатальная онкология» во Владивостоке. В мероприятии приняли участие лекторы из Владивостока, Хабаровска, Санкт-Петербурга, Краснодара и Москвы. Школу посетили около 80 очных участников за оба дня, и 100 человек подключились к мероприятию онлайн.

## **XVIII международный симпозиум «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия»**

Мероприятие, посвященное памяти Р.М. Горбачевой, проходило 19–21 сентября в Санкт-Петербурге. Традиционно в рамках Симпозиума состоялся педиатрический день, который собрал ведущих специалистов в области трансплантации у детей.

## **Российский конгресс**

### **«Актуальные вопросы детской онкологии и детской онкохирургии»**

26–28 сентября 2024 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева состоялся Конгресс в гибридном формате. Доклады были представлены ведущими специалистами федеральных и региональных центров России.

## **Евразийская школа детского онколога и гематолога», созданная Российским обществом детских онкологов и гематологов НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, стала финалистом в номинации «Проект года» ежегодной Премии им. акад. А.И. Савицкого**

Работа Школы получила высокую оценку членов экспертного совета и награждена памятной статуэткой и грамотой. «Евразийская школа детского онколога и гематолога» была создана в 2022 г., основная ее миссия – совместная работа в Евразийском регионе для обеспечения права каждого ребенка на высококвалифицированную помощь, шанса на излечение и полноценную, здоровую жизнь, а цель – создание

в регионах-участниках единой рабочей группы профессионалов, занимающихся проблемой детского рака. В рамках Школы онкологи НИИ ДОиГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина 2 раза в месяц проводят онлайн-встречи врачей-детских онкологов, гематологов, иммунологов и педиатров, работающих в Евразийском регионе.

# Тепадина

ТИОТЕПА

ADIENNE  
PHARMA & BIOTECH



Тепадина представляет собой алкилирующее соединение, воздействующее на поперечные связи ДНК, что подавляет репликацию ДНК и пролиферацию клеток<sup>1</sup>.

Свойства препарата Тепадина:

- Противоопухолевое/Цитотоксическое
- Миелоаблативное
- Иммуносупрессивное
- Значительное проникновение в ЦНС
- Низкая экстрагематологическая токсичность
- Может назначаться детям и пожилым пациентам
- Широкий спектр показаний при гематологических злокачественных новообразованиях и солидных опухолях
- Сочетаемость с препаратами подготовительной терапии и/или тотальным облучением тела

**Тепадина – оригинальный препарат тиотепа, одобренный в США и Европе, с более чем 20-летним опытом использования в качестве подготовительной терапии перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.**

**Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Тепадина. Торговое наименование:** Тепадина. **Группировочное наименование:** Тиотепа. **Фармако-терапевтическая группа:** противоопухолевое средство – алкилирующее соединение. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий. **Показания к применению:** препарат Тепадина показан в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами: в качестве подготовительной терапии при гематологических заболеваниях у взрослых и детей перед аллогенной и аутологической трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток с или без облучения всего организма; для лечения солидных опухолей у взрослых и детей в составе комплексной комбинированной терапии высокими дозами химиотерапевтических препаратов, поддерживающихся трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; одновременный прием вакцины против желтой лихорадки; одновременный прием с живыми противовирусными и бактериальными вакцинами; беременность; период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Внутривенно капельно. Продолжительность внутривенного вливания должна составлять 2–4 часа. Приготовленный раствор вводится в виде внутривенной инфузии через центральный венозный катетер. Раствор должен вводиться пациентам с использованием системы для переливания растворов с диаметром фильтра 0,2 мкм. Постоянный катетер промывают 5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Доза препарата зависит от возраста пациента, вида трансплантации, заболевания. **Побочное действие.** Очень часто: повышение предрасположенности к инфекции, сепсис, лейкопения, тромбоцитопения, фебрильная нейтропения, анемия, панцитопения, гранулоцитопения, острая реакция «трансплантат против хозяина», хроническая реакция «трансплантат против хозяина», анорексия, снижение аппетита, гипергликемия, изменения психического состояния, спутанное сознание, головокружение, головная боль, нечеткость зрения, энцефалопатия, судороги, парестезия, конъюнктивит, нарушение слуха, ототоксичность, шум в ушах, аритмия, лимфатический отёк, артериальная гипертензия, идиопатический синдром пневмонии, носовое кровотечение, тошнота, стоматит, эзофагит, рвота, диарея, диспепсия, боли в животе, энтерит, колит, веноокклюзионная болезнь печени, гепатомегалия (увеличение печени), желтуха, сыпь, пруриг, алопеция, боли в спине, миалгия, артралгия, геморрагический цистит; частые – дизурия, олигурия, почечная недостаточность, цистит, гематурия. **Регистрационный номер ЛП-001134.** Подробная информация содержится в полном тексте инструкции по применению. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по применению. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Тепадина\_МОД\_RU\_V1.0 03.05.2023.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тепадина.



Больше информации на сайте  
[www.nanolek.ru](http://www.nanolek.ru)

127055, Россия, г. Москва,  
ул. Бутырский Вал, дом 68/70, стр. 1,  
этаж 2, пом. I, ком. 23–37.  
Тел.: +7 (495) 648-26-87. [www.nanolek.ru](http://www.nanolek.ru)





**5 + ЛЕТ ОПЫТА РАБОТЫ  
В РОССИИ И СТРАНАХ СНГ**

**ОТКРЫВАЯ ДОСТУП  
К ИННОВАЦИОННЫМ  
ПРЕПАРАТАМ**

Обладая высокой экспертизой в вопросах этики, нормативной документации, работая в сотрудничестве с медицинским сообществом, мы обеспечиваем доступ к передовым инновационным медицинским технологиям и препаратам по всему миру.

## НАШИ ПАРТНЕРЫ



### ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ СООБЩЕСТВА

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



### МЕДИЦИНСКИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ И АПТЕКИ

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



### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ КОМПАНИИ

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



### ПАЦИЕНТСКИЕ ОРГАНИЗАЦИИ

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