

Ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал

Quarterly scientific-and-practical
peer-reviewed journal

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

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

4' 2024
TOM/VOL. 11

Издаётся с 2014 года

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ
и ОНКОЛОГИИ

Russian Journal of
Pediatric Hematology and Oncology

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

В НОМЕРЕ:

Оригинальные исследования
Original studies

Обзоры литературы
Literature reviews

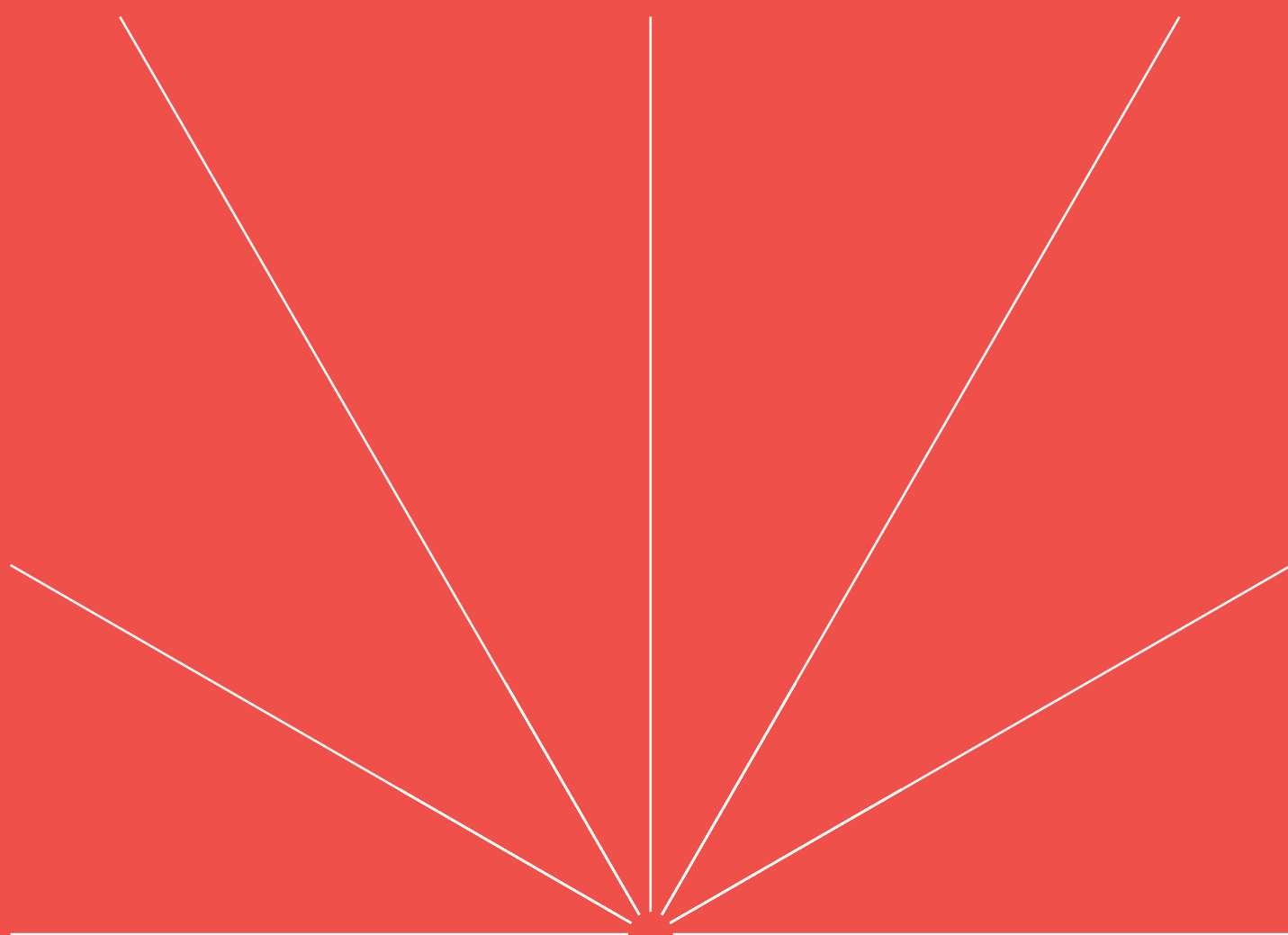
Клинические наблюдения
Clinical cases

**Новости нашего
сообщества**
News of our community



Фото к материалу из рубрики «Постер»





Развиваем идеи
для будущего
и людей

omc-medical.com



Поддержка
науки.

Развитие
медицины.



Ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал

4' 2024

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ
и ОНКОЛОГИИ (РЖДГО)

2014

создание журнала

2015

регистрация в CrossRef,
идентификатор DOI

2015

регистрация в РИНЦ

2017

включен в Перечень ВАК

2020

включен в базу данных
Scopus

Science Index

ИФ РИНЦ 0,516
H-INDEX 8,3

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Российского общества детских онкологов и гематологов (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Киргизов Кирилл Игоревич, к.м.н., заместитель директора по научной 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@nodgo.org
E-mail: info@nodgo.org

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

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

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

Руководитель проекта, размещение рекламы
В.А. Клюковкин
E-mail: vak@rodgo.ru

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

Российский журнал детской гематологии и онкологии.
2024. Том 11. № 4. 1—124.

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Атауллаханов Фазил 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 Теймурович, д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

Ерета Елена Петровна, заведующая отделением детской онкологии и гематологии КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича» Минздрава Хабаровского края (Хабаровск, Россия)

Жарков Павел Александрович, д.м.н., врач-педиатр, врач-гематолог консультативного отделения, руководитель отдела патологии гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Зубаровская Людмила Степановна, д.м.н., заместитель директора по трансплантации, руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Казанцев Илья Викторович, к.м.н., врач-детский онколог, 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 БУХМАО — Югры «Нижневартовская окружная клиническая детская больница» (Нижневартовск, Россия)

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

Киселевский Михаил Валентинович, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточного иммунитета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Кушлинский Николай Евгеньевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клинической биохимии НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трубецкой 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)

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



"RUSSIAN SOCIETY OF PEDIATRIC
ONCOLOGISTS AND HEMATOLOGISTS"

Quarterly scientific-and-practical
peer-reviewed journal

4' 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.rf](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. № 4. 1—124.

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 2nd 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)

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

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)

Лидирующая фармацевтическая компания*



20 ЛЕТ

phs Фармстандарт

* Среди отечественных производителей лекарственных средств и БАДов по объему реализуемой продукции в натуральном выражении. (IQVIA Databases: Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ по итогам 6 м. 2023 г.)

ОТ РЕДАКЦИИ

10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты использования химиоиммунотерапии при рефрактерных/рецидивирующих формах GD2-позитивных костных и мягкотканых сарком у детей. Первый опыт двух центров

11

С.А. Кулева, С.Р. Варфоломеева, К.И. Киргизов, Е.А. Просекина, О.М. Романцова, Г.А. Сахаутдинов, К.М. Борокшинова, Ю.К. Семенова, Т.В. Горбунова, Р.И. Хабарова, Е.М. Сенчуров, Д.Б. Хестанов, Э.Д. Гумбатова, Е.А. Михайлова, В.В. Хайруллова, М.М. Ефимова, Н.В. Матинян

Анализ факторов, влияющих на эффективность мобилизации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток перед проведением афереза у детей со злокачественными новообразованиями

20

Н.Г. Степанян, К.И. Киргизов, Е.Б. Мачнева, Т.Т. Валиев, Н.А. Батманова, Р.Р. Фатхуллин, Н.Н. Загузина, И.В. Васильева, Т.З. Алиев, И.О. Костарева, А.П. Казанцев, Н.В. Матинян, В.В. Жогов, М.В. Рубанская, О.М. Романцова, Т.В. Горбунова, В.Г. Поляков, С.Р. Варфоломеева

Терапия рецидивов, ассоциированных с потерей HLA-гетерозиготности, у детей с острыми лейкозами

35

П.В. Кожокар, Л.А. Цветкова, А.В. Евдокимов, И.М. Бархатов, О.В. Паина, О.С. Епифановская, Ж.З. Рахманова, А.А. Осипова, Е.В. Бабенко, Н.Е. Иванова, Л.С. Зубаровская

Барьеры ранней диагностики рака у детей: опрос педиатров в России

44

Я.А. Ердомоева, К.И. Киргизов, С.А. Коган, Г.Б. Сагоян, С.И. Апросимова

Система раннего прогнозирования прогрессирования саркомы Юинга у детей

51

О.М. Романцова, П.Л. Прищеп, В.В. Хайруллова, М.М. Ефимова, Е.В. Валеева, Х.А. Алескерова, Д.Б. Хестанов, А.А. Малахова, Т.В. Горбунова, К.И. Киргизов

Комплексная эндоскопическая диагностика гастроинтестинальной формы острой реакции «трансплантат против хозяина» у детей, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Одноцентровое исследование

60

В.В. Лозовая, О.А. Гусарова, И.О. Костарева, О.А. Малихова, А.О. Туманян, К.И. Киргизов, Т.З. Алиев

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Истинная полицитемия у детей: обзор литературы

71

А.В. Богданов, А.В. Пшонкин

Особенности анестезиологического обеспечения при селективной интраартериальной химиотерапии при ретинобластоме. Литературный обзор

81

Е.А. Ковалева, Н.В. Матинян, Т.Л. Ушакова

К вопросу об актуальности молекулярно-генетической диагностики β -талассемии в Российской Федерации

89

А.Г. Хачатурян, В.Д. Назаров, И.А. Дубина, С.В. Лапин, Д.В. Сидоренко, А.А. Вильгельми, М.Ю. Первакова, В.Л. Эмануэль

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Применение малообъемного метода экстракорпоральной фотохимиотерапии. Описание клинических случаев <i>И.Б. Кумукова, Е.Е. Курникова, П.Е. Трахтман</i>	98
Аспекты радиологической диагностики нейробластомы у детей <i>К.М. Голубева, Ю.В. Диникина, Д.В. Рыжкова, О.В. Юдина</i>	104

ПОСТЕР

100 лет отечественной онкогематологии	114
---------------------------------------	-----

НАША ИСТОРИЯ

Три юбилея Морозовской детской городской клинической больницы	118
---	-----

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РОДОГ

Виртуальный онкоконсилиум «Молекулярный тумор-борд»	122
Научно-образовательный семинар «Дальние регионы»	122
III Школа по ретинобластоме с международным участием	122
IV встреча «Российской группы BFM»	122
Собрание в рамках встречи BRICS в детской онкологии и гематологии	122
V объединенный Конгресс РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2024»	123
Победители премии «За верность профессии – 2024»	123

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

124

FROM EDITION

10

ORIGINAL STUDIES

Results of chemoimmunotherapy for refractory/recurrent GD2-positive bone and soft tissue sarcomas in children. Two centers first experience

11

S.A. Kulyova, S.R. Varfolomeeva, K.I. Kirgizov, E.A. Prosekina, O.M. Romantsova, G.A. Sakhautdinov, K.M. Borokshinova, Yu.K. Semenova, T.V. Gorbunova, R.I. Khabarova, E.M. Senchurov, D.B. Khestanov, E.D. Gumbatova, E.A. Mikhailova, V.V. Khairullova, M.M. Efimova, N.V. Matinyan

Analysis of factors influencing the efficiency of autologous hematopoietic stem cell mobilization before apheresis in pediatric patients with malignant tumors

20

N.G. Stepanyan, K.I. Kirgizov, E.B. Machneva, T.T. Valiev, N.A. Batmanova, R.R. Fatkhullin, N.N. Zaguzina, I.V. Vasilyeva, T.Z. Aliev, I.O. Kostareva, A.P. Kazantsev, N.V. Matinyan, V.V. Zhogov, M.V. Rubanskaya, O.M. Romantsova, T.V. Gorbunova, V.G. Polyakov, S.R. Varfolomeeva

Results of therapy for relapse associated with the loss HLA of heterozygosity in children with acute leukemia

35

Y.P.V. Kozhokar, L.A. Tsvetkova, A.V. Evdokimov, I.M. Barkhatov, O.V. Paina, O.S. Epifanovskaya, Zh.Z. Rakhmanova, A.A. Osipova, E.V. Babenko, N.E. Ivanova, L.S. Zubarovskaya

Barriers to early diagnosis of cancer in children: a survey of pediatricians in Russia

44

Ya.A. Erdomaeva, K.I. Kirgizov, S.A. Kogan, G.B. Sagoyan, S.I. Aposimova

System for early prediction of progression of Ewing's sarcoma in children

51

O.M. Romantsova, P.L. Prishchep, V.V. Khairullova, M.M. Efimova, E.V. Valeeva, Kh.A. Aleskerova, D.B. Khestanov, A.A. Malakhova, T.V. Gorbunova, K.I. Kirgizov

Complex endoscopic diagnosis of the gastrointestinal form of acute graft-versus-host disease in children who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Single-center study

60

V.V. Lozovaya, O.A. Gusarova, I.O. Kostareva, O.A. Malikhova, A.O. Tumanyan, K.I. Kirgizov, T.Z. Aliev

LITERATURE REVIEWS

Polycythemia vera in children: a literature review

71

A.V. Bogdanov, A.V. Pshonkin

Peculiarities of anesthetic support during selective intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. Literature review

81

E.A. Kovaleva, N.V. Matinyan, T.L. Ushakova

The relevance of beta-thalassemia molecular-genetic diagnostics in Russian Federation

89

A.G. Khachaturian, V.D. Nazarov, I.A. Dubina, S.V. Lapin, D.V. Sidorenko, A.A. Vilgelmi, M.Yu. Pervakova, V.L. Emanuel

CLINICAL CASES

Using a low-volume method of extracorporeal photochemotherapy. Description of clinical cases <i>I.B. Kumukova, E.E. Kurnikova, P.E. Trakhtman</i>	98
Aspects of radiologic imaging of neuroblastoma in pediatric patients <i>K.M. Golubeva, Yu.V. Dinikina, D.V. Ryzhkova, O.V. Yudina</i>	104

POSTER

100 years of national oncohematology	114
--------------------------------------	-----

OUR HISTORY

Three Anniversaries of Morozovskaya Children's Clinical Hospital	118
--	-----

OUR COMMUNITY – ACTIVITIES OF THE RSPOH

Virtual oncoconsultation “Molecular tumor board”	122
Scientific and educational seminars on the program “Remote regions”	122
III School on retinoblastoma with international participation	122
IV meeting of the “Russian BFM Group”	122
Assembly at the BRICS meeting in pediatric oncology and hematology	122
V Joint Congress of RSPOH “Actual problems and prospects for the development of pediatric oncology and hematology in the Russian Federation – 2023”	123
The winners of the prize “For loyalty to the profession – 2024”	123

INFORMATION FOR AUTHORS

124

2025

Дорогие друзья и коллеги!

Сердечно поздравляем вас с наступающим Новым годом! Уходящий год был полон вызовов, но также он запомнится нам невероятными достижениями и важными шагами к победе над болезнями, с которыми мы боремся все вместе. Ваши терпение, профессионализм и неустанная поддержка пациентов и их семей — это подлинная основа нашей специальности, и мы хотим выразить вам благодарность за ваши посвящение и старательность.

Пусть новый год принесет вам много счастливых моментов, новых открытий и научных успехов! Пусть в ваших сердцах живет надежда, а в ваших кабинетах — радость общения с пациентами, которые благодаря вам получают второй шанс на жизнь. Желаем вам здоровья, сил и вдохновения!

Новый год — это время для мечтаний и планов. Надеемся, что наступающий 2025 год будет полон ярких идей, интересных инициатив и успешных совместных проектов. Пусть каждый день приносит вам удовлетворение от работы и гордость за достигнутые результаты!

С новыми свершениями и светлыми перспективами!

*С наилучшими пожеланиями,
редакция РЖДГО*



Больше событий в Telegram-канале РОДОГ

Результаты использования химиоиммунотерапии при рефрактерных/рецидивирующих формах GD2-позитивных костных и мягкотканых сарком у детей. Первый опыт двух центров

С.А. Кулева^{1, 2}, С.Р. Варфоломеева³, К.И. Киргизов³, Е.А. Просекина¹, О.М. Романцова³, Г.А. Сахаутдинов^{1, 2}, К.М. Борокшинова¹, Ю.К. Семенова², Т.В. Горбунова³, Р.И. Хабарова^{1, 2}, Е.М. Сенчуров^{1, 2}, Д.Б. Хестанов³, Э.Д. Гумбатова¹, Е.А. Михайлова¹, В.В. Хайруллова³, М.М. Ефимова³, Н.В. Матинян³

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

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Светлана Александровна Кулева Kulevadoc@yandex.ru

Актуальность. В литературе нередко встречается информация о гиперэкспрессии дисialogанглиозида GD2 на клетках злокачественных новообразований. В связи с этим данный маркер необходимо рассматривать как опухолеассоциированный антиген, который может быть мишенью на поверхности клеток у пациентов с плохим прогнозом.

Цель настоящего исследования — улучшение эффективности лечения детей и подростков с рефрактерными и рецидивирующими формами солидных злокачественных опухолей (мягкотканые (СМТ), недифференцированные (недСА) и костные саркомы) путем инкорпорации таргетных иммунотерапевтических опций (иммунотерапия (ИТ) анти-GD2-моноклональными антителами (МА)) в комплексные программы лечения.

Материалы и методы. В исследование включены 10 пациентов с GD2-позитивными рецидивирующими/рефрактерными СМТ ($n = 4$), остеосаркомами (ОС, $n = 2$), саркомами Юинга (СЮ, $n = 4$) и недСА ($n = 1$). Соотношение по полу 2,3:1 (мальчики:девочки). Средний возраст на момент включения в исследование составил 12 ± 2 года. Большинство пациентов (80 %) имели статус «первично-резистентное течение». Уровень количественной экспрессии GD2 — 29 ± 11 % (от 0,9 до 85 %). Выборка была представлена глубоко предлеченными больными, получившими от 8 до 25 циклов 2+ линии химиотерапии (в среднем 13 циклов). Полный курс реиндукционного лечения (6 циклов химиоиммунотерапии) завершили 7 детей. Все пациенты получали анти-GD2-МА в суммарной дозе 100 мг/м^2 в виде внутривенной 5-дневной инфузии каждые 4 нед. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания (ПЗ) или завершения 6 циклов. Было проведено 52 цикла ИТ.

Результаты. Среди иммуноопосредованных нежелательных реакций наиболее часто был диагностирован болевой синдром (после 16 циклов, или в 30,7 % случаев); по 5 (9,6 %) циклов сопровождался диареей, синдромом высвобождения цитокинов и синдромом повышенной проницаемости капилляров. Непосредственные результаты варьировали в зависимости от гистологического подтипа опухоли. Общий объективный ответ составил 43 % (3/7): 2 пациента достигли полной ремиссии (ПР) и 1 — частичной ремиссии (ЧР). Уровень контроля над заболеванием (ПР + ЧР + стабилизация) — 86 % (6/7). Частота клинического ответа через 6 мес после завершения полного курса химиоиммунотерапии варьировала от 0 % (2/2) при СЮ до 50 % (1/2) при ОС. У 43 % (3/7) оцениваемых пациентов в среднем через 5 мес диагностировано ПЗ. При наблюдении через 12 и 24 мес ПР сохраняется у всех пациентов с СМТ (100 %). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов с СМТ в течение 6, 12 и 24 мес составляла 100 % (ВБП6, ВБП12, ВБП24 соответственно). ВБП6 у пациентов с ОС и СЮ была равна 100 % и 50 % соответственно, постепенно снижаясь до 0 %. В исследовании выявлена очень сильная положительная прямолинейная функциональная корреляция между количественной экспрессией GD2 и продолжительностью ВБП ($r = 0,971$, $p = 0,00006$).

Выводы. Пассивная ИТ МА — это безопасный метод лечения без тяжелых иммуноопосредованных нежелательных реакций. Наблюдение за пациентами и оценка эффективности и безопасности препарата после окончания плана лечения продолжается до сегодняшнего дня, это позволяет более детально и объективно оценить результаты ИТ согласно цели исследования.

Ключевые слова: дети, антиген GD2, моноклональные антитела, остеогенная саркома, саркома Юинга, саркомы мягких тканей, недифференцированная саркома

Для цитирования: Кулева С.А., Варфоломеева С.Р., Киргизов К.И., Просекина Е.А., Романцова О.М., Сахаутдинов Г.А., Борокшинова К.М., Семенова Ю.К., Горбунова Т.В., Хабарова Р.И., Сенчуров Е.М., Хестанов Д.Б., Гумбатова Э.Д., Михайлова Е.А., Хайруллова В.В., Ефимова М.М., Матинян Н.В. Результаты использования химиоиммунотерапии при рефрактерных/рецидивирующих формах GD2-позитивных костных и мягкотканых сарком у детей. Первый опыт двух центров. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(4):11–9.

Информация об авторах

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; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4820

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-код: 5177-1073

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; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

Е.А. Просекина: биолог патологоанатомического отделения с прозектурой НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: elizaveta.prosekina@gmail.com

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

Г.А. Сахаутдинов: врач-детский онколог НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, ассистент, аспирант кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, e-mail: derek2396@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4795-6969>, SPIN-код: 1421-4493

К.М. Борокшинова: врач-детский онколог НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: bk0807@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5004-1543>, SPIN-код: 4272-3113

Ю.К. Семенова: аспирант кафедры биохимии СПбГПМУ, e-mail: semenova.julia1997@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7600-4732>

Т.В. Горбунова: к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части и старший научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: wasicsol@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-код: 9740-3687

Р.И. Хабарова: к.м.н., врач-детский онколог НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, ассистент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, e-mail: izmozherova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6433-8487>, SPIN-код: 6824-8710

Е.М. Сенчуров: врач-детский онколог НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, ассистент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, e-mail: senchurov85@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6742-5754>

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

Э.Д. Гумбатова: к.м.н., врач-детский онколог НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: gumbatovaelvira@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9489-8311>, SPIN-код: 6082-3330

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

В.В. Хайруллова: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: vini999_999@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0883-7801>

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

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; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-код: 9829-6657, AuthorID: 884136

Вклад авторов

С.А. Кулева: идея публикации, написание текста рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы

С.Р. Варфоломеева: 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

К.И. Киргизов, Е.А. Просекина, Г.А. Сахаутдинов, К.М. Борокшинова, Ю.К. Семенова, Т.В. Горбунова, Р.И. Хабарова, Е.М. Сенчуров, Д.Б. Хестанов, Э.Д. Гумбатова, Е.А. Михайлова, В.В. Хайруллова, М.М. Ефимова, Н.В. Матинян: 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

О.М. Романцова: 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

Results of chemoimmunotherapy for refractory/recurrent GD2-positive bone and soft tissue sarcomas in children. Two centers first experience

S.A. Kulyova^{1, 2}, S.R. Varfolomeeva³, K.I. Kirgizov³, E.A. Prosekina¹, O.M. Romantsova³, G.A. Sakhautdinov^{1, 2}, K.M. Borokshinova¹, Yu.K. Semenova², T.V. Gorbunova³, R.I. Khabarova^{1, 2}, E.M. Senchurov^{1, 2}, D.B. Khestanov³, E.D. Gumbatova¹, E.A. Mikhailova¹, V.V. Khairullova³, M.M. Efimova³, N.V. Matinyan³

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia; ²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia; ³N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Background. In the literature, information on the overexpression of disialoganglioside GD2 on the cells of malignant neoplasms is not uncommon. In this regard, this marker should be considered as a tumor-associated antigen, which may be a target on the cell surface in patients with poor prognosis.

The aim of the study – improve the efficacy of the treatment of children and adolescents with refractory and recurrent solid malignancies (soft tissue, undifferentiated (unSA) and bone sarcomas) by incorporating targeted immunotherapeutic options (immunotherapy with antiGD2 monoclonal antibodies (MA)) into comprehensive therapy programs.

Materials and methods. Ten patients with GD2-positive relapsed/refractory soft tissue sarcomas (STS, $n = 4$), osteosarcomas (OS, $n = 2$), Ewing's sarcomas (ES, $n = 4$) and unSA ($n = 1$) were included in the study. The gender ratio was 2.3:1 (boys:girls). The mean age at the time of inclusion in the study was 12 ± 2 years. The most of all patients (80 %) had a status of "primary resistant disease". GD2

quantitative expression level was $29 \pm 11\%$ (0.9 to 85 %). Patients were represented by deeply pretreated patients who received 8 to 25 cycles of 2+ line chemotherapy (mean 13). A total of 7 patients completed the full reinduction treatment (6 cycles of chemoimmunotherapy). All patients received anti-GD2 MA 100 mg/m² as an intravenous 5-day infusion every 4 weeks, and treatment was continued until disease progression or 6 cycles. Fifty-two cycles of immunotherapy were performed.

Results. Pain syndrome was the most frequently diagnosed (after 16 cycles, or in 30.7 % of cases); 5 (9.6 %) cycles each were accompanied by diarrhea, cytokine release syndrome, and increased capillary permeability syndrome. The immediate results varied according to the histological subtype of the tumor. The overall objective response rate was 43 % (3/7): 2 patients achieved complete remission (CR) and one achieved partial remission (PR). The disease control rate (CR + PR + stable) was 86 % (6/7). The clinical response rate 6 months after completion of chemoimmunotherapy ranged from 0 % (2/2) in ES to 50 % (1/2) in OS. In 43 % (3/7) of evaluable patients, disease progression was diagnosed after a mean of 5 months. At follow-up after 12 and 24 months, CR persisted in all patients with STS (100 %). Progression-free survival (PFS) in patients with STS at 6, 12 and 24 months was 100 % (PFS6, PFS12, PFS24, respectively). PFS6 in OS and ES patients was 100 % and 50 %, respectively, gradually decreasing to 0 %. The study revealed a very strong positive straight-line positive functional correlation between quantitative GD2 expression and progression-free survival ($r = 0.971$, $p = 0.00006$).

Conclusion. Passive immunotherapy with monoclonal antibodies is a safe treatment method without severe immune-related adverse reactions. Patient follow-up and evaluation of the efficacy and safety of the drug after the end of the therapy plan continues until today, which allows a more detailed and objective evaluation of the results of immunotherapy according to the purpose of the study.

Key words: children, GD2 antigen, monoclonal antibodies, osteosarcoma, Ewing's sarcoma, soft tissue sarcoma, undifferentiated sarcoma

For citation: Kulyova S.A., Varfolomeeva S.R., Kirgizov K.I., Prosekina E.A., Romantsova O.M., Sakhautdinov G.A., Borokshinova K.M., Semenova Yu.K., Gorbunova T.V., Khabarova R.I., Senchurov E.M., Khestanov D.B., Gumbatova E.D., Mikhailova E.A., Khairullova V.V., Efimova M.M., Matinyan N.V. Results of chemoimmunotherapy for refractory/recurrent GD2-positive bone and soft tissue sarcomas in children. Two centers first experience. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(4):11–9.

Information about the authors

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

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

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

E.A. Prosekina: Biologist Pathology Department with a Prosecutor at N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elizaveta.prosekina@gmail.com

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

G.A. Sakhautdinov: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Assistant, Graduate Student Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy at St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: derek2396@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4795-6969>, SPIN-code: 1421-4493

K.M. Borokshinova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: bk0807@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5004-1543>, SPIN-code: 4272-3113

Yu.K. Semenova: Graduate Student Department of Biochemistry at St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: semenova.julia1997@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7600-4732>

T.V. Gorbunova: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs and Senior Researcher 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: waciasol@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-code: 9740-3687

R.I. Khabarova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Assistant Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy at St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: izmozherova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6433-8487>, SPIN-code: 6824–8710

E.M. Senchurov: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Assistant Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy at St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: senchurov85@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6742-5754>

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

E.D. Gumbatova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: gumbatovaevira@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9489-8311>, SPIN-code: 6082-3330

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

V.V. Khairullova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vini999_999@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0883-7801>

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

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

Authors' contributions

S.A. Kulova: idea of publication, writing the text of the article, 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.R. Varfolomeeva: review of publications on the topic of the article, scientific editing, approval of the final version of the article, 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

K.I. Kirgizov, E.A. Prosekina, G.A. Sakhautdinov, K.M. Borokshinova, Yu.K. Semenova, T.V. Gorbunova, R.I. Khabarova, E.M. Senchurov, D.B. Khestanov, E.D. Gumbatova, E.A. Mikhailova, V.V. Khairullova, M.M. Efimova, N.V. Matinyan: approval of the final version of the article, 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

O.M. Romantsova review of publications on the topic of the article, technical editing, approval of the final version of the article, 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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 8 от 21.05.2021. / **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia. Protocol No. 8 dated 21.05.2021.

Введение

GD2 (дисиалоганглиозид) является функционально важной молекулой, которая выполняет сложные биологические функции в опухолевых клетках. Она способствует клеточной адгезии, опосредует цитотоксические сигналы [1]. Популяции GD2-позитивных опухолевых клеток часто характеризуются повышенной пролиферацией и инвазивной функцией [2]. Биосинтез GD2 является результатом сложных биохимических реакций, антиген синтезируется из более простых молекул ганглиозидов под действием нескольких ферментов: галактозил- и сиалилтрансфераз [3]. Однако GD2 не обязательно является конечным продуктом реакции, он также может служить промежуточным звеном и субстратом в синтезе ганглиозидов с более высокой молекулярной массой [1]. Следовательно, активность и уровни экспрессии различных биосинтетических ферментов могут либо положительно, либо отрицательно влиять на содержание GD2, тем самым приводя к GD2-положительному или отрицательному фенотипу клеток.

Комбинированная терапия моноклональными анти-GD2-специфическими антителами в настоящее время является стандартом лечения детей с нейробластомой (НБ) группы высокого риска рецидива [4–6]. Считается, что почти все НБ ($\geq 96\%$) являются GD2-позитивными, однако в опухоли нередко присутствует гетерогенность в плотности экспрессии GD2. Эффективность терапии анти-GD2-специфическими антителами напрямую зависит от уровня экспрессии GD2, что отражается в значительно более низкой вероятности рецидива после терапии в опухолях, сверхэкспрессирующих GD2 [4–6].

В настоящее время в литературе представлен ряд исследований противоопухолевых вакцин, моноклональных антител (МА) и конъюгатов лекарств, сконструированных на основе гликофинголипидов, которые уже произвели переворот в иммунотерапии (ИТ) рака. Различные лекарственные молекулы на основе ганглиозидов продемонстрировали противоопухолевую активность в доклинических и клинических

исследованиях, а вакцина на их основе была даже одобрена некоторыми странами в качестве активной ИТ [7]. Синергетический эффект этих молекул с другими противоопухолевыми препаратами может максимизировать терапевтическую эффективность и обеспечить более разнообразные варианты индивидуального лечения [8, 9].

Цель настоящего исследования — улучшение эффективности лечения детей и подростков с рефрактерными и рецидивирующими формами солидных злокачественных опухолей (мягкотканые (СМТ), недифференцированные (недСА) и костные саркомы) путем инкорпорации таргетных иммунотерапевтических опций (иммунотерапия анти-GD2-МА) в комплексные программы терапии.

Первичная цель исследования представляет собой анализ эффективности тандемного использования анти-GD2-МА и химиотерапии (ХТ) 2+ линии в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП); вторичная — в отношении общей выживаемости (ОВ). Другими вторичными целями являются общий показатель ответа (полная ремиссия (ПР) + частичная ремиссия (ЧР)), показатель контроля опухоли (ПР + ЧР + стабилизация (СБ)) и частота иммуноопосредованных нежелательных явлений (ионЯ).

Материалы и методы

Целевая популяция состояла из пациентов до 18 лет с костными саркомами и СМТ с положительным уровнем экспрессии GD2. Протокол клинического исследования «Многоцентровое открытое исследование III фазы по использованию динутуксимаба бета без/с ХТ по выбору исследователя у пациентов до 18 лет с костными саркомами и СМТ с положительным уровнем экспрессии GD2 и прогрессированием заболевания (ПЗ) на фоне 1-й линии полихимиотерапии (ПХТ)» инициирован в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и одобрен локальным комитетом по этике № 8 от 21.05.2021 [10]. На основании подписанного меморандума о сотрудничестве в исследовании принима-

ет участие НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Критерии включения — следующие параметры:

1. Подписанная письменная форма информированного согласия.
2. Возраст до 18 лет.
3. Гистологически подтвержденные GD2-положительные остеогенная саркома (ОС), саркома Юинга (СЮ), СМТ и недСА.
4. До набора в исследование пациенты должны были получать лечение в рамках одной или нескольких линий адекватной ХТ, при этом у них должен был произойти рецидив на фоне лечения или наблюдаться рефрактерность к нему.
5. Общее удовлетворительное состояние больного (активность по шкале Лански 80–100 % (дети до 16 лет), по шкале Карновского 80–100 % (дети старше 16 лет); ECOG — 0–1).
6. Достаточные кардиопульмональные резервы организма пациента (данные электрокардиограммы (ЭКГ) в пределах нормы, объем форсированного выдоха за первую секунду > 75 % верхней границы нормы (ВГН)).
7. Адекватная функция печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ) $\leq 2,5 \times$ ВГН, аспартатаминотрансфераза (АСТ) $\leq 2,5 \times$ ВГН), почек (креатинин < $1,5 \times$ ВГН), красного костного мозга (КМ) (гранулоциты > $2,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты > $150 \times 10^9/\text{л}$).

Спустя полгода были дополнительно сформулированы еще 2 критерия:

8. Ожидаемая продолжительность жизни на момент начала терапии в рамках исследования не менее 12 мес.
9. Олигометастатическая болезнь (наличие от 1 до 5 отдаленных метастатических очагов).

Критерии не включения представлены следующими характеристиками:

1. Диссеминация опухолевого процесса.
2. Тяжелые неконтролируемые сопутствующие хронические или острые заболевания.
3. Наличие острого инфекционного заболевания.
4. Острые психические расстройства.
5. Пациенты с тяжелыми (по оценке врача) аутоиммунными цитопениями.
6. Другие серьезные фоновые медицинские состояния, которые, по мнению исследователя, могут негативно влиять на способность пациента принимать участие в исследовании (например, неконтролируемый сахарный диабет, активное аутоиммунное заболевание).
7. Установленная или подозреваемая гиперчувствительность к компонентам препарата, в том числе установленная гиперчувствительность или наличие анамнестических сведений об анафилактической реакции на мышинные антитела или белки.

8. Регулярное применение кортикостероидов, кроме случаев их использования в дозе, эквивалентной < 20 мг/сут преднизона/преднизолона.

9. Наличие в анамнезе сведений о неудовлетворительном соблюдении режима лечения во время ранее применявшихся линий.

Критериями исключения стали следующие:

1. Отзыв согласия пациентом или его родителем/опекуном.
2. Исключение пациента исследователем из соображения безопасности или этических соображений.

Экспрессию GD2 в образцах твердотканых сарком и СМТ исследовали методом проточной цитометрии с использованием анти-GD2-антител (Clone14G2a, BioLegend, CA, USA). Протокол исследования включал в себя 3 этапа: дезагрегация опухолевого материала с помощью BD Medimachine System (BD Biosciences, CA, USA) в целях получения single-cell суспензии, инкубация с анти-GD2-антителами и анализ образца с помощью проточного цитофлуориметра BD FACSCanto 10-Color Configuration (BD Biosciences, CA, USA).

Для каждого опухолевого образца использовали неокрашенный контроль и контроль изотипа. Данные анализировали с помощью программного обеспечения FACSDiva v9.0 (BD Biosciences, CA, USA).

Исследовательский центр был открыт 20.05.2021. Первый пациент в исследовательском центре был скринирован (подписал форму информированного согласия) 09.12.2021.

Исследование разработано в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации, и одобрено локальным комитетом по этике. Все анамнестические, клинические и лабораторные данные, содержащие конфиденциальную информацию о пациентах, деидентифицированы, чтобы обеспечить анализ только анонимных данных.

Дизайн исследования

Общая продолжительность исследования и длительность активного участия пациента в исследовании составила более 24 мес, в том числе:

- 1 мес — период набора в исследование;
- 6–8 мес — период реиндукционной терапии.

После того, как пациент/родитель предоставил согласие на участие в данном исследовании, проведены следующие процедуры:

- оценка исходного статуса в соответствии с Планом оценок [9];
- фаза реиндукционной терапии предусматривала выполнение 6 циклов лечения динутуксимабом бета в сочетании с 6–8 циклами ХТ;
- плановые визиты в рамках исследования для пациентов в течение реиндукционной терапии проводились в начале каждого 3-недельного цикла лечения;
- оценка ответа на лечение проводилась исследователем после 2, 4 циклов лечения и в конце пери-

ода реиндукционной терапии (т. е. после 6 циклов лечения динутуксимабом бета и 6–8 циклов ПХТ). Оценка ответа опухоли на лечение проводилась в соответствии с критериями для оценки ответа при лечении солидных опухолей (RECIST 1.1).

Было предусмотрено проведение 6 циклов лечения динутуксимабом бета в сочетании с 6–8 циклами ХТ. Для первого введения динутуксимаба бета использована внутривенная 8-часовая инфузия препарата на следующий день после завершения 1-го цикла реиндукционной терапии в течение 5 дней в суммарной дозе 100 мг/м². При отсутствии связанных с инфузией побочных эффектов последующее введение динутуксимаба бета осуществлялось, начиная со дня после завершения каждого цикла индукционной терапии в той же дозе каждые 21–28 дней. В случае монорежима введения ИТ для первого введения динутуксимаба бета использована внутривенная 24-часовая инфузия препарата в 1–10-й дни первого цикла индукционной терапии в суммарной дозе 100 мг/м² [10].

Статистический анализ

Вся собранная информация внесена в базу данных в программе Excel. Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения Statistica. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

В ходе анализа использовались следующие показатели описательной статистики: среднее значение, стандартное отклонение, медиана, а также минимальные и максимальные значения для непрерывных переменных и частотные и процентные значения для категориальных переменных.

Данные о частоте возникновения, тяжести и связи с исследуемой терапией НЯ, в том числе и иоНЯ, развившихся после ее начала, обобщены с использованием методов описательной статистики. Изменения показателей клинических лабораторных исследований, статуса по шкалам ECOG, Лански и Карновского, результатов физикального обследования, ЭКГ, оценки показателей жизненно важных функций и иммуногенности также суммированы с использованием методов описательной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Инициально для оценки количественной экспрессии были отобраны 30 образцов опухолевой ткани, на 20 из них был представлен антиген GD2 (рис. 1). В последующем оказалось, что 10 пациентов из 20 с GD2-позитивными опухолями не соответствовали критериям включения и были исключены из протокола исследования. В финальный анализ были внесены сведения о 10 детях с CMT ($n = 4$), остеосаркомами (ОС, $n = 2$), СЮ ($n = 4$) и недСА ($n = 1$) (см. рис. 1). Результаты экспрессии GD2 в клеточных линиях ОС, CMT, СЮ и недСА варьировали от отсутствия поверхностной экспрессии до диффузного и/или интенсивного окрашивания в некоторых образцах. Клеточные культуры ОС и CMT имели количе-

ственную экспрессию GD2 от 0 до 91,6 % (среднее значение – $23,8 \pm 11,4$ %) и от 0,1 до 84,9 % (среднее значение – $34,5 \pm 9,8$ %) соответственно. Результаты экспрессии GD2 в клеточной линии СЮ несколько уступали вышеназванным типам неоплазий – от 0,2 до 94 %; среднее значение составило $13,2 \pm 9,3$ %. Всем детям были проведены 52 цикла химиоиммунотерапии согласно условиям протокола.

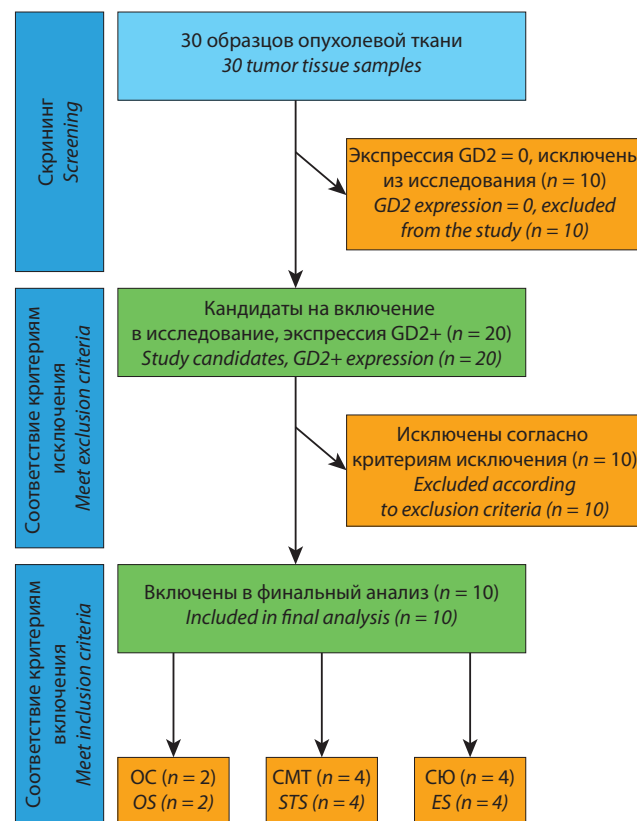


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design

На момент окончательной оценки (01 октября 2024 г.) минимальное время наблюдения за пациентами данной когорты составило 2 мес (медиана – 13 мес). Всем детям лечение завершено за исключением одной пациентки, которой продолжена ИТ на основе аутологичных компонентов крови с иммунологическим адъювантом (дендритноклеточная вакциноterapia). Для нагрузки дендритных клеток использовались клеточные культуры меланомы, высокоэкспрессирующие раковотестикулярные антигены (NY-ESO-1, MAGE 1, S100 и др.), и образец опухоли глиомы высокой степени злокачественности с экспрессией GD2 96 %.

Общая характеристика материала представлена в табл. 1. Соотношение по полу 2,3:1 (мальчики: девочки). Средний возраст на момент включения в исследование составил 12 ± 2 года (от 1 года до 17 лет). Среднее время от первичной диагностики до включения в исследование – 10 мес (от 1 до 58 мес). Большинство пациентов (80 %) на момент включения в исследование имели статус «первично-резистентное течение» (ПЗ на фоне противоопухолевого лечения

или ранний рецидив). Уровень количественной экспрессии GD2 – 29 ± 11 % (от 0,9 до 85 %). Выборка была представлена глубоко предлеченными больными, получившими от 8 до 25 циклов 2+ линии ХТ (в среднем – 13). Полный курс реиндукционного лечения (6 циклов химиоиммунотерапии) завершили 7 пациентов.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. General characteristics of patients included in the study

Характеристика Characteristic	Значение Meaning
Средний возраст на момент включения в исследование Mean age at study inclusion	12 ± 2 года (1–17 лет)
Среднее время от первичной диагностики до включения в исследование Mean time from initial diagnosis to study inclusion	10 мес (1–58 мес)
Пол Gender	
Мальчики Male	7 (70 %)
Девочки Female	3 (30 %)
Диагноз Diagnosis	
СМТ STS	4 (40 %)
ОС OS	2 (20 %)
СЮ ES	4 (40 %)
Статус заболевания Disease status	
Рецидив Relapse	2 (20 %)
Первично-резистентное течение Primary-resistant course	8 (80 %)
Уровень GD2 GD2 level	29 ± 11 % (0,9–85 %)
Предшествующие методы лечения Previous treatment methods	
Среднее количество предшествующих курсов ХТ Average number of previous chemotherapy courses	13 (8–25)

Среди иоНЯ наиболее часто был диагностирован болевой синдром (после 16 циклов, или в 30,7 % случаев); по 5 (9,6 %) циклов сопровождалась диареей, синдромом высвобождения цитокинов и синдромом повышенной проницаемости капилляров (табл. 2). Степень их не превышала II. После 44 (84,6 %) циклов химиоиммунотерапии была диагностирована гематологическая токсичность, связанная с фазой введения цитостатиков.

Непосредственные результаты варьировали в зависимости от гистологического подтипа опухоли (рис. 2). Общий объективный ответ составил 43 % (3/7): 2 пациента достигли ПР и 1 – ЧР. Уровень контроля над заболеванием – 86 % (6/7). Частота клинического ответа через 6 мес после завершения полного

Таблица 2. НЯ

Table 2. Adverse events

Осложнения Complications	Количество циклов (n = 52) Number of cycles (n = 52)	%
иоНЯ Immune-mediated adverse events		
Болевой синдром Pain syndrome	16	30,7
Синдром высвобождения цитокинов Cytokine release syndrome	5	9,6
Анафилактическая реакция Anaphylactic reaction	2	3,8
Синдром повышенной проницаемости капилляров Capillary leak syndrome	5	9,6
Офтальмотоксичность Ophthalmotoxicity	–	–
Периферическая нейропатия Peripheral neuropathy	1	1,9
Центральная нейротоксичность Central neurotoxicity	1	1,9
Гипонатриемия Hyponatremia	–	–
Диарея Diarrhea	5	9,6
НЯ Adverse events		
Гематотоксичность Hematotoxicity	44	84,6

курса химиоиммунотерапии варьировалась от 0 % (2/2) при СЮ до 50 % (1/2) при ОС.

У 43 % (3/7) оцениваемых пациентов в среднем через 5 мес диагностировано ПЗ. При наблюдении через 12 и 24 мес ПР сохраняется у всех пациентов с СМТ (100 %). Уровень экспрессии GD2 у этих детей составлял 74 %, 74 % и 85 %. Среднее время до ПЗ варьировало от 1,5 мес при СЮ до 3 мес у пациентов с ОС.

ВБП у пациентов с СМТ в течение 6, 12 и 24 мес составляла 100 % (ВБП6, ВБП12, ВБП24 соответственно). ВБП6 у пациентов с ОС и СЮ была равна 100 % и 50 % соответственно, постепенно снижаясь до 0 % (табл. 3).

Таблица 3. ВБП в течение 6, 12 и 24 мес

Table 3. PFS at 6, 12 and 24 months

Нозология Nosology	ВБП6, n (%) PFS6, n (%)	ВБП12, n (%) PFS12, n (%)	ВБП24, n (%) PFS24, n (%)
СМТ/STS (n = 3)	3 (100)	3 (100)	3 (100)
НедCa/unSA (n = 1)	0	0	0
СЮ/ES (n = 4)	2 (50)	0	0
ОС/OS (n = 2)	2 (100)	0	0

На рис. 3 представлена диаграмма рассеяния, которая раскрывает очень сильную положительную прямолинейную функциональную корреляцию между количественной экспрессией GD2 и продолжительностью ВБП ($r = 0,971$, $p = 0,00006$).

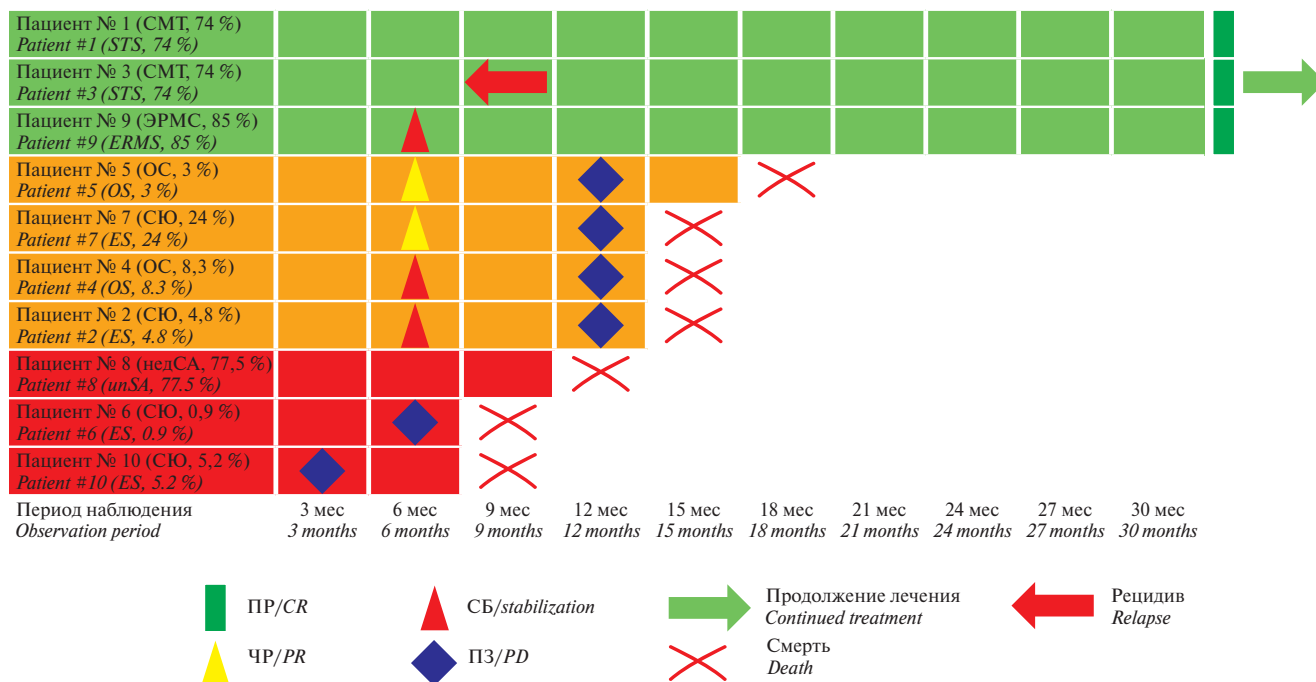


Рис. 2. Отдаленные результаты. ЭРМС — эмбриональная рабдомиосаркома; красным цветом выделены данные пациентов с ПЗ на фоне химиоиммунотерапии; желтым — данные пациентов с СБ или ЧР, достигнутыми на фоне химиоиммунотерапии; красным — данные пациентов, достигших ПР

Fig. 2. Remote results. ERMS — embryonal rhabdomyosarcoma; data of patients with PD during chemoimmunotherapy are highlighted in red; data of patients with stabilization or PR achieved during chemoimmunotherapy are highlighted in yellow; data of patients who achieved CR are highlighted in red

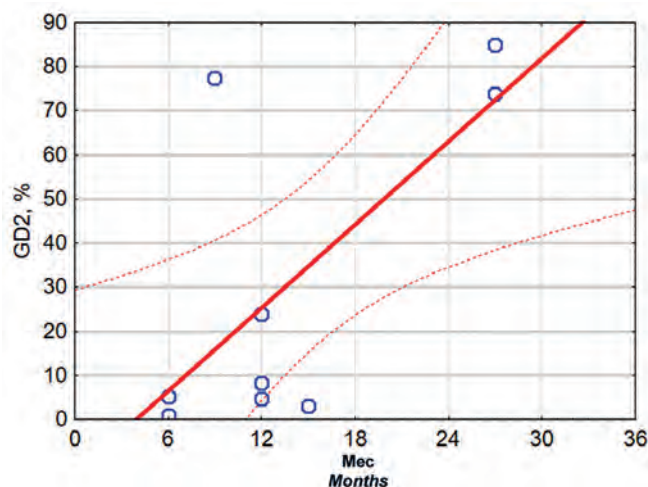


Рис. 3. Диаграмма рассеяния для количественной экспрессии GD2 и ВБП ($r = 0,971$, $p = 0,00006$)

Fig. 3. Scatterplot for quantitative GD2 expression and PFS ($r = 0.971$, $p = 0.00006$)

На диаграмме есть 2 «выброса», соответствующие недСа с GD2 = 77,5 % и с отсутствием ответа на химиоиммунотерапию и ОС с уровнем GD2 = 3 % и длительной СБ (в течение 15 мес) на фоне ХТ и анти-GD2-направленной ИТ (динутуксимаб бета и дендритноклеточная вакцина). Информация о больных и анализ данных случаев будут представлены в следующих публикациях.

Заключение

Экспрессия GD2 была найдена в большом проценте случаев исследуемых типов сарком (67 %).

На 1-м этапе оценены безопасность и переносимость сочетанного использования препаратов и было показано, что большинство пациентов переносят химиоиммунотерапию с применением анти-GD2-МА достаточно хорошо и имеют НЯ, не превышающие II степени.

Проводя анализ ВБП, можно предположить, что суррогатной конечной точкой является ВБП в течение 12 мес, которая дает возможность анализировать ОВ. Эти данные дают возможность продолжить исследование независимо от периода наблюдения и объема выборки, позволяя делать определенные выводы после более короткого периода наблюдения. Полученная информация делает возможным расстановку приоритетов в отношении химиоиммунотерапии у пациентов с GD2-позитивными опухолями. Важно отметить, что наши начальные выводы могут послужить платформой для будущих моделей оценки, которые включают множество суррогатных конечных точек, в том числе молекулярные и фармакодинамические маркеры.

Наблюдение за пациентами и оценка эффективности и безопасности тандемного режима ХТ и ИТ продолжается до сегодняшнего дня, это позволяет более детально и объективно оценить результаты сочетанного лечения согласно цели исследования.

Выводы

1. Опухолеспецифические МА распознают антигены, экспрессируемые на опухолевых клетках, что приводит к привлечению и активации иммунных клеток, которые разрушают опухолевые клетки-мишени.

2. Европейские протоколы уже включают ИТ анти-GD2-МА как обязательную опцию для лечения НБ группы высокого риска и рефрактерной и рецидивирующей форм. Инкорпорация в лечебные программы анти-GD2-направленной терапии у детей с рецидивными и рефрактерными формами солидных GD2-позитивных злокачественных опухолей (СМТ и костные саркомы) способна потенциально увеличить показатели выживаемости на 20–30 %.

3. Пассивная ИТ — это безопасный метод лечения без тяжелых ионизирующих излучений. Длительный процесс активации иммунной системы позволяет рассматривать назначение ИТ уже в 1-й линии у пациентов с потенциально некурабельным заболеванием (4-я стадия).

4. Необходим поиск предиктивных биомаркеров и промежуточных и конечных суррогатных точек эффективности ИТ в целях анализа небольших выборок, свойственных детской популяции и орфанным заболеваниям, которые могли бы быть использованы при подаче заявок на ускоренное одобрение регулирующих органов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schengrund C. The Ying and Yang of Ganglioside Function in Cancer. *Cancers*. 2023;15:5362. doi: 10.3390/cancers15225362.
- Furukawa K., Hamamura K., Ohkawa Y., Ohmi Y., Furukawa K. Disialyl gangliosides enhance tumor phenotypes with differential modalities. *Glycoconj J*. 2012;29(8–9):579–84. doi: 10.1007/s10719-012-9423-0.
- Nazha B., Inal C., Owonikoko T.K. Disialoganglioside GD2 Expression in Solid Tumors and Role as a Target for Cancer Therapy. *Front. Oncol*. 2020;10:1000. doi: 10.3389/fonc.2020.01000.
- Slatnick L., Jimeno A., Gore L., Macy M. Naxitamab: A humanized anti-glycolipid disialoganglioside (anti-GD2) monoclonal antibody for treatment of neuroblastoma. *Drugs Today*. 2021;57:677–88. doi: 10.1358/dot.2021.57.11.3343691.
- Balis F.M., Busch C.M., Desai A.V., Hibbitts E., Naranjo A., Bagatell R., Irwin M., Fox E. The Ganglioside GD2 as a Circulating Tumor Biomarker for Neuroblastoma. *Pediatr. Blood Cancer*. 2020;67:e28031. doi: 10.1002/pbc.28031.
- Desai A.V., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., Naranjo A., London W.B., Tenney S.C., Diccianni M., Hank J.A., Parisi M.T., Shulkin B.L. Outcomes Following GD2-Directed Postconsolidation Therapy for Neuroblastoma After Cessation of Random Assignment on ANBL0032: A Report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2022;40:4107–18. doi: 10.1200/JCO.21.02478.
- Bitton R.J., Guthmann M.D., Gabri M.R., Carnero A.J., Alonso D.F., Fainboim L., Gomez D.E. Cancer vaccines: an update with special focus on ganglioside antigens. *Oncol Rep*. 2002;9(2):267–76. PMID: 11836591.
- Wingerter A., El Malki K., Sandhoff R., Seidmann L., Wagner D.-C., Lehmann N., Vewinger N., Frauenknecht K., Sommer C., Traub F. Exploiting Gangliosides for the Therapy of Ewing's Sarcoma and H3K27M-Mutant Diffuse Midline Glioma. *Cancers*. 2021;13:520. doi: 10.3390/cancers13030520.
- Groux-Degroote S., Delannoy P. Cancer-Associated Glycosphingolipids as Tumor Markers and Targets for Cancer Immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2021;22:6145. doi: 10.3390/ijms22116145.
- Кулева С.А., Варфоломеева С.Р., Киргизов К.И., Просекина Е.А., Романцова О.М., Горбунова Т.В. Многоцентровое открытое исследование III фазы по использованию динутуксимаба бета без/с химиотерапией по выбору исследователя у пациентов до 18 лет с костными и мягкотканными саркомами с положительным уровнем экспрессии GD2 и прогрессированием заболевания на фоне 1-й линии полихимиотерапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)*. 2024;11(2):12–20. doi: 10.21682/2311-1267-2024-11-2-12-20. [Kulyova S.A., Varfolomeeva S.R., Kirgizov K.I., Prosekina E.A., Romantsova O.M., Gorbunova T.V. A phase III, multicenter, open-label study of dinutuximab beta without/with chemotherapy at the investigator's choice in patients under 18 years old with bone and soft tissue sarcomas with positive expression GD2 and disease progression during the first-line chemotherapy. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2024;11(2):12–20. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 01.10.2024. Принята в печать: 05.12.2024.

Article was received by the editorial staff: 01.10.2024. Accepted for publication: 05.12.2024.

Анализ факторов, влияющих на эффективность мобилизации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток перед проведением афереза у детей со злокачественными новообразованиями

Н.Г. Степанян¹, К.И. Киргизов¹, Е.Б. Мачнева^{1,2}, Т.Т. Валиев¹, Н.А. Батманова¹, Р.Р. Фатхуллин¹, Н.Н. Загузина¹, И.В. Васильева³, Т.З. Алиев¹, И.О. Костарева¹, А.П. Казанцев¹, Н.В. Матинян^{1,3}, В.В. Жогов¹, М.В. Рубанская¹, О.М. Романцова¹, Т.В. Горбунова¹, В.Г. Поляков^{1,3}, С.Р. Варфоломеева¹

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

²Российская детская клиническая больница — филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117;

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

Контактные данные: Нара Гарегиновна Степанян nara19922@yandex.ru

Введение. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является эффективным методом терапии ряда злокачественных новообразований (ЗНО) и тяжелых незлокачественных заболеваний в дополнение к стандартным протоколам лечения. Для проведения ауто-ТГСК необходим предшествующий успешный сбор аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) методом афереза с предварительной мобилизацией клеток-предшественниц. Стандартные схемы стимуляции включают использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), однако у части пациентов наблюдается недостаточная мобилизация (НМ) ГСК, что создает значительные препятствия для сбора. Своевременное выявление предикторов НМ может позволить скорректировать протокол проведения мобилизации, а также индивидуализировать режим афереза ГСК.

Цель исследования — на основании результатов анализа проведенных режимов мобилизации и аферезов аутологичных ГСК у пациентов с различными вариантами ЗНО выявить наиболее значимые факторы НМ ГСК для дальнейшей разработки методов оптимизации режимов мобилизации и сбора ГСК.

Материалы и методы. В исследование были включены 257 пациентов в возрасте от 3 до 215 месяцев (медиана возраста — 84 [36,0; 144,0] мес) с различными вариантами ЗНО, получивших лечение в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2019 по 2023 г. Всем пациентам согласно протоколу терапии основного заболевания в качестве консолидирующего этапа лечения было показано проведение высокодозной полихимиотерапии (ПХТ) с последующей ауто-ТГСК. Предварительно выполнялась мобилизация ГСК в целях успешного выполнения афереза.

Основная группа (группа НМ, $n = 64$) представлена пациентами, не достигшими ко дню афереза уровня $CD34^+$ -клеток 20 кл/мкл , несмотря на соблюдение установленного протокола мобилизации в полном объеме. Группа сравнения (группа «достаточной мобилизации» (ДМ), $n = 193$) включала пациентов, достигших ко дню афереза содержания в крови $CD34^+$ -клеток 20 кл/мкл и более. Режимы мобилизации включали различные химиотерапевтические агенты (Г-КСФ, циклофосфамид в предшествующем блоке химиотерапии (ХТ), плериксафор и их комбинации), доза которых, продолжительность режима, а также способы эскалации зависели от исходных характеристик как предшествовавшего протокола ПХТ, так и соматического и инфекционного статусов больного.

В исследуемых группах пациентов анализировалась частота встречаемости факторов, потенциально способных повлиять на качество мобилизации ГСК перед аферезом: основной диагноз и стадия заболевания, число предшествующих курсов ПХТ, наличие в их составе миелотоксичных агентов, восстановление гемопоэза перед началом мобилизации, предлеченность, ответ на проводимую терапию, наличие в анамнезе лучевой терапии и оперативного лечения, необходимость эскалации дозы Г-КСФ в режиме мобилизации.

Результаты. Значимые различия ($p < 0,05$) между группами сравнения получены по таким факторам, влияющим на успешность мобилизации, как вариант ЗНО (худшие результаты мобилизации были у больных саркомой Юинга), стадия ЗНО и ответ на предшествующее лечение (более успешной была мобилизация у пациентов со стабилизацией заболевания). Значимое негативное влияние на эффективность мобилизации показали также такие факторы, как отсутствие восстановления гемопоэза до начала мобилизации, предлеченность (4 курса ПХТ и более, предшествующих мобилизации), наличие в предшествующем мобилизации протоколе терапии лучевого лечения, комбинации лучевого и оперативного лечения, наличие в блоке ХТ карбоплатина и темозоломида, а также 3 миелотоксичных агентов одновременно, и проведение эскалации дозы Г-КСФ в режиме мобилизации. Несмотря на худшие характеристики трансплантата, а также технически более сложное проведение процедуры сбора ГСК в группе НМ, среднее число $CD34^+$ -клеток/кг массы тела пациента составило $1,5 \times 10^6 [0,7-2,7]$, что показывает возможность достижения субоптимального числа стволовых клеток за 1 процедуру афереза даже у пациентов с НМ. Однако в группе НМ часто требовалась не только эскалация доз стимулирующих агентов, но и удлинение самой процедуры афереза с повышением числа обработанных объемов циркулирующей крови и увеличение объема трансплантата. Это не только эскалирует ресурсы, затраченные на процедуру, но и повышает риски для пациентов и создает дополнительные сложности для специалистов, проводящих аферез.

Для оптимизации режимов мобилизации и сбора ГСК необходимо учитывать наличие факторов риска НМ и заранее планировать у таких пациентов индивидуальный режим как эскалации и мониторинга проведения мобилизации, так и подготовку к особому режиму сбора ГСК.

Заключение. По результатам нашего исследования, значимыми предикторами НМ являются вариант ЗНО и отсутствие контроля над опухолью при проведении терапии, отсутствие восстановления гемопоэза до начала мобилизации, предлеченность, наличие в предшествующем мобилизации протоколе терапии лучевого лечения, комбинации лучевого и оперативного лечения, наличие в блоке ХТ карбоплатина и темозоломида, а также 3 миелотоксичных агентов одновременно, проведение эскалации дозы Г-КСФ в режиме мобилизации. Именно таким пациентам может потребоваться оптимизация режима мобилизации и сбора ГСК.

Ключевые слова: стволовые клетки, недостаточная мобилизация, аферез, предлеченность, токсические агенты, лучевая терапия, плериксафор

Для цитирования: Степанян Н.Г., Киргизов К.И., Мачнева Е.Б., Валиев Т.Т., Батманова Н.А., Фатхуллин Р.Р., Загузина Н.Н., Васильева И.В., Алиев Т.З., Костарева И.О., Казанцев А.П., Матинян Н.В., Жогов В.В., Рубанская М.В., Романцова О.М., Горбунова Т.В., Поляков В.Г., Варфоломеева С.Р. Анализ факторов, влияющих на эффективность мобилизации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток перед проведением афереза у детей со злокачественными новообразованиями. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(4):20–34.

Информация об авторах

Н.Г. Степанян: врач-трансфузиолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: nara19922@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7939-5129>

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; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

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

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>, 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; <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

Р.Р. Фатхуллин: врач-гематолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: fatkhullin.ram@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5988-8428>

Н.Н. Загузина: врач клинической лабораторной диагностики отделения обработки, криоконсервирования и хранения костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: zagi@list.ru; <https://orcid.org/0009-0001-3829-6324>

И.В. Васильева: к.м.н., доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики медико-биологического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: iv001yt@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6986-901X>

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

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

А.П. Казанцев: д.м.н., врач-детский онколог, заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения 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: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>

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, профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-код: 9829-6657, AuthorID: 884136

В.В. Жогов: врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клинической иммунологии и инновационных технологий Консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: v.zhogov@ronc.ru; <https://orcid.org/0009-0005-8755-486X>

М.В. Рубанская: к.м.н., врач-детский онколог, заведующая детским онкологическим отделением № 1 (химиотерапии опухолей торакoабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: marishvescova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

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

Т.В. Горбунова: к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части и старший научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: wasicso@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-код: 9740-3687

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, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-код: 5177-1073

Вклад авторов

Н.Г. Степанян: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме
К.И. Киргизов: выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, научная редакция статьи
Е.Б. Мачнева, Р.Р. Фатхуллин: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, литературное редактирование статьи
Т.Т. Валиев: анализ литературных данных, анализ научного материала, составление резюме, научная редакция статьи
Н.А. Батманова, Н.Н. Загузина, И.В. Васильева: обработка данных, статистический анализ, анализ полученных данных, редактирование статьи
Т.З. Алиев, И.О. Костарева, А.П. Казанцев, Н.В. Матинян, М.В. Рубанская, О.М. Романцова: ведение пациентов, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи
В.В. Жогов: предоставление теоретических и лабораторных данных
Т.В. Горбунова, В.Г. Поляков: анализ результатов международного опыта, научный анализ публикаций
С.Р. Варфоломеева: руководитель проекта, разработка концепции исследования, научное редактирование статьи

Analysis of factors influencing the efficiency of autologous hematopoietic stem cell mobilization before apheresis in pediatric patients with malignant tumors

N.G. Stepanyan¹, K.I. Kirgizov¹, E.B. Machneva^{1, 2}, T.T. Valiev¹, N.A. Batmanova¹, R.R. Fatkhullin¹, N.N. Zaguzina¹, I.V. Vasilyeva³, T.Z. Aliev¹, I.O. Kostareva¹, A.P. Kazantsev¹, N.V. Matinyan^{1, 3}, V.V. Zhogov¹, M.V. Rubanskaya¹, O.M. Romantsova¹, T.V. Gorbunova¹, V.G. Polyakov^{1, 3}, S.R. Varfolomeeva¹

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

²Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Pros., Moscow, 117997, Russia; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Introduction. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is an effective method of treatment a number of malignant neoplasms and severe non-malignant diseases in addition to standard treatment protocols. Auto-HSCT requires previous successful collection of autologous hematopoietic stem cells (HSC) by apheresis with preliminary mobilization. Standard mobilization schemes include the use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), however, some patients have insufficient mobilization (IM) of HSC, which creates significant obstacles to the collection of HSC. Timely detection of predictors of IM can allow to adjust its protocol, as well as individualize the HSC apheresis regimen.

Aim of the study – based on the results of the analysis of mobilization and apheresis modes of autologous HSC in patients with various malignant neoplasms to identify the most significant factors causing IM of HSC for the further development of methods for optimizing the mobilization and collection modes of HSC.

Materials and methods. The study included 257 patients aged from 3 to 215 months (median age – 84 [36.0; 144.0] months) with various malignant neoplasms who received treatment at 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 from 2019 to 2023. According to the treatment protocol of malignant neoplasms, all patients received high-dose polychemotherapy followed by auto-HSCT as a consolidation phase of treatment. HSC mobilization was performed in advance in order to successfully perform apheresis of autologous HSCs. The main group (the group IM, $n = 64$) of patients included persons who did not achieve a CD34⁺ cells in peripheral blood of 20 cells/ μ l by the day of apheresis, despite full compliance with the established mobilization protocol. The comparison group (the “sufficient mobilization” (SM) group, $n = 193$) consisted of patients who achieved a CD34⁺ cells in peripheral blood of 20 cells/ μ l or more by the day of apheresis. Mobilization regimens included various chemotherapeutic agents (G-CSF, cyclophosphamide in the previous chemotherapy scheme, plerixafor and its combinations), the dose of which, the duration of the regimen, as well as the dose escalation depended on the initial characteristics of both the main treatment protocol and the somatic and infectious status of the patient. In the studied patient groups, the frequency of factors potentially capable of influencing the quality of mobilization before HSC apheresis was analyzed: the tumor type and stage, the number of previous courses of polychemotherapy, the presence and amount of myelotoxic agents in polychemotherapy, recovery of hematopoiesis before the start of mobilization, pretreatment, response to therapy, history of radiation therapy and surgery, the need for escalation of the G-CSF dose in the mobilization mode.

Results. Significant differences ($p < 0.05$) between the comparison groups were obtained for such factors influencing the success of mobilization as the main diagnosis (the worst mobilization results were in patients with Ewing's sarcoma), tumor stage and response to previous treatment (mobilization was more successful in patients with disease stabilization). A significant negative impact on the efficiency of mobilization was also demonstrated by such factors as the lack of hematopoiesis recovery before mobilization, pretreatment (4 or more courses of chemotherapy preceding mobilization), the presence of radiation therapy, a combination of radiation and surgical treatment in the therapy protocol preceding mobilization, the presence of carboplatin and temozolomide in the chemotherapy course, as well as three myelotoxic agents simultaneously, and escalation of the G-CSF dose during mobilization. Despite the worse characteristics of the graft, as well as the technically more difficult procedure for collecting HSCs in the IM group of patients, the average number of CD34⁺ cells per kg was $1.5 \times 10^6/\text{kg}$ [0.7–2.7], which demonstrates the possibility of achieving a suboptimal number of stem cells in one apheresis procedure even in patients with poor mobilization. However, in the group of IM, not only escalation of doses of stimulant agents, but also prolongation of the apheresis procedure itself with an increase a number of processed blood volume and the volume of the graft. This not only increases the resources spent on the procedure, but also increases the risks for patients and creates additional difficulties for specialists performing the procedure. To optimize the mobilization and collection modes of the HSC, it is necessary to take into account the presence of risk factors for poor mobilization and plan in advance for such patients an individual regimen of both escalation and monitoring of the mobilization, as well as preparation for a special regimen of HSC collection.

Conclusion. According to the results of our study, significant predictors of IM are the characteristics of the main diagnosis, not an achievement of tumor regress, lack of hematopoiesis recovery before the start of mobilization, pretreatment, the presence of radiation therapy in the treatment protocol preceding mobilization, a combination of radiation and surgical treatment, the presence of carboplatin and temozolomide in the chemotherapy scheme, as well as three myelotoxic agents simultaneously, and escalation of the G-CSF dose in the mobilization mode. It is the patients who may require optimization of the mobilization and collection of HSCs.

Key words: stem cells, insufficient mobilization, apheresis, pretreatment, toxic agents, radiotherapy, plerixafor

For citation: Stepanyan N.G., Kirgizov K.I., Machneva E.B., Valiev T.T., Batmanova N.A., Fatkhullin R.R., Zaguzina N.N., Vasilyeva I.V., Aliev T.Z., Kostareva I.O., Kazantsev A.P., Matinyan N.V., Zhogov V.V., Rubanskaya M.V., Romantsova O.M., Gorbunova T.V., Polyakov V.G., Varfolomeeva S.R. Analysis of factors influencing the efficiency of autologous hematopoietic stem cell mobilization before apheresis in pediatric patients with malignant tumors. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(4):20–34.

Information about the authors

N.G. Stepanyan: Transfusiologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nara19922@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7939-5129>

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

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

T.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>

R.R. Fatkhullin: Hematologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: fatkhullin.ram@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5988-8428>

N.N. Zaguzina: Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of the Department of Processing, Cryopreservation and Storage of Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cells of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: zagi@list.ru; <https://orcid.org/0009-0001-3829-6324>

I.V. Vasilyeva: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medical Cybernetics and Informatics of the Faculty of Medical and Biological Sciences at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: iv001yt@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6986-901X>

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

I.O. Kostareva: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

A.P. Kazantsev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Children's Oncology Department of Surgical Treatment Methods 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>

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, Professor Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-code: 9829-6657, AuthorID: 884136

V.V. Zhogov: Doctor of clinical laboratory diagnostics of the laboratory of clinical immunology and innovative technologies of the Consultative and Diagnostic Center at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: v.zhogov@ronc.ru; <https://orcid.org/0009-0005-8755-486X>

M.V. Rubanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Oncology Department № 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) 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: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

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

T.V. Gorbunova: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs and Senior Researcher 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: wacisoi@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-code: 9740-3687

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

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

Authors' contributions

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

K.I. Kirgizov: selection of the publication topic and article design development, scientific editing of the article

E.B. Machneva, R.R. Fatkhullin: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, literary editing of the article

T.T. Valiev: analysis of literary data, analysis of scientific material, composing a resume, scientific editing of the article

N.A. Batmanova, N.N. Zaguzina, I.V. Vasilyeva: data processing, statistical analysis; analysis of the data obtained, editing the article

T.Z. Aliev, I.O. Kostareva, A.P. Kazantsev, N.V. Matinyan, M.V. Rubanskaya, O.M. Romantsova: patient management, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article

V.V. Zhogov: provision of theoretical and laboratory data

T.V. Gorbunova, V.G. Polyakov: analysis of the results of international experience, scientific analysis of publications

S.R. Varfolomeeva: project manager, development of the research concept, scientific editing of the article

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

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

Введение

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является эффективным методом терапии ряда злокачественных новообразований (ЗНО) и тяжелых незлокачественных заболеваний в дополнение к стандартным протоколам лечения. Для проведения ауто-ТГСК необходим предшествующий успешный сбор аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Предпочтительным способом получения ГСК является их сбор из периферической крови методом афереза с предварительной мобилизацией, стандартные схемы которой включают использование гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (Г-КСФ). Однако у 5–30 % пациентов наблюдается недостаточная мобилизация (НМ) ГСК, что создает значительные препятствия для проведения последующей трансплантации [1].

Понятие «недостаточная мобилизация»

На старте мобилизации предварительно решается вопрос о виде ауто-ТГСК — моно-ТГСК или проведение тандемного режима трансплантации. Минимальная доза CD34⁺-клеток в продукте афереза для проведения 1 трансплантации составляет 2 × 10⁶/кг массы тела пациента, для тандемной — соответственно 4 × 10⁶/кг [1, 2]. Каскадное разделение групп НМ предложил Патрик Вучтер с группой исследователей, оценивавших эффект мобилизации ГСК у пациентов с множественной миеломой и неходжкинскими лимфомами [3]. В анализ были включены 840 пациентов, среди которых определена группа больных с НМ, у которых в день афереза в периферической крови уровень CD34⁺-клеток был менее или равен 20 кл/мкл. В этой группе были выделены еще 3 подгруппы: 1) пограничной мобилизации, когда уровень CD34⁺-клеток в день афереза составлял от 11 до 19–20 кл/мкл; 2) относительно плохой мобилизации — уровень CD34⁺-клеток от 5–10 кл/мкл и 3) абсолютно плохой мобилизации — уровень CD34⁺-клеток в день афереза менее 5 кл/мкл. Для каждой из этих подгрупп было рассчитано среднее число проведенных аферезов, необходимое для сбора субоптимального числа CD34⁺-клеток. В группе пограничной мобилизации

проведено 1–4 (медиана — 2) афереза ГСК, в группе относительно НМ — 1–2 (медиана — 3), в группе абсолютно НМ — 1–6 (медиана — 4). Представленные результаты показали не только техническую сложность и дополнительные риски для пациентов с НМ при осуществлении сбора ГСК, но и его экономическую затратность за счет высокой стоимости каждой манипуляции. Для предотвращения подобных проблем необходимы учет факторов риска НМ и разработка индивидуальных протоколов мобилизации, а также ряда технических аспектов (с обеспечением безопасности манипуляций) при сборе ГСК у пациентов данной группы [3].

Основные причины недостаточной мобилизации стволовых клеток

Множественные циклы полихимиотерапии (ПХТ), особенно с использованием миелотоксичных препаратов, неблагоприятно влияют на результаты мобилизации ГСК [4]. Применение этих препаратов может приводить к истощению пула стволовых клеток и повреждению стромальной микросреды костного мозга, снижая его способность к высвобождению ГСК в периферическую кровь. У пациентов с лимфомой Ходжкина потенциально негативное влияние на мобилизацию ГСК имеет использование бендамустина, в молекулярной структуре которого присутствует алкилирующий агент в комбинации с пуриновым аналогом [5]. В группу заведомо НМ входят также пациенты со ЗНО, в анамнезе которых присутствуют курсы лучевой терапии (ЛТ), особенно с вовлечением кроветворных органов: костного мозга, печени, селезенки и тимуса [6].

Способы повышения эффективности сбора гемопоэтических стволовых клеток

Основной механизм улучшения эффективности сбора ГСК основан на удержании стволовых клеток в костномозговых нишах за счет лиганд-рецепторного взаимодействия SDF1a-CXCR4 (C-X-C chemokine receptor type 4, рецептор хемокинов, продукт гена CXCR4) [7]. Одну из основных ролей в процессе удержания стволовых клеток в костномозговых нишах играют хемокины [8, 9]. Благодаря идентификации

в 1996 г. хемокинового рецептора LESTR (leukocyte derived seven-transmembrane domain receptor, лейкоцитарный рецептор с семью трансмембранными доменами), был получен препарат плериксафор, ведущий агент при мобилизации ГСК [10].

Плериксафор является селективным обратимым антагонистом хемокинового рецептора CXCR4, механизм действия которого основывается на блокировке связи рецептора с его специфическим лигандом, фактором стромальных клеток SDF-1 α , также известным как CXCL12. В результате разрыва этой связи возрастает лейкоцитоз и увеличивается количество циркулирующих ГСК в системном кровотоке [11]. CD34⁺-клетки, мобилизованные с помощью плериксафора, являются функциональными и способными к приживлению с долгосрочным потенциалом восстановления гемопоэза [11].

Перспективы применения потенциально новых агентов, улучшающих мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток у пациентов группы недостаточной мобилизации

В целях восстановления эндостальной ниши перспективным представляется применение паратормона, что согласно теоретической модели может усиливать эффект от стимуляции гемопоэза за счет усиления обменных процессов в костной ткани. Эффективность данной методики пока изучается и не имеет достаточной доказательной базы [12]. Более активно обсуждается включение в режимы мобилизации ГСК агентов, действующих на рецепторы фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF-рецепторы). В исследовании группы здоровых доноров отмечено низкое содержание TNF- α в сыворотке крови, что рассматривалось как плохой прогностический признак при мобилизации ГСК [13].

В последние годы разработка более эффективных схем и стратегий мобилизации ГСК также связана с изучением блокировки сигналов рецептора Notch. Адгезионное взаимодействие Notch-лиганда поддерживает ГСК в костномозговых нишах. Используя антитела, блокирующие рецептор Notch, в частности Notch2, без блокады Notch1, можно повысить чувствительность ГСК и клеток-предшественников к мобилизационным стимулам и потенцировать выход ГСК в периферическую кровь. Блокада лиганда Notch 2 приводит к транзиторной экспансии миелоидных предшественников, не влияя на процессы самообновления ГСК [14, 15].

Своевременное выявление предикторов НМ может позволить скорректировать ее протокол, а также индивидуализировать режим афереза ГСК.

Цель исследования — на основании результатов анализа эффективности режимов мобилизации и аферезов аутологичных ГСК у детей с различными вариантами ЗНО выявить наиболее значимые факторы, обуславливающие НМ, для дальнейшей разработки методов оптимизации режимов мобилизации и сбора ГСК.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 257 пациентов в возрасте от 3 до 215 месяцев (медиана возраста — 84 [36,0; 144,0] мес) с различными вариантами ЗНО, получивших лечение в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2019 по 2023 г. Всем пациентам согласно протоколу терапии основного заболевания в качестве консолидирующего этапа лечения было показано проведение высокодозной ПХТ с последующей ауто-ТГСК. Предварительно выполнялась мобилизация ГСК в целях афереза аутологичных ГСК. Инициальные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

На основании содержания CD34⁺-клеток/мкл больные были разделены на 2 группы: основная группа — группа НМ и группа сравнения — с «достаточной мобилизацией» (ДМ).

Основная группа (группа НМ, $n = 64$) представлена пациентами, не достигшими ко дню афереза содержания в крови CD34⁺-клеток 20 кл/мкл, несмотря на соблюдение установленного протокола мобилизации в полном объеме. Группа сравнения (группа ДМ, $n = 193$) представлена пациентами, достигшими ко дню афереза содержания в крови CD34⁺-клеток 20 кл/мкл и более. Подавляющее число больных, включенных в исследование, были с диагнозами нейробластома (33,1 %) и СЮ (25,7 %) (см. табл. 1).

Всем пациентам, включенным в исследование, программа мобилизации и дальнейшего афереза ГСК проводилась согласно протоколу с учетом индивидуальных характеристик как схемы лечения ЗНО, так и состояния больного. Кроме того, учитывалось число планируемых ТГСК — однократная или тандемная. Характеристики режимов мобилизации пациентов в группах сравнения представлены в табл. 2. Для 213 (82,9 %) больных было характерно позднее время старта мобилизации после окончания предшествующего курса ПХТ (11 дней и более), у 1 (0,4 %) пациента старт мобилизации был ранний (1–3 дня от окончания блока ПХТ), у 43 (16,7 %) — средний (4–10 дней от окончания блока ПХТ). Решение о старте мобилизации принималось в зависимости от тайминга основного протокола лечения и клинической ситуации. Учитывалось время, когда пациент должен начать новый блок химиотерапии (ХТ), его соматическое состояние, наличие инфекционных очагов, восстановление лейкоцитарного и тромбоцитарного ростков кроветворения, необходимость гемотрансфузий.

Время выполнения мобилизации с последующим аферезом ГСК определялось в большинстве случаев в зависимости от протокола лечения ЗНО. У 48 (18,7 %) пациентов, включенных в исследование, старт мобилизации проводился после окончания 2–3 курсов ПХТ и восстановления гемопоэза, у 29 (11,3 %) — после более 4 курсов ПХТ и восстановления гемопоэза и у 26 (10,1 %) больных старт мобилизации производился без восстановления гемопоэза

Таблица 1. Инициальные характеристики пациентов, включенных в исследование (начало)

Table 1. Initial characteristics of patients included in the study (beginning)

Показатель Parameter	Значение показателя Parameter value	
	абс. abs.	%
Пол Gender		
мужской male	130	50,6
женский female	127	49,4
Возраст, месяцы Age, months		
разброс range	3–215	
медиана median	84,0 [36,0; 144,0]	
средний (M ± SD) medium	91,3 ± 62,4	
Диагноз Diagnosis		
Эмбриональные нейрогенные опухоли: Embryonal neurogenic tumors:	98	38,1
- нейробластома/neuroblastoma	85	33,1
- ретинобластома/retinoblastoma	10	3,4
- ганглионейробластома/ ganglioneuroblastoma	3	1,2
Герминогенно-клеточная опухоль Germ cell tumor	20	7,8
Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль Atypical teratoid rhabdoid tumor	1	0,4
Эмбриональные опухоли почек (нефробластома) Embryonic kidney tumors (nephroblastoma)	13	5,1
Опухоли центральной нервной системы (ЦНС): Tumors of the central nervous system (CNS):	10	3,9
- медуллобластома/medulloblastoma	5	1,9
- пинеобластома/pineoblastoma	2	0,8
- анапластическая эпендимома/ anaplastic ependymoma	1	0,4
- эмбриональная опухоль ЦНС/ embryonal tumor of the CNS	1	0,4
- диффузная лептоменингеальная глионей- рональная опухоль/ diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor	1	0,4
Саркомы (костей и мягких тканей): Sarcomas (bone and soft tissue):	71	27,6
- саркома Юинга (СЮ)/Ewing's sarcoma	66	25,7
- саркомы мягких тканей/soft tissue sarcomas	2	0,8
- низкодифференцированная крупнокле- точная саркома/ low-grade large cell sarcoma	2	0,8
- светлоклеточная саркома почки/ clear cell sarcoma of the kidney	1	0,4
Лимфомы: Lymphomas:	17	6,6
- лимфома Ходжкина/Hodgkin's lymphoma	13	5,1
- неходжкинские лимфомы/ non-Hodgkin's lymphomas	4	1,6
Рабдоидные опухоли: Rhabdoid tumors:	17	6,6
- рабдомиосаркома/rhabdomyosarcoma	14	5,4
- рабдоидная опухоль носоглотки параме- нингеальной локализации/ rhabdoid tumor of the nasopharynx, parameningeal localization	3	1,2

Таблица 1. Инициальные характеристики пациентов, включенных в исследование (окончание)

Table 1. Initial characteristics of patients included in the study (end)

Показатель Parameter	Значение показателя Parameter value	
	абс. abs.	%
Другие опухоли: Other tumors:	10	3,9
- опухоль из клеток Сертоли и Лейдига/ Sertoli-Leydig cell tumor	2	0,8
- нерабдоидная опухоль/non-rhabdoid tumor	1	0,4
- незрелая тератома/immature teratoma	1	0,4
- параглиома забрюшинного пространства/ retroperitoneal paraglioma	1	0,4
- сиалобластома/sialoblastoma	1	0,4
- назофарингеальный лимфоэпителиопод- обный рак/nasopharyngeal lymphoepithelial- like carcinoma	1	0,4
- опухоль желточного мешка/yolk sac tumor	1	0,4
- плевропульмональная бластома/ pleuropulmonary blastoma	1	0,4
- параменингеальная назофарингеальная карцинома/parameningeal nasopharyngeal carcinoma	1	0,4
Успешность мобилизации перед аферезом ГСК Success of mobilization before apheresis of HSC		
НМ (CD34 ⁺ -клеток менее 20 кл/мкл ко дню афереза) IM (CD34 ⁺ cells less than 20 cells/μl by the day of apheresis)	64	24,9
ДМ (CD34 ⁺ -клеток 20 кл/мкл или более ко дню афереза) SM (CD34 ⁺ cells greater than or equal to 20 cells/μl by the day of apheresis)	193	75,1

после 2–3 курсов ПХТ. У 104 (40,5 %) пациентов нача-
лу мобилизации предшествовало оперативное лече-
ние, у 45 (17,5 %) – ЛТ. Пяти (1,9 %) больным аферез
проводился без предшествующего лечения. Доста-
точным уровнем CD34⁺-клеток в день афереза счита-
лось более 0,1–0,2 % от всех ядросодержащих клеток
и 20 кл/мкл, а также содержание в крови лейкоцитов
более 10–15 × 10⁹/л. При этом не всем пациентам уда-
валось достичь данных показателей ко дню афереза.
Поэтому для начала мобилизации на более низких
стартовых показателях общего анализа крови учиты-
валась масса тела (пациентам со значимо меньшей
массой тела проще собрать оптимальное число ГСК)
и дата начала следующего курса ХТ. Необходимость
у части больных (см. табл. 2) начала старта мобили-
зации ГСК на ранних сроках от окончания ХТ, в том
числе до восстановления лейкоцитарного роста,
была обусловлена строгим таймингом основного про-
токола лечения, а также высоким риском возникнове-
ния инфекционных осложнений на фоне химиоинду-
цированной аплазии кроветворения.

Для мобилизации ГСК использовались 4 режима
с применением различных медикаментозных агентов
(см. табл. 2). Первый режим мобилизации включал
Г-КСФ в качестве моноагента и был использован
у 85 (33,1 %) пациентов. Стандартная стартовая доза
Г-КСФ для мобилизации составила 10 мкг/кг/сут,

Таблица 2. Характеристики режимов мобилизации у пациентов, включенных в исследование (начало)

Table 2. Characteristics of mobilization modes in patients included in the study (beginning)

Характеристики режимов мобилизации Characteristics of mobilization modes		Группы сравнения Comparison groups					Всего Total (n = 257)	
		НМ IM (n = 64)		ДМ SM (n = 193)		p		
		абс. abs	%	абс. abs	%			
Старт мобилизации от времени окончания блока ПХТ Start of mobilization from the end of the chemotherapy block	Ранний (1–3 дня) Early (1–3 days)	—	—	1	0,5	0,751	1	0,4
	Средний (4–10 дней) Median (4–10 days)	13	20,3	30	15,5	0,241	43	16,7
	Поздний (более 10 дней) Late (more than 10 days)	51	79,7	162	84,0	0,273	213	82,9
Медикаментозный режим мобилизации Medicinal mobilization regimen	Г-КСФ в монорежиме G-CSF in mono mode	28	43,8	57	29,5	0,026	85	33,1
	Г-КСФ + циклофосфамид G-CSF + cyclophosphamide	23	35,9	116	60,1	0,0006	139	54,1
	Г-КСФ + плериксафор G-CSF + plerixafor	7	10,9	7	3,6	0,033	14	5,4
	Г-КСФ + циклофосфамид + плериксафор G-CSF + cyclophosphamide + plerixafor	6	9,4	13	6,7	0,325	19	7,4
Итого плериксафор Total plerixafor		13	20,3	17	8,8	0,015	30	11,7
Препараты Г-КСФ G-CSF type	Нейпомакс Neipomax	29	45,3	92	47,7	0,428	121	47,1
	Лейкостим Leukostim	20	31,2	53	27,5	0,333	73	28,4
	Зарсио Zarcio	12	18,8	39	20,2	0,551	51	19,9
	Граноген Granogen	3	4,7	9	4,6	0,611	12	4,6
Стартовая доза Г-КСФ для мобилизации Starting dose of G-CSF for mobilization	5 мкг/сут 5 mcg/day	1	1,6	1	0,5	0,437	2	0,8
	10 мкг/сут 10 mcg/day	58	90,6	182	94,3	0,225	240	93,4
	20 мкг/сут 20 mcg/day	5	7,8	10	5,2	0,307	15	5,8
Продолжительность стимуляции в стартовой дозе (дни) (Ме [Q1; Q3], (мин–макс) (критерий Манна–Уитни, статически значимое различие при p < 0,05) Duration of stimulation at the starting dose (days) (IU [Q1; Q3], (min–max) (Mann–Whitney test, statistically significant difference at p < 0.05)		4 [3; 6], (1–12)		4 [3; 5], (1–9)		0,642	4 [3; 5], (1–12)	
Эскалация/деэскалация дозы Г-КСФ Escalation/de-escalation of G-CSF dose	Не проводилась коррекция доз No dose adjustments were made	39	60,9	150	77,7	0,008	189	73,5
	Проводилась эскалация An escalation was taking place	20	31,3	32	16,6	0,011	52	20,2
	Деэскалация с 20 до 10 мкг/сут De-escalation from 20 to 10 mcg/day	3	4,7	2	1,0	0,100	5	2,0
	Деэскалация с 10 до 5 мкг/сут De-escalation from 10 to 5 mcg/day	-	-	1	0,5	0,751	1	0,4
Ответ на мобилизацию Response to mobilization	Не получен Not received	1	1,5	10	5,2	0,193	11	4,3
	На 1–4-й дни On days 1–4	22	34,4	81	42,0	0,177	103	40,1
	На 5-й день On the 5 th day	17	26,6	59	60,6	0,329	76	29,6
	На 6–9-й дни On the 6–9 th days	19	29,7	40	20,7	0,097	59	22,9
	На 10-й день и более On the 10 ^h day or more	5	7,8	3	1,5	0,025	8	3,1

Таблица 2. Характеристики режимов мобилизации у пациентов, включенных в исследование (окончание)

Table 2. Characteristics of mobilization modes in patients included in the study (end)

Характеристики режимов мобилизации Characteristics of mobilization modes		Группы сравнения Comparison groups					Всего Total (n = 257)	
		НМ IM (n = 64)		ДМ SM (n = 193)		p		
		абс. abs	%	абс. abs	%			
Старт афереза от старта мобилизации Start of apheresis from the start of mobilization	Ранний (1–3 дня) Early (1–3 days)	4	6,3	12	6,2	0,597	16	6,2
	Средний (4–10 дней) Median (4–10 days)	55	85,9	176	91,2	0,166	231	89,9
	Поздний (более 10 дней) Late (more than 10 days)	5	7,8	5	2,6	0,073	10	3,9
Число CD34+ кл/кг на момент афереза CD count 34+ cells/kg at time of apheresis	Менее 2 Less than 2	39	60,9	10	5,2	0,00001	49	19,1
	2–3,9	15	23,5	38	19,7	0,317	53	20,6
	4–10	8	12,5	72	37,3	0,0001	80	31,1
	Более 10 More than 10	2	3,1	73	37,8	0,00001	75	29,2
Вид ТГСК Type of HSCT	Не проводилась Not conducted	9	14,0	19	9,8	0,235	28	10,9
	Тандемная Tandem	6	9,4	14	7,3	0,377	20	7,8
	Одна One	49	76,6	160	82,9	0,172	209	81,3

Примечание (здесь и в табл. 3–8). P-уровень значимости критерия χ^2 (χ^2 с поправкой Йетса при значениях в группе менее 5 случаев, различия наблюдаются при $p < 0,05$).

Note (here and in tables 3–8). P-significance level of the χ^2 criterion (χ^2 with Yates' correction for values in a group of less than 5 cases, differences are observed at $p < 0.05$).

реже в рамках протокола терапии до восстановления лейкоцитарного роста проводилась стимуляция в дозе 5 мкг/кг/сут в период аплазии, далее доза эскалировалась до 10 мкг/кг/сут, когда достигался уровень лейкоцитов $1,0 \times 10^9$ /мкл. В случаях, когда стартовые характеристики пациента предполагали плохие мобилизационные резервы (тяжелый соматический и инфекционный статус, предлеченность), а также короткое время между курсами ХТ, стартовая доза Г-КСФ составляла 20 мкг/кг/сут. Второй режим включал в себя предшествующую терапию циклофосфамидом в составе курса ПХТ с введением Г-КСФ и был проведен 139 (54,1 %) пациентам. Третий режим представлен комбинацией Г-КСФ с плериксафором и был использован у 14 (5,4 %) больных. Четвертый режим мобилизации включал предшествующее введение циклофосфамида в рамках ПХТ с Г-КСФ и дополнительный мобилизирующий агент плериксафор и был реализован у 19 (7,4 %) пациентов.

Стандартная стартовая доза Г-КСФ 10 мкг/кг/сут вводилась подкожно в утренние часы ежедневно до +3-го дня, далее проводился контроль содержания в крови CD34⁺-клеток методом проточной цитометрии. В случае недостижения к Д+3 уровня CD34⁺-клеток 10–15 кл/мкл выполнялась эскалация дозы препарата до 20 мкг/кг/сут с ежедневным контролем показателей общего анализа крови и повторным определением уровня CD34⁺-клеток с +4-го дня. При дальнейшем недостижении уровня CD34⁺-клеток происходило продление периода мобилизации (в случае, если тайминг основного протокола позволял это сделать), применялась дополнительная опция

в виде использования антагониста рецептора CXCR4 плериксафора.

С момента старта мобилизации всем пациентам проводился мониторинг динамики прироста уровня лейкоцитов в общем анализе крови. Как правило, мобилизация у пациентов с предварительно восстановленным гемопоэзом показывала стабильный прирост лейкоцитов и ГСК в крови к Д+3 от начала стимуляции (уровень CD34⁺-клеток в крови в среднем достигал значений 0,1–0,2 % и 10–15 кл/мкл), что может быть рассмотрено как хороший ответ на мобилизацию. На данном этапе производился расчет необходимого числа клеток в трансплантате с учетом массы тела пациента для решения вопроса о продолжении стимуляции, необходимости эскалации дозы и назначения дня афереза. Пациентам с отсутствием восстановления лейкопоэза на момент старта мобилизации также проводился аналогичный мониторинг уровня лейкоцитов и CD34⁺-клеток. У таких больных нередко более длительная мобилизация была связана с выраженным нарастанием в периферической крови гранулоцитов при низком уровне CD34⁺-клеток. Эскалация или продолжение стимуляции гемопоэза у данной группы пациентов могли вызвать выраженный прирост лейкоцитов, ассоциированную со стимуляцией тромбоцитопению при сохранении низкого уровня ГСК, в связи с чем эскалация или увеличение продолжительности стимуляции не проводились.

По характеристикам режимов мобилизации группы сравнения были сопоставимы в зависимости от следующих показателей: времени старта мобилизации после курса ПХТ, применения различных препаратов

Г-КСФ, стартовых доз Г-КСФ, продолжительности стимуляции в стартовой дозе, деэскалации дозы Г-КСФ, времени старта афереза от времени старта мобилизации. Ожидаемыми стали различия между группами сравнения по показателям эскалации и удлинения режима мобилизации: эскалация дозы Г-КСФ в группе НМ проводилась чаще, чем в группе ДМ (у 31,3 % против 16,6 % пациентов), подключение плериксафора к режиму мобилизации также чаще проводилось в группе НМ (у 20,3 % больных) по сравнению с группой ДМ (у 8,8 %). В группе НМ значимо чаще ответ на мобилизацию фиксировался лишь после 10-го дня ее проведения (в 7,8 % случаев по сравнению с 1,5 %).

В исследуемых группах пациентов анализировалась частота встречаемости факторов, потенциально способных повлиять на качество мобилизации перед аферезом ГСК: основной диагноз и стадия заболевания, число предшествующих курсов ПХТ, предлеченность, ответ на проводимую терапию, наличие в анамнезе ЛТ и оперативного лечения, необходимость эскалации дозы Г-КСФ в режиме мобилизации. Традиционно при планировании режима мобилизации и афереза имеет значение вариант ЗНО, его стадия и степень распространенности онкологического процесса, в частности поражение костного мозга, так как это заведомо ухудшает мобилизацию. Также принимается во внимание наличие у пациентов очагов инфекции или стойкой фебрильной лихорадки в постхимиотерапевтическом периоде, требующие назначения антибактериальной и сопроводительной терапии. Мобилизацию такой категории больных начинают на самых ранних сроках в целях восстановления лейкоцитарного ростка и разрешения инфекционного эпизода. Пациентам, получившим перед режимом стимуляции стволовых клеток и афереза оперативное лечение, старт мобилизации осуществляется на поздних сроках от операции для обеспечения восстановления показателей крови, заживления операционной раны и эпителизации шва, чтобы снизить риск послеоперационных осложнений. Введение им Г-КСФ осуществляется на фоне восстановленного гемопоэза.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием статистического пакета программ Statistica for Windows v. 10 и SPSS v. 21. Для количественных показателей

оценивался вид распределения с помощью критерия Колмагорова—Смирнова (нормальное распределение при $p > 0,05$).

Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна—Уитни. Для сравнения частоты распределения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ^2 (с поправкой Йетса при группе менее 5 случаев). Различия считали значимыми при $p < 0,05$ (точность — 95 %).

Результаты исследования и их обсуждение

Необходимая клеточность трансплантата зависит от веса больного, в связи с чем в группах сравнения пациенты были стратифицированы по массе тела (табл. 3). Получены статистически значимые различия в группах сравнения в зависимости от массы тела пациентов: в группе ДМ было значимо больше, чем в группе НМ, детей с массой тела 10 кг и менее — 21 (10,9 %) против 2 (3,1 %) соответственно. И наоборот, в группе НМ дети с массой тела 15 кг и более значимо преобладали по сравнению с группой ДМ — 48 (75,0 %) против 118 (61,1 %). Это связано с тем, что технически детям с меньшей массой тела проще осуществить забор необходимого числа ГСК в расчете на 1 кг массы тела, чем детям с большей массой тела.

При анализе факторов, потенциально влияющих на мобилизацию ГСК, выявлено, что в группе НМ преобладали пациенты с СЮ — 29 (45,3 %), с IV стадией заболевания — 40 (62,5 %), с предшествующими 4 курсами ПХТ и более — 52 (81,3 %), со стабилизацией ЗНО на момент афереза — 45 (70,3 %). Предшествующую старту мобилизации ЛТ в рамках протокола лечения ЗНО получили 24 (37,5 %) ребенка из группы НМ, предшествующее оперативное лечение — 27 (42,2 %), комбинированная терапия, включавшая ЛТ и оперативное лечение, выполнена 16 (25,0 %) пациентам из данной группы сравнения. В группе НМ потребовалась эскалация дозы Г-КСФ в режиме мобилизации 24 (37,5 %) больным, проведение повторных аферезов — 11 (17,2 %) детям.

В группе ДМ преобладали пациенты с эмбриональными нейrogenными опухолями — 81 (42 %), также с IV стадией заболевания — 128 (66,3 %), 4 курсами предшествующей ХТ и более — 99 (51,3 %). Опера-

Таблица 3. Распределение пациентов в группах сравнения в зависимости от массы тела

Table 3. Distribution of patients in comparison groups depending on body weight

Масса тела пациента на момент начала мобилизации <i>Patient's body weight at the start of mobilization</i>	Группы сравнения <i>Comparison groups</i>					<i>Всего Total (n = 257)</i>	
	<i>НМ IM (n = 64)</i>		<i>ДМ SM (n = 193)</i>		<i>p</i>		
	<i>абс. abs</i>	<i>%</i>	<i>абс. abs</i>	<i>%</i>			
≤ 10 кг/kg	2	3,1	21	10,9	0,043	23	8,9
10,1—15 кг/kg	14	21,9	54	28,0	0,215	68	26,5
> 15 кг/kg	48	75,0	118	61,1	0,030	166	64,6

тивное лечение до старта мобилизации проводилось 86 (44,5 %) пациентам, ЛТ — 32 (16,6 %), комбинация ЛТ и оперативного лечения — 23 (11,9 %) детям из группы ДМ. Эскалация дозы Г-КСФ в режиме мобилизации потребовалась 41 (21,2 %), проведение повторных аферезов — 3 (1,6 %) больным из группы ДМ. В табл. 4 представлены результаты сравнительного анализа факторов, потенциально способных повлиять на качество мобилизации ГСК.

Значимые различия ($p < 0,05$) между группами сравнения получены по таким факторам, влияющим на успешность мобилизации, как основной диагноз, ответ на предшествующее лечение, отсутствие восстановления гемопоэза до начала мобилизации, предлеченность (4 курса ПХТ, предшествующих мобилизации, и более), наличие перед мобилизацией лучевого лечения, а также комбинации ЛТ и оперативного лечения, проведение эскалации дозы Г-КСФ в режиме мобилизации. В группе НМ по сравнению с группой ДМ значимо преобладали пациенты с СЮ (45,3 % против 21,8 %). Подобные различия, вероятно, обусловлены особенностями протокола лечения данного ЗНО, согласно которому перерыв между курсами ПХТ короткий — 14 дней. В связи с этим перед аферезом ГСК таким пациентам мобилизацию начинают на ранних сроках после окончания блока ПХТ — на 1-е или 2-е сутки. Кроме того, пациенты с СЮ часто получают предшествующее лучевое и оперативное лечение, что также может неблагоприятно влиять на успех мобилизации.

В группе ДМ значимо преобладали пациенты с эмбриональными опухолями (42,0 % против 26,6 %), преимущественно с нейробластомой. Более успешную мобилизацию у них можно также объяснить особенностями основного протокола лечения, поскольку он позволяет провести аферез ГСК после 2–3 блоков ПХТ, а в межблоковом периоде — дожидаться полноценного восстановления гемопоэза, с купированием развившихся инфекционных и органных осложнений. Кроме того, пациенты с нейробластомой не получают ЛТ, а часто и оперативное лечение перед стартом мобилизации ГСК.

Значимо больше в группе НМ по сравнению с группой ДМ (28,1 % против 14,0 %) было пациентов со II стадией заболевания, при этом число больных IV стадией не отличалось в 2 группах. Подобные результаты, вероятно, связаны также с особенностями основного протокола лечения, поскольку при большинстве ЗНО именно при IV стадии показано проведение ауто-ТГСК.

Логичным представляется значимо большее число пациентов в группе НМ по сравнению с группой ДМ с такими факторами риска, как наличие лучевого и оперативного лечения, предшествующего старту мобилизации, предлеченность (4 курса ПХТ и более перед началом мобилизации), а также отсутствие восстановления гемопоэза на момент начала мобилизации. Все перечисленные факторы плохой мобили-

зации, подтвержденные в нашем исследовании, ранее также описаны в литературе. Как результат в группе НМ потребовалось значительно чаще проводить эскалацию дозы Г-КСФ и повторные аферезы.

Потенциальное влияние на успех мобилизации также может оказывать применение алкилирующих препаратов, обладающих выраженной миелотоксичностью, и их комбинации в предшествующих протоколах ПХТ.

При анализе влияния миелотоксичных химиотерапевтических агентов статистически значимое негативное влияние в группе НМ на мобилизацию оказали карбоплатин и темозоломид. Карбоплатин получили в составе предшествующих блоков ПХТ 18 (28,1 %) пациентов из группы НМ и 6 (9,4 %) из группы ДМ, темозоломид — 6 (9,4 %) и 6 (3,1 %) детей соответственно. Кроме того, в группе НМ статистически значимо выше было число пациентов, получавших одновременно 3 миелотоксичных химиоагента за курс, — 24 (37,5 %) по сравнению с 40 (20,7 %) в группе ДМ. При этом меньшая миелотоксичность в виде всего 1 токсического агента в 1 блоке ПХТ значимо улучшала успешность мобилизации — число пациентов, получавших такие блоки ХТ, было значимо больше в группе ДМ по сравнению с группой НМ — 70 (36,3 %) и 14 (21,9 %) соответственно.

На момент старта афереза в группах сравнения проводился скрининг числа стволовых клеток крови (СКК), лейкоцитов, тромбоцитов, концентрации гемоглобина в периферической крови для определения соответствия критериям начала афереза. Анализ средних значений числа ГСК (в абсолютных значениях и в процентах к содержанию всех ядросодержащих клеток), тромбоцитов, лейкоцитов, концентрации гемоглобина в периферической крови на момент начала афереза показал, что в группе НМ значимо ниже были показатели как числа лейкоцитов, тромбоцитов, так и ГСК по сравнению с группой ДМ. Причем среднее число ГСК было ниже в группе НМ в 10 раз (табл. 5).

Согласно литературным данным, выделены 5 лабораторных критериев, необходимых для старта афереза: содержание в крови $CD34^+$ -клеток от 0,1 % от числа всех ядросодержащих клеток; абсолютное значение $CD34^+$ -клеток не менее 10 кл/мкл; число лейкоцитов более или равное $10,0 \times 10^9/\text{л}$; концентрация гемоглобина более или равная 90 г/л; число тромбоцитов более или равное $50 \times 10^9/\text{л}$.

При анализе критериев, необходимых для старта афереза, среди включенных в исследование пациентов выявлено, что все условия соблюдены в группе НМ лишь у 3 (4,7 %) пациентов, что значимо ниже, чем в группе ДМ, — у 124 (64,3 %) (табл. 6).

После окончания режима мобилизации всем пациентам, включенным в исследование, проводилась процедура афереза ГСК. Так, для больных с низким содержанием ГСК в крови перед началом афереза, особенно из группы НМ, требовалось соблюдение

Таблица 4. Факторы, способные влиять на качество мобилизации в исследуемых группах

Table 4. Factors that can influence the quality of mobilization in the study groups

Факторы Factors		Группы сравнения Comparison groups					Всего Total (n = 257)	
		НМ IM (n = 64)		ДМ SM (n = 193)		p		
		абс. abs	%	абс. abs	%			
Диагноз Diagnosis	Эмбриональные нейрогенные опухоли Embryonal neurogenic tumors	17	26,6	81	42,0	0,019	98	38,1
	Эмбриональные опухоли почек Embryonal renal tumors	2	3,1	11	5,7	0,330	13	5,1
	Опухоли ЦНС Tumors of the CNS	1	1,6	9	4,6	0,241	10	3,9
	Саркомы (костей и мягких тканей) Sarcomas (bones and soft tissues)	29	45,3	42	21,8	0,0003	71	27,6
	Лимфомы Lymphomas	2	3,1	15	7,8	0,157	17	6,6
	Герминогенно-клеточные опухоли Germ cell tumors	3	4,7	18	9,3	0,183	21	8,2
	Рабдоидные опухоли Rhabdoid tumors	7	10,9	10	5,2	0,098	17	6,6
	Другие Other	3	4,7	7	3,6	0,473	10	3,9
Стадия ЗНО Stage of malignant neoplasm	I	2	3,1	3	1,6	0,365	5	1,9
	II	18	28,1	27	14,0	0,010	45	17,5
	III	4	6,3	35	18,1	0,014	39	15,2
	IV	40	62,5	128	66,3	0,340	168	65,4
Предлеченность — 4 курса ПХТ и более, предшествующих мобилизации Pre-treatment — 4 or more courses of chemotherapy preceding mobilization		52	81,3	99	51,3	0,00001	151	58,8
ЛТ в составе протокола лечения до начала режима мобилизации Radiation therapy as part of the treatment protocol before the start of the mobilization regimen		24	37,5	32	16,6	0,0006	56	21,8
Наличие восстановления гемопоэза до начала мобилизации после курсов ПХТ The presence recovery of hematopoiesis before the start of mobilization after courses of chemotherapy	2—3 курса ПХТ в рамках протокола терапии с восстановлением гемопоэза 2—3 courses of chemotherapy as part of a therapy protocol with recovery hematopoiesis	3	4,7	45	23,3	0,0003	48	18,7
	4 курса ПХТ и более с восстановлением гемопоэза 4 or more courses of chemotherapy with recovery hematopoiesis	7	10,9	22	11,4	0,562	29	11,3
	2—3 курса ПХТ без восстановления гемопоэза 2—3 courses of chemotherapy without recovery hematopoiesis	11	17,2	15	7,8	0,031	26	10,1
	Не было No	13	20,3	75	38,9	0,004	88	34,2
Лечение, предшествующее режиму мобилизации (помимо ПХТ) Treatment prior to mobilization regimen (other than chemotherapy)	Операция Surgery	27	42,2	86	44,5	0,427	113	44,0
	ЛТ Radiation therapy	8	12,5	9	4,7	0,034	17	6,6
	Операция + ЛТ Surgery + radiation therapy	16	25,0	23	11,9	0,012	39	15,2
	Полная ремиссия Complete remission	2	3,1	4	2,1	0,465	6	2,3
Ответ на лечение перед стартом мобилизации Response to treatment before the start of mobilization	Частичный ответ Partial response	12	18,8	24	12,4	0,146	36	14,0
	Стабилизация Stabilization	45	70,3	160	82,9	0,026	205	79,8
	Прогрессирование Progression	5	7,8	5	2,6	0,073	10	3,9
	Проводилась эскалация дозы Г-КСФ в режиме мобилизации Escalation of G-CSF dose was performed in mobilization mode	24	37,5	41	21,2	0,009	65	25,3
Потребовался повторный аферез Repeat apheresis was required		11	17,2	3	1,6	0,00001	14	5,4

Таблица 5. Средние значения показателей периферической крови в день афереза у пациентов, включенных в исследование (Me [Q1; Q3])

Table 5. Mean values of peripheral blood parameters on the day of apheresis in patients included in the study (Me [Q1; Q3])

Показатели периферической крови в день афереза Peripheral blood counts on the day of apheresis	Группы сравнения Comparison groups			Всего Total (n = 257)
	НМ IM (n = 64)	ДМ SM (n = 193)	p	
Тромбоциты, 10 ⁹ /л Platelets, 10 ⁹ /l	104,5 [60,5; 152,5]	138,0 [72,0; 228,0]	0,013	125,0 [68,0; 206,0]
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /l	14,6 [8,0; 24,0]	22,8 [13,5; 31,4]	0,001	21,0 [12,0; 30,2]
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	100,0 [95,0; 110,5]	100,0 [94,0; 109,0]	0,964	100,0 [94,0; 110,0]
ГСК, % от всех ядросодержащих клеток HSC, % of all nucleated cells	0,05 [0,03; 0,11]	0,42 [0,20; 1,12]	0,0000001	0,29 [0,11; 0,79]
ГСК, кл/мл HSC, cells/ μ l	8,6 [4,1; 14,6]	83,3 [48,9; 225,7]	0,0000001	55,4 [21,0; 167,4]

Таблица 6. Соблюдение критериев старта афереза у пациентов в группах сравнения

Table 6. Compliance with apheresis initiation criteria in patients in comparison groups

Число соблюденных критериев <i>Number of criteria met</i>	Группы сравнения <i>Comparison groups</i>					<i>Всего Total (n = 257)</i>	
	<i>НМ IM (n = 64)</i>		<i>ДМ SM (n = 193)</i>		<i>p</i>		
	<i>абс. abs</i>	<i>%</i>	<i>абс. abs</i>	<i>%</i>		<i>абс. abs</i>	<i>%</i>
Все соблюдены <i>All are observed</i>	3	4,7	124	64,2	0,00001	127	49,4
Не соблюдены по уровню СКК <i>Not met at the level of the blood stem cell</i>	31	48,4	6	3,1	0,00001	37	14,4
Не соблюдены по показателям крови <i>Blood parameters not met</i>	9	14,1	59	30,6	0,006	68	26,5
Не соблюдены одновременно по уровню СКК и показателям крови <i>Not met simultaneously for the level of blood stem cell and blood parameters</i>	21	32,8	4	2,1	0,0001	25	9,7

особых режимов сбора, предполагающих более длительную процедуру афереза с обработкой большего числа объемов циркулирующей крови (ОЦК) и получения в итоге трансплантата большего объема. Достаточно часто применяется в сборе полуавтоматический режим коллекции, так как основной пул стволовых клеток при сепарации находится над уровнем эритроцитов, что можно достичь именно в мануальном режиме. С помощью сенсорного экрана и камеры стробоскопа можно визуализировать порт сбора клеток с постепенным контролем поступающего в него клеточного продукта, что позволит выстроить адекватную линию сбора без попадания эритроцитов в контейнер с ГСК. Для этого нередко необходима особая психологическая подготовка пациента к более длительной по продолжительности процедуре, а также перевод оборудования в полуавтоматический режим работы.

Стандартно в программном обеспечении сепаратора Spectra Optia указана обработка 2 ОЦК. При выполнении афереза пациентам из группы НМ 2 ОЦК было обработано у 6 (9,4 %), более 2 ОЦК — у 48 (75 %), менее 2 ОЦК — у 10 (15,6 %) пациентов (табл. 7). В группе ДМ для получения необходимой клеточности трансплантата требовалась обработка меньшего

числа ОЦК, у большинства пациентов — 93 (48,2 %) — менее 2 ОЦК. В то время как в группе НМ по сравнению с группой ДМ значимо большему числу детей потребовалась обработка более 2 ОЦК — 48 (75,0 %) и 89 (46,1 %) соответственно.

Медиана длительности афереза и медиана итогового объема трансплантата в группе НМ составили 321 [255,5; 409,5] мин и 180 [125,0; 300,0] мл соответственно, что оказалось значимо выше, чем в группе ДМ — 225,0 [177,0; 323,0] мин и 120,0 [60,0; 200,0] мл соответственно. Клеточный состав трансплантата в группах НМ и ДМ также отличался: значимо ниже было содержание в трансплантате ГСК, тромбоцитов и лейкоцитов в группе НМ по сравнению с группой ДМ. Характеристики процедуры афереза и полученных продуктов афереза представлены в табл. 8.

Несмотря на ожидаемо худшие характеристики трансплантата, а также технически более сложное проведение процедуры сбора ГСК в группе НМ, среднее число CD34⁺-клеток/кг массы тела пациента составило $1,5 \times 10^6$ [0,7; 2,7], что показывает возможность достижения субоптимального числа стволовых клеток за 1 процедуру афереза даже у пациентов с НМ. В нашем исследовании лишь 11 (17,2 %) детям из группы НМ и 3 (1,6 %) из группы ДМ потребовалось

Таблица 7. Число обработанных ОЦК в группах сравнения

Table 7. Number of processed circulating blood volumes (CBV) in comparison groups

Число обработанных ОЦК Number of processed CBV	Группы сравнения Comparison groups					Всего Total (n = 257)	
	НМ IM (n = 64)		ДМ SM (n = 193)		p		
	абс. abs	%	абс. abs	%			
Менее 2 Less than 2	10	15,6	93	48,2	0,00001	103	40,1
2	6	9,4	11	5,7	0,225	17	6,6
Более 2 More than 2	48	75,0	89	46,1	0,00001	137	53,3

Таблица 8. Характеристики процедуры афереза и продукта афереза в исследуемых группах

Table 8. Characteristics of the apheresis procedure and apheresis product in the study groups

Характеристики Characteristics	Группы сравнения Comparison groups			Всего Total (n = 257)
	НМ IM (n = 64)	ДМ SM (n = 193)	p	
Итоговое время процедуры афереза, мин Total time of apheresis procedure, minutes	321,0 [255,5; 409,5]	225,0 [177,0; 323,0]	0,0000001	254,0 [190,0; 338,0]
Итоговый объем трансплантата, мл Final graft volume, ml	180,0 [125,0; 300,0]	120,0 [60,0; 200,0]	0,0001	130,0 [80,0; 250,0]
TNC трансплантата общий, $\times 10^9$ TNC graft total, $\times 10^9$	13,3 [8,0; 33,2]	11,2 [6,9; 26,0]	0,304	12,3 [7,2; 28,2]
TNC трансплантата на 1 кг, $\times 10^8$ TNC graft per 1 kg, $\times 10^8$	5,4 [3,3; 8,6]	5,9 [4,3; 8,8]	0,237	5,8 [4,2; 8,8]
Общий уровень CD34 ⁺ -клеток трансплантата, $\times 10^6$ CD34 ⁺ cells of the graft total level, $\times 10^6$	29,9 [19,0; 78,7]	156,9 [73,7; 366,8]	0,0000001	111,3 [46,5; 276,4]
CD34 ⁺ -клетки трансплантата на 1 кг, $\times 10^6$ CD34 ⁺ cells of the graft per 1 kg, $\times 10^6$	1,5 [0,7; 2,7]	7,5 [4,0; 15,2]	0,001	5,1 [2,6; 12,7]
Тромбоциты в трансплантате, $\times 10^9$ /л Platelets in the transplant, $\times 10^9$ /l	372,5 [242,5; 640,5]	508,0 [278,0; 884,0]	0,023	453,0 [263,0; 802,0]
Лейкоциты в трансплантате, $\times 10^9$ /л Leukocytes in the transplant, $\times 10^9$ /l	93,2 [50,1; 129,6]	116,0 [75,7; 156,0]	0,004	110,5 [70,0; 148,9]
Уровень гемоглобина у пациента при окончании процедуры, г/л Patient's hemoglobin level at the end of the procedure, g/l	97,5 [90,5; 110,0]	99,0 [93,0; 107,0]	0,759	99,0 [93,0; 109,0]
Уровень тромбоцитов у пациента при окончании процедуры, $\times 10^9$ /л Patient's platelets level at the end of the procedure, $\times 10^9$ /l	101,0 [59,5; 155,5]	140,0 [81,0; 240,0]	0,002	129,0 [73,0; 210,0]

Примечание. TNC (total nucleated cell count) — интраоперационное общее количество ядродержащих клеток в трансплантате.

Note. TNC — intraoperative total nucleated cell count in transplant.

проведение повторных аферезов для осуществления успешной ауто-ТГСК.

Достичь успешных результатов афереза позволяет модификация как режима мобилизации, так и самой процедуры сбора ГСК. Так, в группе НМ в случае сбора на сепараторе типа Spectra Optia необходимо увеличить время процедуры и объем обрабатываемой крови, переходить на полуавтоматический режим работы сепаратора для улучшения качества трансплантата. Часто в группе НМ может наблюдаться процесс гиперкоагуляции — состояния, при котором блокируется тромбом или фибриновыми наложениями канал порта сбора, и становится невозможным получение клеточного продукта. В таком случае необходимо увеличение подачи антикоагулянта в линии системы с четким контролем скорости введения антикоагулянта пациенту для избегания развития цитратных реак-

ций. Кроме того, в группе НМ ввиду низкого уровня CD34⁺-клеток в крови сбор мононуклеаров на сепараторе необходимо осуществлять в непосредственной близости к эритроцитам, но контролировать их заброс в контейнер сбора клеток, чтобы иметь в финальном продукте оптимальный уровень гематокрита менее 2 %.

Заключение

Полученные в результате проведенного исследования данные показали эффективность применяемых режимов мобилизации, а также методов повышения эффективности процедуры сбора ГСК даже у пациентов с НМ, о чем свидетельствует сбор за 1 процедуру афереза субоптимального числа CD34⁺-клеток для проведения ауто-ТГСК у подавляющего большинства пациентов, включенных в исследование, независимо от того, отнесены они в группы ДМ или НМ.

Однако в группе НМ часто требовалась не только эскалация режимов стимуляции, но и удлинение самой процедуры афереза с увеличением числа обработанных ОЦК и объема трансплантата. Это не только увеличивает ресурсы, затраченные на процедуру, но и повышает риски для пациентов и создает дополнительные сложности для специалистов, проводящих процедуру. Для оптимизации режимов мобилизации и сбора ГСК необходимо учитывать наличие факторов риска плохой мобилизации и заранее планировать у таких пациентов индивидуальный режим как эскалации и мониторинга проведения мобилизации, так и подготовки к особому режиму сбора ГСК.

По результатам нашего исследования, значимыми предикторами НМ ГСК являются особенности

ЗНО, отсутствие ответа на противоопухолевое лечение, отсутствие восстановления гемопоэза до начала мобилизации, предлеченность, наличие в предшествующем мобилизации протоколе терапии лучевого лечения, комбинации ЛТ и оперативного лечения, наличие в схеме ХТ карбоплатина и темозоломида, а также 3 миелотоксичных агентов одновременно, проведение эскалации дозы Г-КСФ в режиме мобилизации. Именно таким больным может потребоваться оптимизация режима мобилизации и сбора ГСК. Но нужно принимать во внимание, что даже пациенты с НМ должны проходить процедуру афереза, так как они имеют достаточный потенциал сбора субоптимального числа CD34⁺-клеток в трансплантате.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Giralt S., Costa L., Schriber J., Dipersio J., Maziarz R., McCarty J., Shaughnessy P., Snyder E., Bensinger W., Copelan E., Hosing C., Negrin R., Petersen F.B., Rondelli D., Soiffer R., Leather H., Pazzaglia A., Devine S. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: Consensus guidelines and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(3):295–308. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.10.013.
- Baldomero H., Gratwohl M., Gratwohl A. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:485–501. doi: 10.1038/bmt.2011.11.
- Wuchter P., Ran D., Bruckner T. Poor mobilization of hematopoietic stem cells- definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(4):490–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.11.012.
- Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии. *Иммунология.* 1997;5:7–14. [Yarilin A.A. The cytokine system and principles of its functioning in norm and pathology. *Immunologiya = Immunology.* 1997;5:7–14. (In Russ.)].
- Bishton M.J., Lush R.J., Byrne J.L., Russell N.H., Shaw B.E., Haynes A.P. Ifosfamide, etoposide and epirubicin is an effective combined salvage and peripheral blood stem cell mobilisation regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease. *Br J Haematol.* 2007;136(5):752–61. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06498.x.
- Haynes L.D., Coonen J., Post J., Brunner K., Bloom D., Hematti P., Kaufman D.B. Collection of hematopoietic CD34 stem cells in rhesus macaques using Spectra Optia. *J Clin Apher.* 2017;32(5):288–94. doi: 10.1002/jca.21505.
- Sugiyama T., Kohara H., Noda M., Nagasawa T. Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CXCL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell. *Immunity.* 2006;25(6):977–88. doi: 10.1016/j.immuni.2006.10.016.
- Di Persio J.F., Micallef I., Stiff P.J., Bolwell B.J., Maziarz R.T., Jacobsen E., Nademanee A., McCarty J., Bridger G., Calandra G.; 3101 Investigators. Phase III prospective randomized double-blind placebo controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4767–73. doi: 10.1200/JCO.2008.20.7209.
- Cheng M., Zhou J., Wu M., Boriboun C. CXCR4-mediated bone marrow progenitor cell maintenance and mobilization are modulated by c-kit activity. *Circ Res.* 2010;107(9):1083–93. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.220970.
- Моталкина М.С., Кулева С.А., Алексеев С.М., Зюзгин И.С., Филатова Л.В., Жабина А.С., Зверькова А.А., Ишматова И.В., Рязанкина А.А., Артемьева А.С., Семглазова Т.Ю. Пример успешной мобилизации стволовых кроветворных клеток периферической крови с помощью плериксафора и пэгфилграстима у пациентки с неходжкинской лимфомой. *Современная онкология.* 2015;17(2):54–6. [Motalkina M.S., Kuleva S.A., Alekseev S.M., Zyuzgin I.S., Filatova L.V., Zhabina A.S., Zverkova A.A., Ishmatova I.V., Ryazankina A.A., Artemyeva A.S., Semiglazova T.Yu. An example of successful mobilization of peripheral blood stem cells from with plerixafor and pegfilgrastim administration in a non-Hodgkin's lymphoma patient. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology.* 2015;17(2):54–6. (In Russ.)].
- Nervi B., Link D.S., DiPersio J.F. Cytokines and hematopoietic stem cell mobilization. *J Cell Biochem.* 2006;99(3):690–705. doi: 10.1002/jcb.21043.
- Ballen K.K., Shpall E.J., Avigan D., Yeap B.Y., Fisher D.C., McDermott K., Dey B.R., Attar E., McAfee S., Konopleva M., Antin J.H., Spitzer T.R. Phase I trial of parathyroid hormone to facilitate stem cell mobilization. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(7):838–43. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.03.007.
- Haas R., Mohle R., Fruhauf S., Goldschmidt H., Witt B., Flentje M., Wannenmacher M., Hunstein W. Patient characteristics associated with successful mobilizing and autografting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma. *Blood.* 1994;83(12):3787–94. PMID: 7515721.
- Weihuan W., Shuiliang Y., Jay M., Yiwei W. Notch2 blockade enhances hematopoietic stem cell mobilization and homing. *Haematologica.* 2017;102(10):1785–95. doi: 10.3324/haematol.2017.168674.
- Karanu F.N., Murdoch B., Gallacher L., Wu D.M., Koremoto M., Sakano S., Bhatia M. The notch ligand jagged-1 represents a novel growth factor of human hematopoietic stem cells. *J Exp Med.* 2000;192(9):1365–72. doi: 10.1084/jem.192.9.1365.

Статья поступила в редакцию: 01.12.2024. Принята в печать: 07.12.2024.

Article was received by the editorial staff: 01.12.2024. Accepted for publication: 07.12.2024.

Терапия рецидивов, ассоциированных с потерей HLA-гетерозиготности, у детей с острыми лейкозами

П.В. Кожокар, Л.А. Цветкова, А.В. Евдокимов, И.М. Бархатов, О.В. Паина, О.С. Епифановская, Ж.З. Рахманова, А.А. Осипова, Е.В. Бабенко, Н.Е. Иванова, Л.С. Зубаровская

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. Рентгена, 12

Контактные данные: Полина Валерьевна Кожокар kozhoar.polina@gmail.com

Введение. Прогноз для пациентов с рецидивом острых лейкозов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается крайне неблагоприятным. Несмотря на различные подходы к терапии долгосрочная общая выживаемость (ОВ) составляет не более 10 %. Одним из основных приобретенных механизмов иммунологической резистентности является потеря гетерозиготности по генам HLA (LoH), расположенных на 6-й хромосоме. Для пациентов, развивших HLA LoH-рецидив, рассматривается иммунотерапия (ИТ), основанная на независимых способах распознавания антигенов, такая как терапия блинатумомабом, CAR-T-терапия или повторная алло-ТГСК.

Цель работы — анализ эффективности вариантов ИТ у детей с HLA LoH-рецидивом на основе применения блинатумомаба, инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ) и повторной алло-ТГСК.

Материалы и методы. В анализ включены 26 пациентов, которые имели подтвержденный HLA LoH-рецидив с вовлечением костного мозга после алло-ТГСК. Острый миелоидный лейкоз наблюдался у 6 (23 %) больных, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — у 20 (77 %) (В-клеточный ОЛЛ — у 16, Т-клеточный ОЛЛ — у 4). Большинство пациентов были после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора — 24 (92 %), 2 (7,6 %) больных развили рецидив после алло-ТГСК от родственного полностью совместимого донора. Изолированный костномозговой рецидив был диагностирован у 20 пациентов, комбинированный рецидив — у 6 больных (с вовлечением центральной нервной системы — у 5, тестикулярный рецидив — у 1).

Результаты. В группе пациентов с ИТ биспецифическим активатором Т-клеток блинатумомаб получили 5 пациентов с ОЛЛ. Ответ на терапию в виде достижения клинко-гематологической ремиссии наблюдали у всех больных, у 4 из них был достигнут отрицательный статус минимальной остаточной болезни. Блинатумомаб в комбинации с ИДЛ получили 3 пациента. В последующем 2 ребенка развили костномозговой рецидив и умерли от прогрессирования заболевания; 1 больной умер от нейротоксических осложнений после повторной алло-ТГСК; 2 пациента живы и находятся в ремиссии заболевания после повторной алло-ТГСК с периодом наблюдения 10 и 4 мес.

Повторная алло-ТГСК была выполнена у 8 пациентов, у 7 — со сменой донора. При сравнительном анализе эффективности терапии HLA LoH-рецидива 2-летняя ОВ в группе повторной алло-ТГСК составила 71,4 %, в группе пациентов, которым не выполняли повторную алло-ТГСК со сменой донора, — 26,3 % ($p = 0,06$). При сравнении результатов ОВ пациентов с повторной алло-ТГСК ($n = 7$), ИДЛ ($n = 8$) и другой терапией рецидива ($n = 11$) было продемонстрировано преимущество повторной алло-ТГСК — ОВ составила 71,4 %, 25 % и 27,3 % соответственно ($p = 0,045$).

Заключение. Данный анализ эффективности различных подходов в терапии HLA LoH-рецидива демонстрирует существенное преимущество повторной алло-ТГСК в данной когорте. Исследование потери гетерозиготности HLA (LoH) при рецидиве после алло-ТГСК в рутинной практике поможет в будущем дифференцировать подходы к терапии рецидива, а также ускорить временные сроки выполнения повторной алло-ТГСК.

Ключевые слова: дети, острые лейкозы, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, потеря HLA-гетерозиготности

Для цитирования: Кожокар П.В., Цветкова Л.А., Евдокимов А.В., Бархатов И.М., Паина О.В., Епифановская О.С., Рахманова Ж.З., Осипова А.А., Бабенко Е.В., Иванова Н.Е., Зубаровская Л.С. Терапия рецидивов, ассоциированных с потерей HLA-гетерозиготности, у детей с острыми лейкозами. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(4):35–43.

Информация об авторах

П.В. Кожокар: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для детей № 1 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: kozhoar.polina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5721-0207>

Л.А. Цветкова: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для детей № 1 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: tsvetluibov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4952-0704>

А.В. Евдокимов: врач клинко-лабораторной диагностики НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: leshechka10.09.84@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3809-421X>

И.М. Бархатов: к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической онкологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: i.barkhatov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8000-3652>

О.В. Паина: к.м.н., врач-гематолог, заведующая отделением трансплантации костного мозга для детей № 1 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: paina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7263-4326>

О.С. Епифановская: биолог лаборатории трансплантационной иммунологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: epif-olga@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8168-6811>

Ж.З. Рахманова: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для детей № 1 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: rakhmanovazhemal@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3386-0942>

А.А. Осипова: врач-гематолог, заведующая поликлиническим отделением для детей с койками дневного стационара клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: dr.osipova_aa@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7629-4293>
Е.В. Бабенко: руководитель отделения криоконсервации с лабораторией контроля качества НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: ele2133@yandex.ru
Н.Е. Иванова: заведующая лабораторией тканевого типирования НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: nivanova_78@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0006-5455-860X>
Л.С. Зубаровская: д.м.н., заместитель директора по трансплантации, руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>, SPIN-код: 1853-2906

Вклад авторов

П.В. Кожокар, Л.А. Цветкова, О.В. Паина, Ж.З. Рахманова, А.А. Осипова: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи
А.В. Евдокимов, И.М. Бархатов, О.С. Епифановская, Е.В. Бабенко, Н.Е. Иванова: выполнение лабораторного анализа
Л.С. Зубаровская: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Results of therapy for relapse associated with the loss HLA of heterozygosity in children with acute leukemia

P.V. Kozhokar, L.A. Tsvetkova, A.V. Evdokimov, I.M. Barkhatov, O.V. Paina, O.S. Epifanovskaya, Zh.Z. Rakhmanova, A.A. Osipova, E.V. Babenko, N.E. Ivanova, L.S. Zubarovskaya

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

Introduction. The prognosis for patients with relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) remains extremely unfavorable, with long-term overall survival (OS) rates less than 10 %. One of the major acquired mechanisms of immunological resistance is loss heterozygosity of HLA (LoH) genes located on chromosome 6. For patients who have developed HLA LoH relapse, immunotherapy based on independent antigen recognition pathways such as blinatumomab therapy, CAR-T therapy or second allo-HSCT is being considered.

The aim of the study – to analyze the efficacy of immunotherapy options in children with HLA LoH relapse based on donor lymphocyte infusions (DLI), blinatumomab and second allo-HSCT.

Materials and methods. We have analyzed 26 patients with HLA LoH confirmed relapse with bone marrow involvement after allo-HSCT. Acute myeloid leukemia was detected in 6 (23 %) patients, acute lymphoblastic leukemia (ALL) in 20 (77 %) patients (B-ALL in 16 patients, T-ALL in 4 patients). Most patients were observed after allo-HSCT from a haploidentical donor, in 24 (92 %) patients and 2 (7.6 %) patients developed relapse after allo-HSCT from a full matched related donor. Isolated medullary relapse was diagnosed in 20 patients; combined relapse was noted in 6 patients (with CNS involvement in 5 patients, testicular relapse in 1 patient).

Results. In the bispecific T-cell activator immunotherapy group, 5 patients with ALL received blinatumomab. Blinatumomab in combination with DLI was given to 3 patients. A response to therapy by the clinical and hematological remission was observed in all patients. MRD negative status was achieved in 4 patients. Subsequently, 2 patients developed medullary relapse and died of the disease progression; 1 patient died of neurotoxic complications after second allo-HSCT; 2 patients are alive in remission after the second allo-HSCT, with follow-up of 10 and 4 months. Second allo-HSCT was performed in 8 patients, with donor change in 7 patients. In the comparable analysis of the efficacy of HLA LoH relapse therapy, the 2-year OS in the second allo-HSCT group was 71.4 %, compared to 26.3 % in patients who did not undergo second allo-HSCT with donor change ($p = 0.06$). Comparing the OS results of patients with second allo-HSCT ($n = 7$), DLI ($n = 8$) and other therapy ($n = 11$), the favorable effect was seen by the second allo-HSCT group, where the OS was 71.4 %, 25 % and 27.3 % respectively ($p = 0.045$).

Conclusion. The presented analysis of the efficacy of different therapeutic options for HLA LoH relapse shows a significant benefit of the second allo-HSCT in this cohort. The investigation of loss of HLA (LoH) heterozygosity in relapse after allo-HSCT in routine practice may differentiate approaches to relapse therapy and decrease the time frame for the second allo-HSCT.

Key words: children, acute leukemia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, loss of HLA heterozygosity

For citation: Kozhokar P.V., Tsvetkova L.A., Evdokimov A.V., Barkhatov I.M., Paina O.V., Epifanovskaya O.S., Rakhmanova Zh.Z., Osipova A.A., Babenko E.V., Ivanova N.E., Zubarovskaya L.S. Results of therapy for relapse associated with the loss HLA of heterozygosity in children with acute leukemia. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(4):35–43.

Information about the authors

P.V. Kozhokar: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation for Children No. 1 Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: kozhokar.polina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5721-0207>

L.A. Tsvetkova: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation for Children No. 1 Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: tsvetluibov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4952-0704>

A.V. Evdokimov: Doctor of Clinical and Laboratory Diagnostics Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: leshechka10.09.84@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3809-421X>

I.M. Barkhatov: Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher Department of Clinical Oncology of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: i.barkhatov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8000-3652>

O.V. Paina: Cand. of Sci. (Med.), Head of Department of Bone Marrow Transplantation for Children No. 1 of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: paina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7263-4326>

O.S. Epifanovskaya: Biologist of the Laboratory of Transplantation Immunology Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: epif-olga@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8168-6811>

Zh.Z. Rakhmanova: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation for Children No. 1 Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: rakhmanovazhemal@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3386-0942>

A.A. Osipova: Head of the Outpatient Department for Children Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.osipova_aa@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7629-4293>

E.V. Babenko: Head of the Cryopreservation Department with Quality Control Laboratory Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: ele2133@yandex.ru

N.E. Ivanova: Head of the Laboratory of HLA-Typing Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: nivanova_78@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0006-5455-860X>

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

Authors' contributions

P.V. Kozhokar, L.A. Tsvetkova, O.V. Paina, Zh.Z. Rakhmanova, A.A. Osipova: article design development, data collection, scientific material analysis, analysis of the obtained data, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article

A.V. Evdokimov, I.M. Barkhatov, O.S. Epifanovskaya, E.V. Babenko, N.E. Ivanova: performing laboratory analysis

L.S. Zubarovskaya: article design development, scientific editing of the article

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

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-15-00491

(<https://rscf.ru/project/22-15-00491/>). / **Funding.** The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-15-00491

(<https://rscf.ru/project/22-15-00491/>).

Введение

Потеря гетерозиготности по человеческим лейкоцитарным антигенам (Human Leukocyte Antigens, HLA) (loss of heterozygosity, LoH), расположенных на 6-й хромосоме, является одним из механизмов приобретенной иммунологической резистентности, развивающейся после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Лейкемический клон, характеризующийся потерей пациент-специфичного гаплотипа, приобретает устойчивость к действию реакции «трансплантат против лейкоза», что приводит к повышению риска рецидива заболевания в посттрансплантационный период [1].

Пациенты с LoH HLA имеют неблагоприятный прогноз и низкие показатели выживаемости, что обусловлено резистентным течением рецидива. У детей при острых лейкозах частота LoH HLA схожа с таковой у взрослых пациентов и составляет около 30 % всех случаев рецидивов [2]. Данный механизм наиболее часто развивается при наличии несовместимости по генам HLA в паре донор–реципиент, что характерно для гаплоидентичной алло-ТГСК, а также неродственной алло-ТГСК [3–7]. Тем не менее описаны случаи LoH HLA после алло-ТГСК от полностью совместимого донора [7, 8].

Теряя основные мишени для действия Т-лимфоцитов донора, HLA LoH-рецидивы становятся невосприимчивы к инфузиями лимфоцитами донора (ИДЛ) [4]. Пациентам с HLA LoH-рецидивами рекомендуется рассматривать альтернативные стратегии лечения, включая повторную алло-ТГСК со сменой донора [9–11] или иммунотерапию (ИТ), основанную на HLA-независимых способах распознавания лейкоз-ассоциированных антигенов, например, Т-клетки, модифицированные химерным антигенным рецептором (CAR-T) или терапию биспецифическим активатором Т-клеток блинатумомабом [1, 5, 12].

Для пациентов, развивших рецидив после алло-ТГСК, у которых отсутствует длительный ответ на противорецидивную терапию (химиотерапию (ХТ), ИТ), клинический прогноз остается крайне неблагоприятным [13], а общая выживаемость (ОВ) в этом случае составляет менее 10 % [14]. Повторная алло-ТГСК в этой группе пациентов может быть достаточно эффективна [10, 11, 15] при достижении ответа по основному заболеванию перед началом режима кондиционирования [15, 16], также должны учитываться индекс Карновского (> 80 %), отсутствие активных очагов инфекции и признаков серьезной органной токсичности [17]. По данным различных исследований, ОВ при выполнении повторной алло-ТГСК может варьировать от 48 до 20 % [11, 15, 16].

Как было показано в более ранних исследованиях, большинство повторных алло-ТГСК исторически выполняли без смены донора, преимущественно от полностью HLA-совместимых сиблингов, в качестве подготовки к алло-ТГСК использовали миелоаблативный режим кондиционирования (МАК), а также высокоинтенсивную ХТ для достижения повторных ремиссий, при этом результаты были неудовлетворительными [9, 18, 19]. После 2000 г. неоднократно проводились попытки улучшить показатели ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) путем смены донора, надеясь с альтернативным донором (неродственным или гаплоидентичным) из-за HLA-несовместимости усилить аллореактивность и эффект «трансплантат против лейкоза» [20].

Количество предшественников донорских Т-клеток, направленных против минорных антигенов гистосовместимости, стимулирующих эффект «трансплантат против лейкоза», регистрируется несколько меньше в трансплантате от совместимого донора, чем частота Т-клеток предшественников при большой HLA-несовместимости [20]. Однако до сих пор в однофакторном и многофакторном анализах ретроспективных исследований не удалось показать

достоверно статистическое преимущество смены донора при выполнении повторной алло-ТГСК [11, 15, 16]. При этом, основываясь на вышеизложенных данных аллореактивности при HLA-несовместимости и появлении все более новых результатов исследований потери гетерозиготности HLA при рецидиве, есть основания полагать, что выбор повторной алло-ТГСК со сменой донора может улучшить результаты ОВ и БРВ [5].

Несмотря на возрастающее количество публикаций, клинические данные о результатах терапии HLA LoH-рецидива у детей с острыми лейкозами по-прежнему отсутствуют.

Цель работы — анализ эффективности терапии HLA LoH-рецидива острого лейкоза у детей после алло-ТГСК.

Материалы и методы

В анализ включены 26 пациентов (18 мальчиков, 8 девочек) с медианой возраста 9 лет (диапазон — 1,5 года — 18 лет), которые имели подтвержденный морфологический HLA LoH-рецидив с вовлечением костного мозга (КМ). Из них 22 (85 %) ребенка наблюдались с рецидивом после первой алло-ТГСК, 4 (15 %) — после повторной трансплантации. Диагноз острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) имели 6 (23 %) пациентов, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — 20 (77 %) пациентов (В-клеточный ОЛЛ (В-ОЛЛ) — у 16, Т-клеточный ОЛЛ (Т-ОЛЛ) — у 4 больных).

На момент выполнения первой алло-ТГСК 3 (12 %) пациента имели I ремиссию заболевания (2 — минимальная остаточная болезнь (МОБ+), 10 (38 %) — II ремиссию заболевания (3 — МОБ+), у 13 (50 %) детей ремиссия заболевания отсутствовала.

Алло-ТГСК от гаплоидентичного донора была выполнена 24 (92 %) пациентам, 2 (7,6 %) больных развили рецидив после трансплантации от родственного полностью совместимого донора.

При первой алло-ТГСК МАК был проведен 16 (62 %) пациентам. Из них на основе бусульфана 10–16 мг/кг — 12 больным, с применением тотального облучения тела (ТОТ) 12 Гр и циклофосфида 60 мг/кг — 1 пациенту. Миелоаблативный режим со сниженной токсичностью на основе треосульфана 36–42 г/м² проведен 5 (19 %) больным. Режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз получили 8 (31 %) пациентов: на основе мелфалана 140 мг/м² — 7 пациентов, бусульфана 8 мг/кг — 1.

Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» с применением посттрансплантационного циклофосфида 100 мг/кг была использована у 25 (96 %) пациентов, 1 больной получил профилактику на основе моноклональных антител с применением технологии TCRaP/CD19⁺-деплеции.

Развитие острой РТПХ II–III степени в раннем посттрансплантационном периоде отмечали у 9 (35 %) пациентов, хронической РТПХ — у 7 (27 %) (у 5 больных средней степени с поражением кожи, у 2 — тяжелой степени с поражением легких).

Профилактика рецидива с использованием ИДЛ была проведена 11 (42 %) пациентам — 4 с ОМЛ, 2 с Т-ОЛЛ, 5 с В-ОЛЛ. Медиана времени начала первого введения ИДЛ — Д+138 (94–401). Медиана начальной дозы составила $5,5 \times 10^6$ (1×10^5 — 1×10^6) CD3⁺/кг, медиана суммарной дозы — 8×10^6 (1×10^5 — $1,6 \times 10^7$) CD3⁺/кг. Медиана количества введений ИДЛ — 2 (1–6).

Медиана времени развития рецидива после первой алло-ТГСК составила 9,2 (2,4–19) мес. Изолированный костномозговой рецидив диагностирован у 20 пациентов, комбинированный рецидив — у 6 (с вовлечением центральной нервной системы (ЦНС) — у 5, тестикулярный рецидив — у 1).

Выявление LoH проводили путем анализа 12 высокополиморфных микросателлитных маркеров (STR) D6S265, D6S473, D6S277, D6S105, D6S273, D6S291, D6S2674, D6S2675, D6S2664, D6S2876, D6S2661 и D6S2444, расположенных на коротком плече 6-й хромосомы.

У 15 пациентов была обнаружена LoH HLA I класса, у 11 — LoH HLA I и II классов. Для 6 больных также были подобраны соответствующие HLA-KMR маркеры и LoH HLA была подтверждена с помощью количественной полимеразной цепной реакции.

Задачей работы стал анализ эффективности вариантов ИТ у детей с HLA LoH-рецидивом на основе ИДЛ, блинатумомаба и повторной алло-ТГСК.

Статистический анализ выполнен с использованием программы SPSS Statistics, версия 20. ОВ, бессобытийная выживаемость (БСВ), кумулятивная частота рецидива, а также ранняя трансплантационная летальность были рассчитаны с использованием метода Каплана–Майера. При расчете БСВ за событие приняты рецидив заболевания и летальность, не связанная с рецидивом.

Результаты

Эффективность иммунотерапии блинатумомабом у пациентов с HLA LoH-рецидивом

Всего 5 пациентов с В-ОЛЛ, имевших HLA LoH-рецидив со 100 % экспрессией CD19 на бластной популяции, получили ИТ биспецифическим активатором Т-клеток блинатумомабом. У 4 из них наблюдали комбинированный рецидив с вовлечением ЦНС, у 1 больного — изолированный костномозговой рецидив. У 3 пациентов рецидив был установлен на уровне иммунофенотипирования (1,2–1,7 % от ядро-содержащих клеток, менее 5 % лимфоцитов по данным миелограммы), у 2 — на морфологическом уровне (> 5 % лимфоцитов по данным миелограммы). В качестве терапии I рецидива после алло-ТГСК блинатумомаб был применен у 4 больных, в качестве терапии II рецидива — у 2. Циторедуктивная флударабин-содержащая полихимиотерапия (ПХТ) была проведена 2 пациентам перед началом ИТ. Медиана количества лимфоцитов на момент начала терапии блинатумомабом составила 10 (1,2–81) %. Медиана уровня донорского химеризма представляла 92 (74–97) %.

Медиана времени начала терапии блинатумомабом составила 20,5 (2,7–35,5) мес после алло-ТГСК. Блинатумомаб вводили в стандартных дозах (5–15 мкг/м²/сут) в течение 28-дневного цикла. Один курс терапии блинатумомабом получили 4 пациента, 2 курса – 1 больной. Блинатумомаб в комбинации с ИДЛ – 3 пациента. Первое введение ИДЛ в контексте комбинированной ИТ было выполнено на Д+32, Д+33, Д+60 от начала введения блинатумомаба. Суммарно 2 пациентам было выполнено 2 введения ИДЛ, 1 больному – 1 введение ИДЛ, начиная с дозы 1×10^5 , 1×10^6 , 1×10^7 CD3⁺/кг у каждого пациента. Суммарные дозы ИДЛ составили $1,7 \times 10^6$, 2×10^6 , 1×10^7 CD3⁺/кг у каждого больного соответственно.

Ответ на терапию в виде достижения клинко-гематологической ремиссии (КГР) наблюдали у всех пациентов. У 4 из них был достигнут отрицательный статус МОБ. Костномозговой рецидив в последующем развился у 3 пациентов, изолированный экстрамедуллярный рецидив – у 1. Длительность костномозговой ремиссии до следующего рецидива составила 3, 8, 16 мес. Одному из больных была выполнена повторная алло-ТГСК через 5 мес после терапии блинатумомабом, он умер от нейротоксических осложнений при ее проведении. Двое больных, которым не была проведена повторная алло-ТГСК, умерли от прогрессии заболевания через 13 и 57 мес после терапии блинатумомабом.

Повторная алло-ТГСК после терапии блинатумомабом была выполнена 2 пациентам с сохраняющейся костномозговой ремиссией заболевания через 2 и 8 мес после достижения ответа на ИТ. На момент последне-

го контакта время наблюдения за данными больными составляет 10 и 4 мес соответственно. Оба пациента живы и находятся в ремиссии заболевания (табл. 1).

Эффективность повторной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с HLA LoH-рецидивом

Всего повторная алло-ТГСК была выполнена 8 (31 %) пациентам после HLA LoH-рецидива – 6 с ОЛЛ и 2 с ОМЛ. Медиана возраста на момент повторной алло-ТГСК составила 10 (5–15) лет.

Медиана времени выполнения повторной алло-ТГСК от момента рецидива составила 14 (2,6–35) мес. Терапия рецидива перед повторной алло-ТГСК проводилась всем пациентам и представлена в табл. 2. У 5 больных был достигнут ответ на терапию – ремиссия заболевания, у 1 пациента был отмечен частичный ответ в виде редукции бластных клеток в КМ менее 10 %, 2 детям алло-ТГСК выполнялась в активной фазе заболевания.

МАК был проведен 4 (50 %) пациентам, из них бусульфан-содержащий пролонгированный режим (GIAC) получили 2 больных, режим сниженной токсичности на основе треоосульфана 36 г/м² – 1 пациент, ТОТ (12 Гр) – 1 ребенок. Немиелоаблативный режим кондиционирования на основе мелфалана 140 мг/м² проведен у 3 пациентов, на основе треоосульфана 30 г/м² – у 1. Все больные получили режим профилактики РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфида.

У 7 (87,5 %) пациентов при проведении повторной алло-ТГСК выполняли смену на другого гапло-

Таблица 1. Характеристика пациентов с HLA LoH-рецидивом, получивших терапию блинатумомабом

Table 1. Characteristics of patients with HLA LoH relapse who received blinatumomab therapy

№ пациента Patient No.	Возраст Age	Время рецидива после алло-ТГСК, мес Time of relapse after allo-HSCT, months	Циторедуктивная ПХТ Cytorductive chemotherapy	Комбинация с ИДЛ Combination with IDL	Лучший ответ на терапию блинатумомабом Best response to blinatumomab therapy	Рецидив Relapse	Длительность костномозговой ремиссии, мес Duration of bone marrow remission, months	Повторная алло-ТГСК Repeated allo-HSCT	Статус Status
1	13 лет 13 years	1	F1	Да Yes	КГР, МОБ— Clinical and hematological remission, MRD—	Да, КМ Yes, BM	16	Нет No	Умер, прогрессия Died, progression
2	9 мес 9 month	2	Нет No	Да Yes	КГР, МОБ— Clinical and hematological remission, MRD—	Да, КМ Yes, BM	8	Нет No	Умер, прогрессия Died, progression
3	11 лет 11 years	3	Нет No	Да Yes	КГР, МОБ— Clinical and hematological remission, MRD—	Да, КМ Yes, BM	3	Да Yes	Умер, безрецидивная летальность Died, non-relapse mortality
4	4 года 4 years	4	FLAG, II IDA	Нет No	КГР, МОБ— Clinical and hematological remission, MRD—	Нет No	10	Да Yes	Жив Alive
5	8 лет 8 years	5	Нет No	Нет No	КГР, МОБ+ Clinical and hematological remission, MRD—	Да, экстрамедуллярный (ЭМ) Yes, extramedullary	4	Да Yes	Жив Alive

Таблица 2. Характеристика пациентов с HLA LoH-рецидивом, получивших повторную алло-ТГСК

Table 2. Characteristics of patients with HLA LoH relapse who received repeat allo-HSCT

№ па- циента <i>Patient No.</i>	Диагноз <i>Diagnosis</i>	Возраст, годы <i>Age, years</i>	Длитель- ность ремис- сии, ТГСК1, мес <i>Duration of remission, HSCT1, months</i>	Вариант рецидива <i>Relapse option</i>	Терапия реци- дива <i>Relapse therapy</i>	Статус пе- ред ТГСК2 <i>Status before HSCT2</i>	Донор ТГСК1/ ТГСК2 <i>Donor HSCT1/ HSCT2</i>	Режим кондицио- нирования ТГСК2 <i>Conditioning regimen of HSCT2</i>	Режим про- филактики <i>Prophylactic regimen</i>	Исход и причина летально- сти <i>Outcome and cause of mortality</i>
1	ОЛЛ <i>ALL</i>	12	9,9	КМ <i>BM</i>	Высокодоз- ная ХТ <i>High-dose chemotherapy</i>	Прогрессия <i>Progression</i>	Гапло, отец/ гапло, отец <i>Haplo, father/ haplo, father</i>	GIAC	Cy/Tx/Sir	Умер/про- грессия <i>Died/ progression</i>
2	ОЛЛ <i>ALL</i>	7	7,1	КМ, ЭМ <i>BM, extrame- dullary</i>	ХТ <i>Chemotherapy</i>	Частичный ответ <i>Partial response</i>	Гапло, отец/ гапло, брат <i>Haplo, father/ haplo, brother</i>	GIAC	Cy/Tx/ MMF	Жив <i>Alive</i>
3	ОЛЛ <i>ALL</i>	15	24	КМ, ЦНС <i>BM, CNS</i>	Цитарабин + идарубицин Венетоклакс <i>Cytarabine + idarubicin Venetoclax</i>	Прогрессия <i>Progression</i>	Гапло, отец/ гапло, мама <i>Haplo, father/ haplo, mother</i>	Treo30/Flu	Cy/Be/Sir MMF	Умер/ ТГСК <i>Died/HSCT</i>
4	ОЛЛ <i>ALL</i>	11,8	16,2	КМ <i>BM</i>	Высокодоз- ная ХТ Блинатумо- маб <i>High-dose chemotherapy Blinatumomab</i>	Ремиссия <i>Remission</i>	Гапло, отец/ гапло, мама <i>Haplo, father/ haplo, mother</i>	Treo36 Flu	Cy/Sir	Умер/ ТГСК <i>Died/HSCT</i>
5	ОЛЛ <i>ALL</i>	9	6,7	КМ, ЦНС <i>BM, CNS</i>	Инотузумаб озогамицин <i>Inotuzumab ozogamicin</i>	Ремиссия <i>Remission</i>	Гапло, отец/ гапло, мама <i>Haplo, father/ haplo, mother</i>	Flu/Mel	Cy/Rux/ Ever	Жив <i>Alive</i>
6	ОЛЛ <i>ALL</i>	5	11,0	КМ <i>BM</i>	Высокодоз- ная ХТ Блинатумо- маб <i>High-dose chemotherapy Blinatumomab</i>	Ремиссия <i>Remission</i>	Гапло, мама/ гапло, сестра <i>Haplo, mother/ haplo, sister</i>	TOT (12 Гр) TBI (12 Gy)	Cy/Tx/Sir	Жив <i>Alive</i>
7	ОЛЛ <i>ALL</i>	15,4	13,3	КМ <i>BM</i>	Инотузумаб озогамицин <i>Inotuzumab ozogamicin</i>	Ремиссия <i>Remission</i>	Сиблинг/ гапло, отец <i>Sibling/haplo, father</i>	Flu/Mel	Cy/Rux/Sir	Жив <i>Alive</i>
8	ОЛЛ <i>ALL</i>	8,9	5,6	КМ, ЦНС <i>BM, CNS</i>	Блинатумо- маб <i>Blinatumomab</i>	Ремиссия <i>Remission</i>	Гапло, отец/ гапло, мама <i>Haplo, father/ haplo, mother</i>	Flu/Mel, Thio	Cy/Rux/Sir	Жив <i>Alive</i>

идентичного донора, у 1 (12,5 %) больного она была выполнена от того же гаплоидентичного донора.

У 6 (75 %) пациентов было достигнуто приживле-
ние трансплантата, 2 (25 %) больных умерли до при-
живления трансплантата на фоне быстро прогресси-
рующего синдрома выброса цитокинов IV степени.

Развитие острой РТПХ II–III степени в ран-
нем посттрансплантационном периоде наблюдали
у 4 (50 %) пациентов, течение хронической РТПХ лег-
кой степени тяжести отмечено у 1 (12,5 %) больного,
средней степени тяжести – у 1 (12,5 %).

Медиана наблюдения за 6 выжившими пациен-
тами после повторной алло-ТГСК составила 10,8
(3,4–105) мес.

В последующем у 1 из 6 больных развился рези-
стентный костномозговой рецидив через 16 мес после
выполнения повторной алло-ТГСК без смены доно-
ра, что стало причиной летального исхода.

Двухлетняя ОВ и БСВ составили 62,5 % (95 % дове-
рительный интервал (ДИ) 37,5–75).

Двухлетняя кумулятивная частота риска развития реци-
дива составила 12,5 % (95 % ДИ 0,5–44,5), частота транс-
плантационной летальности – 25 % (95 % ДИ 3–57,9).

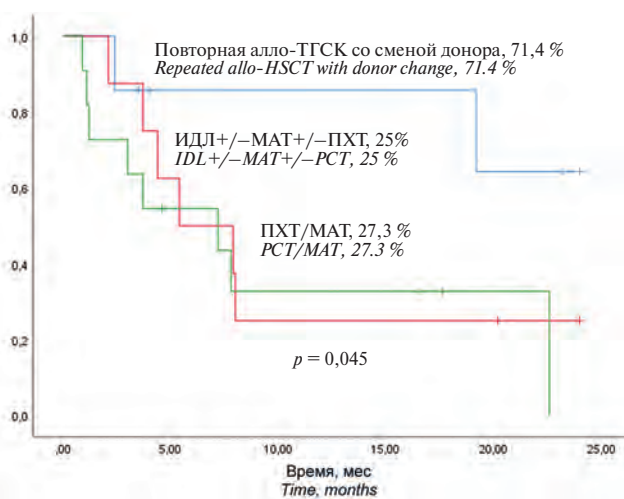
Двухлетняя ОВ в зависимости от времени момента
развития рецидива и выполнения повторной алло-
ТГСК по медиане – менее и более 12 мес – составила
75 % и 50 % соответственно ($p = 0,5$).

**Сравнительный анализ эффективности повторной
аллогенной трансплантации гемопоэтических стволо-
вых клеток и альтернативных вариантов противореци-
дивной терапии**

Проведен сравнительный анализ 2-летней ОВ
пациентов, получивших повторную алло-ТГСК со
сменой донора ($n = 7$) и не получивших таковой
($n = 19$), включая 1 больного, прошедшего повторную
алло-ТГСК без смены донора.

Среди пациентов, не получивших повторную алло-ТГСК, противорецидивная высокодозная ПХТ проведена 13 больным, терапия моноклональными антителами (МАТ) – 9 (терапия блинатумомабом – 2 пациентам с В-ОЛЛ, даратумомабом – 2 больным Т-ОЛЛ, инотузумабом озогамицином – 4 пациентам с В-ОЛЛ, гемтузумабом озогамицином – 2 детям с ОМЛ), иммуноадоптивная терапия ИДЛ в комбинации с другими агентами была выполнена 8 больным, 1 пациент получил CAR-T-клеточную терапию.

Во всей группе показано преимущество выполнения повторной алло-ТГСК со сменой донора для пациентов с HLA LoH-рецидивом. Двухлетняя ОВ составила 71,4 % в сравнении с больными, которым не выполняли повторную алло-ТГСК со сменой донора, – 26,3 % ($p = 0,06$). Также при сравнении результатов ОВ пациентов с повторной алло-ТГСК ($n = 7$), ИДЛ ($n = 8$) и другой терапией рецидива ($n = 11$) в данной когорте было продемонстрировано преимущество повторной алло-ТГСК, ОВ составила 71,4 %, 25 % и 27,3 % соответственно ($p = 0,045$) (рисунок).



Двухлетняя ОВ пациентов, получивших повторную алло-ТГСК, ИДЛ и другую противорецидивную терапию

Two-year OS of patients who received repeat allo-HSCT, IDL and other anti-relapse therapy

Обсуждение

Пациенты с рецидивом острого лейкоза после алло-ТГСК имеют низкие показатели выживаемости и ограниченные возможности для терапии, учитывая развивающуюся химио- и иммунорезистентность. Существующие варианты включают ХТ, VFN, клеточную ИТ. «Терапия спасения», направленная на усиление реакции «трансплантат против лейкоза», с применением ИДЛ может быть проведена у части пациентов [21–23]. Тем не менее данный вариант ИТ представляется неэффективным при наличии потери пациент-специфичного гаплотипа HLA на бластной популяции. В работе Р. Muñiz et al. 3 пациента получали лечение ИДЛ после рецидива с потерей гетерозиготности HLA и имели первоначальный ответ, но впоследствии отмечалось прогрессирование заболе-

вания. Более того, у всех больных развилась тяжелая РТПХ после введения ИДЛ, что потребовало нескольких линий лечения, включая стероиды и фотоферез у 2 пациентов. Двум больным, у которых проспективно был диагностирован HLA LoH-рецидив, применяли альтернативные методы лечения, не основанные на усилении эффекта «трансплантат против лейкоза». Один пациент получил брентуксимаб, повторную гапло-ТГСК от другого донора и ниволумаб и остается жив в ремиссии заболевания. Другой пациент получал даратумумаб, меркаптопурин + метотрексат и венетоклакс, но умер от прогрессирования заболевания [24].

В ранее опубликованной работе мы продемонстрировали излечивающую функцию повторной алло-ТГСК у детей с HLA LoH-рецидивом ювенильного миеломоноцитарного лейкоза. Мы наблюдали достижение стойкой ремиссии и восстановление генетической гетерозиготности HLA у пациента, прошедшего повторную алло-ТГСК со сменой донора. В то же время ИТ ИДЛ индуцировала РТПХ без противолейкемического эффекта [25].

Однако на сегодняшний день отсутствуют данные о терапии больших когорт пациентов с HLA LoH-рецидивом.

В исследование Н. Wu et al. были включены 4 больных, получивших терапию блинатумомабом в качестве терапии HLA LoH-рецидива после гапло-ТГСК. Эти пациенты достигли полной ремиссии/полной ремиссии с частичным гематологическим восстановлением (CR/CRh), у 3 больных был достигнут МОБ-негативный статус в течение первого цикла лечения [12].

В нашей работе 5 пациентов с ОЛЛ получили ИТ блинатумомабом, все они достигли полной ремиссии, 4 из них – МОБ-негативного статуса. Трое больных в дальнейшем прошли повторную алло-ТГСК, 2 из них сохраняют ремиссию на момент последнего контакта (1 ребенок умер из-за трансплантат-ассоциированной летальности). Пациенты, которым не была выполнена повторная алло-ТГСК, развили рецидив заболевания через 8 и 16 мес, что привело к их смерти. Таким образом, блинатумомаб может рассматриваться в качестве bridge-терапии у пациентов перед повторной алло-ТГСК. Однако, учитывая высокие риски прогрессии заболевания, решение о выполнении повторной алло-ТГСК стоит принимать в кратчайшие сроки после достижения ответа на терапию.

Повторная алло-ТГСК, как уже было показано в немногочисленных исследованиях, играет ключевую роль в долгосрочной терапии рецидива, возникшего после первой алло-ТГСК. Повторная алло-ТГСК является «терапией спасения» для пациентов с рецидивом после алло-ТГСК и может быть осуществима только у 15–25 % больных [26, 27]. Одним из наиболее важных и влиятельных факторов для пациента является возможность достижения ремиссии перед повторной алло-ТГСК [15, 16, 26]. В одном из наиболее крупных мультицентровых ретроспектив-

ных исследований группы ЕВМТ выполнен анализ 214 пациентов с ОЛЛ и 159 с ОМЛ, которые получили повторную алло-ТГСК в период 2004–2013 гг. Двухлетняя ОВ у пациентов с ОЛЛ составила 43 % (95 % ДИ 37–51), 5-летняя – 33 % (95 % ДИ 27–41). Двухлетняя ОВ у пациентов с ОМЛ составила 32 % (95 % ДИ 17–32), 5-летняя – 24 % (95 % ДИ 25–40). В многофакторном анализе статус ремиссии перед алло-ТГСК стал наиболее сильным прогностическим фактором при оценке ОВ (отношение рисков – 2,77; 95 % ДИ 1,62–4,64; $p < 0,001$) для пациентов вне ремиссии заболевания в сравнении с пациентами в ремиссии перед повторной алло-ТГСК [28].

В нашем исследовании показаны результаты повторной алло-ТГСК у 8 детей с HLA LoH-рецидивом, где были продемонстрированы обнадеживающие результаты для данной группы больных. У большинства пациентов ($n = 6$; 75 %) были достигнуты полный или частичный ответы на предшествующую терапию перед повторной алло-ТГСК, в активной стадии заболевания находились 25 % больных ($n = 2$). У 87,5 % пациентов ($n = 7$) была выполнена смена донора на гаплоидентичного, у 12,5 % ($n = 1$) повторная алло-ТГСК выполнена от прежнего гаплоидентичного донора. В сравнительном анализе эффективности повторной алло-ТГСК с другой противорецидивной терапией при долгосрочном наблюдении было показано преимущество повтор-

ной алло-ТГСК в сравнении с ИДЛ и другой противорецидивной терапией ($p = 0,06$). В группе повторной алло-ТГСК основной причиной летальности стали трансплантат-ассоциированные осложнения, развившиеся в раннем посттрансплантационном периоде, а рецидив, повлекший смерть пациента, возник в более поздние сроки у ребенка, прошедшего повторную алло-ТГСК без смены донора.

Заключение

Таким образом, по результатам нашего исследования, складывается впечатление о существенном превосходстве повторной алло-ТГСК в терапии HLA LoH-рецидива у пациентов с острыми лейкозами. Исследование LoH при рецидиве после алло-ТГСК может значительно улучшить эффективность выбора дальнейшей терапии и в случае наличия у пациента HLA LoH – сократить сроки до выполнения повторной алло-ТГСК и тем самым повысить показатели выживаемости. Подчеркивая дифференцированный подход к терапии рецидива, можем в значительной степени надеяться на улучшение результатов противорецидивной и иммуноадаптивной терапии у пациентов данной неблагоприятной группы. Необходимы дальнейшие проспективные клинические исследования в этой области, а также внедрение исследования LoH в рутинную практику при диагностике рецидива после алло-ТГСК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Horowitz M., Schreiber H., Elder A., Heidenreich O., Vormoor J., Toffalori C., Vago L., Kröger N. Epidemiology and biology of relapse after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(11):1379–89. doi: 10.1038/s41409-018-0171-z.
- Цветкова Л.А., Евдокимов А.В., Бархатов И.М., Паина О.В., Епифановская О.С., Бабенко Е.В., Иванова Н.Е., Рахманова Ж.З., Кожокар П.В., Фролова А.С., Осипова А.А., Рябенко С.В., Козлов Д.В., Гиндина Т.Л., Семенова Е.В., Кулагин А.Д., Зубаровская Л.С. Прогностическое значение потери гетерозиготности HLA после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при развитии рецидива острого лейкоза у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023;22(2):44–53. doi: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-44-53. [Tsvetkova L.A., Evdokimov A.V., Barkhatov I.M., Paina O.V., Epifanovskaya O.S., Babenko E.V., Ivanova N.E., Rakhmanova Zh.Z., Kozhokar P.V., Frolova A.S., Osipova A.A., Ryabenko S.V., Kozlov D.V., Gindina T.L., Semenova E.V., Kulagin A.D., Zubarovskaya L.S. The prognostic value of HLA loss of heterozygosity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with relapsed acute leukemia. *Voprosy gematologii i onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2023;22(2):44–53. (In Russ.).]
- Wang A., Li W., Zhao F., Zheng Zh., Yang T., Wang S., Yan J., Lan J., Fan S., Zhao M., Shen J., Li X., Yang T., Lu Q., Lu Y., Bai H., Zhang H., Cai D., Wang L., Yuan Zh., Jiang E., Zhou F., Song X. Clinical Characteristics and Outcome Analysis for HLA Loss Patients Following Partially Mismatched Related Donor Transplantation Using HLA Chimerism for Loss of Heterozygosity Analysis by Next-Generation Sequencing. *Cell Transplant.* 2022;31:9636897221102902. doi: 10.1177/09636897221102902.
- Wu H., Shi J., Luo Y., Yu J., Lai X., Liu L., Fu H., Ouyang G., Xu X., Xiao H., Huang H., Zhao Y. Assessment of Patient-Specific Human Leukocyte Antigen Genomic Loss at Relapse After Antithymocyte Globulin-Based T-Cell-Replete Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplant. *JAMA Netw Open.* 2022;5(4):e226114. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.6114.
- Zhang T., Zhang Y., Zhou M., Bao X., Wen L., Feng Y., Li X., Zhai M., Liu X., Zeng Z., Wu X., Chen S. Risk factors and survival analysis of human leukocyte antigen loss in relapsed acute myeloid leukaemia/myelodysplastic syndrome patients after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2024;204(4):1402–13. doi: 10.1111/bjh.19304.
- Villalobos I.B., Takahashi Y., Akatsuka Y., Muramatsu H., Nishio N., Hama A., Yagasaki H., Saji H., Kato M., Ogawa S., Kojima S. Relapse of leukemia with loss of mismatched HLA resulting from uniparental disomy after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2010;115(15):3158–61. doi: 10.1182/blood-2009-11-254284.
- Vago L., Toffalori C., Ahci M., Fleischhauer K. Incidence of HLA Loss in a Global Multicentric Cohort of Post-Transplantation Relapses: Results from the HlaLoss Collaborative Study. *Blood.* 2018;132(1):818. doi: 10.1182/blood-2018-99-112142.
- Jan M., Leventhal M.J., Morgan E.A., Wengrod J.C., Nag A., Drinan S.D., Wollison B.M., Ducar M.D., Thorner A.R., Leppanen S., Baronas J., Stevens J., Lane W.J., Kekre N., Ho V.T., Koreth J., Cutler C.S., Nikiforow S., Alyea E.P., Antin J.H., Soiffer R.J., Ritz J., Lindsley R.C., Ebert B.L. Recurrent genetic HLA loss in AML relapsed after matched unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv.* 2019;3(14):2199–204. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000445.

9. Bosi A., Laszlo D., Labopin M., Reffeffs J., Michallet M., Gluckman E., Alessandrino P.E., Locatelli F., Vernant J.P., Sierra J., Jouet J.P., Frassoni F. Second allogeneic bone marrow transplantation in acute leukemia: results of a survey by the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2001;19(16):3675–84. doi: 10.1200/JCO.2001.19.16.3675.
10. Eapen M., Giralto S.A., Horowitz M.M., Klein J.P., Wagner J.E., Zhang M.-J., Tallman M.S., Marks D.I., Camitta B.M., Champlin R.E., Ringden O., Bredeson C.N., Martino R., Gale R.P., Cairo M.S., Litzow M.R. Second transplant for acute and chronic leukemia relapsing after first HLA-identical sibling transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34(8):721–7. doi: 10.1038/sj.bmt.1704645.
11. Naik S., Martinez C., Leung K., Sasa G., Nguyen N.-Y., Wu M.-F., Gottschalk S., Brenner M., Heslop H., Krance R. Outcomes after Second Hematopoietic Stem Cell Transplantations in Pediatric Patients with Relapsed Hematological Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(7):1266–72. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.02.024.
12. Wu H., Cai Z., Shi J., Luo Y., Huang H., Zhao Y. Blinatumomab for HLA loss relapse after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Cancer Res.* 2021;11(6):3111–22. PMID: 34249448.
13. Arellano M.L., Langston A., Winton E., Flowers C.R., Waller E.K. Treatment of relapsed acute leukemia after allogeneic transplantation: a single center experience. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(1):116–23. doi: 10.1016/j.bbmt.2006.09.005.
14. Shaw B.E., Russell N.H. Treatment options for the management of acute leukaemia relapsing following an allogeneic transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(5):495–503. doi: 10.1038/sj.bmt.1705888.
15. Ruutu T., de Wreede L.C., van Biezen A., Brand R., Mohty M., Dreger P., Duarte R., Peters C., Garderet L., Schönland S., Gratwohl A., Niederwieser D., de Witte T., Kröger N. Second allogeneic transplantation for relapse of malignant disease: retrospective analysis of outcome and predictive factors by the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(12):1542–50. doi: 10.1038/bmt.2015.186.
16. Kozhokar P.V., Paina O.V., Frolova A.S., Rakhmanova Z.Z., Borovkova A.S., Semenova E.V., Osipova A.A., Ekushov K.A., Slesarchuk O.A., Ovechkin V.N., Babenko E.V., Vitrishchak A.A., Smirnov B.I., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. Efficiency of second allogeneic HSCT in the children with acute leukemias with relapses after first transplantation. *Cell Ther Transplant.* 2019;8(4):33–40. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-4-33-40.
17. Vrhovac R., Labopin M., Ciceri F., Finke J., Holler E., Tischer J., Lioure B., Gribben J., Kanz L., Blaise D., Dreger P., Held G., Arnold R., Nagler A., Mohty M. Second reduced intensity conditioning allogeneic transplant as a rescue strategy for acute leukaemia patients who relapse after an initial RIC allogeneic transplantation: analysis of risk factors and treatment outcomes. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(2):186–93. doi: 10.1038/bmt.2015.221.
18. Frassoni F., Barrett A.J., Grañaena A., Ernst P., Garthon G., Kolb H.J., Prentice H.G., Vernant J.P., Zwaan F.E., Gratwohl A. Relapse after allogeneic bone marrow transplantation for acute leukaemia: a survey by the E.B.M.T. of 117 cases. *Br J Haematol.* 1988;70(3):317–20. doi: 10.1111/j.1365-2141.1988.tb02488.x.
19. Barrett A.J., Locatelli F., Treleaven J.G., Gratwohl A., Szydło R., Zwaan F.E. Second transplants for leukaemic relapse after bone marrow transplantation: high early mortality but favourable effect of chronic GVHD on continued remission. A report by the EBMT Leukaemia Working Party. *Br J Haematol.* 1991;79(4):567–74. doi: 10.1111/j.1365-2141.1991.tb08083.x.
20. Distler E., Bloetz A., Albrecht J., Asdufan S., Hohberger A., Frey M., Schnürer E., Thomas S., Theobald M., Hartwig U.F., Herr W. Alloreactive and leukemia-reactive T cells are preferentially derived from naive precursors in healthy donors: implications for immunotherapy with memory T cells. *Haematologica.* 2011;96(7):1024–32. doi: 10.3324/haematol.2010.037481.
21. Liberio N., Robinson H., Nugent M., Simpson P., Margolis D.A., Malarkannan S., Keever-Taylor C., Thakar M.S. Single-center experience suggests donor lymphocyte infusion may promote long-term survival in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(11):e27950. doi: 10.1002/pbc.27950.
22. Ye Y., Yang L., Yuan X., Huang H., Luo Y. Optimization of Donor Lymphocyte Infusion for AML Relapse After Allo-HCT in the Era of New Drugs and Cell Engineering. *Front Oncol.* 2022;11:790299. doi: 10.3389/fonc.2021.790299.
23. Hou M.H., Lee C.Y., Ho C.Y., Yu T.Y., Hung G.Y., Huang F.L., Chiou T.J., Liu C.Y., Yen H.J. Donor lymphocyte infusion for prophylaxis and treatment of relapse in pediatric hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *J Chin Med Assoc.* 2023;86(11):991–1000. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000992.
24. Muñoz P., Kwon M., Carbonell D., Chicano M., Bailén R., Oarbeascoa G., Suárez-González J., Andrés-Zayas C., Menárguez J., Dorado N., Gómez-Centurió I., Anguita J., Díez-Martín J.L., Martínez-Laperche C., Buño I. Clinical Utility of the Detection of the Loss of the Mismatched HLA in Relapsed Hematological Patients After Haploidentical Stem Cell Transplantation With High-Dose Cyclophosphamide. *Front Immunol.* 2021;12:642087. doi: 10.3389/fimmu.2021.642087.
25. Цветкова Л.А., Осипова А.А., Евдокимов А.В., Кожокар П.В., Рахманова Ж.З., Бархатов И.М., Паина О.В., Епифановская О.С., Бабенко Е.В., Иванова Н.Е., Козлов Д.В., Гиндина Т.Л., Быкова Т.А., Семенова Е.В., Зубаровская Л.С. Успех повторной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток со сменой донора при потере гетерозиготности HLA у пациента с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом: анализ серии клинических случаев. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023;22(3):28–35. doi: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-28-35. [Tsvetkova L.A., Osipova A.A., Evdokimov A.V., Kozhokar P.V., Rakhmanova Zh.Z., Barkhatov I.M., Paina O.V., Epifanovskaya O.S., Babenko E.V., Ivanova N.E., Kozlov D.V., Gindina T.L., Bykova T.A., Semenova E.V., Zubarovskaya L.S. A successful second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an alternative donor in a patient with loss of HLA heterozygosity relapse of juvenile myelomonocytic leukemia: case series analysis. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023;22(3):28–35. (In Russ.)].
26. Vinci L., Flotho C., Noellke P., Lebrecht D., Masetti R., de Haas V., De Moerloose B., Dworzak M., Hasle H., Güngör T., Starý J., Turkiewicz D., Ussowicz M., de Heredia C.D., Buechner J., Jahnukainen K., Kallay K., Bodova I., Smith O.P., Zecca M., Bresters D., Lang P., Masmas T.N., Meisel R., Pichler H., Erlacher M., Göhring G., Locatelli F., Strahm B., Niemeyer C.M., Yoshimi A. Second allogeneic stem cell transplantation can rescue a significant proportion of patients with JMML relapsing after first allograft. *Bone Marrow Transplant.* 2023;58(5):607–9. doi: 10.1038/s41409-023-01942-4.
27. Yerushalmi Y., Shem-Tov N., Danylesko I., Canaani J., Avigdor A., Yerushalmi R., Nagler A., Shimoni A. Second hematopoietic stem cell transplantation as salvage therapy for relapsed acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndromes after a first transplantation. *Haematologica.* 2023;108(7):1782–92. doi: 10.3324/haematol.2022.281877.
28. Yaniv I., Krauss A.C., Beohou E., Dalissier A., Corbacioglu S., Zecca M., Afanasyev B.V., Berger M., Diaz M.A., Kalwak K., Sedlacek P., Varotto S., Peters C., Bader P. Second Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Post-Transplantation Relapsed Acute Leukemia in Children: A Retrospective EBMT-PDWP Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(8):1629–42. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.03.002.

Статья поступила в редакцию: 29.06.2024. Принята в печать: 08.10.2024.

Article was received by the editorial staff: 29.06.2024. Accepted for publication: 08.10.2024.

Барьеры ранней диагностики рака у детей: опрос педиатров в России

Я.А. Ердомаева¹, К.И. Киргизов², С.А. Коган², Г.Б. Сагоян², С.И. Апросимова³

¹ ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Бурятия;
Россия, 670042, Республика Бурятия, Улан-Удэ, просп. Строителей, 2а;

² ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

³ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России;
Россия, 119296, Москва, Ломоносовский просп., 2/62

Контактные данные: Яна Артуровна Ердомаева yana.erdomaeva@ya.ru

Актуальность. Несмотря на научные успехи последних десятилетий, у детей с онкологическими заболеваниями по-прежнему наблюдаются значительные различия в показателях выживаемости, отчасти из-за позднего выявления и ошибочной диагностики.

Цель данного исследования — определить уровень знаний и барьеры ранней диагностики рака на основе опроса врачей-педиатров в России.

Материалы и методы. Был разработан перекрестный онлайн-опрос с использованием структурированной анкеты, содержащей следующие разделы: демографические данные, знания об онкологических заболеваниях у детей и предполагаемые барьеры ранней диагностики детского рака. Опросник был разработан для врачей-педиатров, оказывающих первичную медицинскую помощь.

Результаты. Было получено 597 ответов: 236 (39,5 %) человек не проходили обучение по детской онкологии в медицинском вузе, 489 (81,9 %) никогда не проходили подготовку по детской онкологии в рамках последипломного образования или непрерывного медицинского образования. В общей сложности 216 (36,2 %) педиатров не имели какой-либо подготовки в области детской онкологии. Половина (54,7 %) никогда в своей практике не сталкивались с первичными онкологическими больными. Менее 50 % правильных ответов о детском раке набрали 79 % участников опроса. Тремя наиболее распространенными препятствиями, по мнению педиатров, являются позднее обращение родителей за медицинской помощью, отсутствие детских онкологов в учреждениях первичной медико-санитарной помощи и отсутствие прямого доступа к необходимым диагностическим обследованиям на уровне врача-педиатра.

Заключение. Данное исследование продемонстрировало ограниченную подготовку врачей-педиатров в области детской онкологии. В результате была выявлена их низкая осведомленность об онкологических заболеваниях у детей. Эти результаты свидетельствуют о настоятельной необходимости целенаправленных вмешательств для устранения выявленных препятствий на пути ранней диагностики рака в России. Необходимо укреплять систему здравоохранения и медицинского образования для точной диагностики и эффективного лечения всех детей, больных раком.

Ключевые слова: детская онкология, рак, ранняя диагностика, барьеры

Для цитирования: Ердомаева Я.А., Киргизов К.И., Коган С.А., Сагоян Г.Б., Апросимова С.И. Барьеры ранней диагностики рака у детей: опрос педиатров в России. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(4):44–50.

Информация об авторах

Я.А. Ердомаева: врач-гематолог отделения гематологии ДРКБ Минздрава Республики Бурятия, e-mail: yana.erdomaeva@ya.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-3810-1398>

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; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

С.А. Коган: к.м.н., ученый секретарь НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: sakogan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0531-2671>

Г.Б. Сагоян: старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159

С.И. Апросимова: к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе, и. о. главного врача НМИЦ здоровья детей, e-mail: aprosimova.si@nczd.ru

Вклад авторов

Я.А. Ердомаева: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

К.И. Киргизов, Г.Б. Сагоян: разработка дизайна статьи, написание текста рукописи, научная редакция статьи

С.А. Коган: разработка дизайна статьи, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи

С.И. Апросимова: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ полученных данных, научная редакция статьи

Barriers to early diagnosis of cancer in children: a survey of pediatricians in Russia

Ya.A. Erdomaeva¹, K.I. Kirgizov², S.A. Kogan², G.B. Sagoyan², S.I. Aprosimova³

¹Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Buryatia; 2a Prosp. Stroiteley, Ulan-Ude, Republic of Buryatia, 670042, Russia; ²N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; ³National Medical Research Centre for Children's Health, Ministry of Health of Russia; 2/62 Lomonosovsky Pros., Moscow, 119296, Russia

Background. Despite scientific advances in recent decades, childhood cancer still has significant disparities in survival, partly due to late detection and misdiagnosis.

The aim of this study was to determine the level of knowledge and barriers to early cancer diagnosis based on a survey of pediatricians in Russia.

Materials and methods. A cross-sectional online survey was developed using a structured questionnaire containing the following sections: demographic data, knowledge about childhood cancer, and perceived barriers to early diagnosis of childhood cancer. The questionnaire was designed for pediatricians providing primary care.

Results. A total of 597 responses were received: 236 (39.5 %) did not receive training in pediatric oncology in medical school, 489 (81.9 %) had never received training in pediatric oncology as part of postgraduate education or continuing medical education. A total of 216 (36.2 %) pediatricians had no training in pediatric oncology. Half (54.7 %) had never encountered primary cancer patients in their practice. Less than 50 % of the survey participants scored correctly on childhood cancer. The three most common barriers, according to pediatricians, were parents' late presentation to medical care, the absence of pediatric oncologists in primary care facilities, and the lack of direct access to necessary diagnostic tests at the pediatrician level.

Conclusion. This study demonstrated the limited training of pediatricians in pediatric oncology. It revealed their low awareness of childhood cancer. These results indicate an urgent need for targeted interventions to address the identified barriers to early cancer diagnosis in Russia. It is necessary to strengthen the healthcare system and medical education to accurately diagnose and effectively treat all children with cancer.

Key words: pediatric oncology, cancer, early diagnosis, barriers

For citation: Erdomaeva Ya.A., Kirgizov K.I., Kogan S.A., Sagoyan G.B., Aprosimova S.I. Barriers to early diagnosis of cancer in children: a survey of pediatricians in Russia. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(4):44–50.

Information about the authors

Ya.A. Erdomaeva: Hematologist at the Department of Hematology of the Children's Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Buryatia, e-mail: yana.erdomaeva@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3810-1398>

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

S.A. Kogan: Cand. of Sci. (Med.), Scientific Secretary 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: sakogan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0531-2671>

G.B. Sagoyan: Senior Researcher, Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No. 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, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-code: 6304-0159

S.I. Aprosimova: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Organizational and Methodological Work, Acting Chief Physician of the National Medical Research Centre for Children's Health, Ministry of Health of Russia, e-mail: aprosimova.si@nczd.ru

Authors' contributions

Ya.A. Erdomaeva: article design development, data collection, data analysis, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article, composing a resume

K.I. Kirgizov, G.B. Sagoyan: article design development, writing the text of the article, scientific editing of the article

S.A. Kogan: article design development, data analysis, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article

S.I. Aprosimova: article design development, data collection, data analysis, scientific editing of the article

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

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

Введение

Научный прогресс последних десятилетий превратил детский рак в высококурабельное заболевание, 5-летняя выживаемость детей и подростков с онкологическим диагнозом составляет примерно 80 % во многих странах с высоким уровнем дохода [1]. К сожалению, только 10 % детей в мире живут в странах с высоким уровнем дохода, в то время как остальные дети, больные раком, испытывают значительное неравенство в доступе к своевременной диагностике

и качественной медицинской помощи [2]. Улучшения в борьбе с детским раком требуют преодоления многочисленных барьеров на каждом этапе оказания медицинской помощи, начиная с постановки диагноза [3].

Согласно анализу, основанному на моделировании, в 2015 г. в мире было не диагностировано до 43 % случаев детского рака [4]. В связи с поздней диагностикой или ошибочной диагностикой у пациентов повышается риск развития рецидива, рефрактерного течения заболевания, неблагоприятного исхода

и инфекционных осложнений [5]. Из-за отсутствия модифицируемых факторов риска и эффективных программ скрининга рака у детей стратегии, направленные на улучшение ранней диагностики, имеют решающее значение.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) утверждает, что ранняя диагностика рака имеет важное значение для лечения онкологических заболеваний у детей [6]. Отчет ВОЗ за 2019 г. продемонстрировал значительную нехватку национальных программ по улучшению ранней диагностики рака у детей. О наличии подобных программ/руководств сообщили только 20 % стран мира. Регламентированная система маршрутизации детей с подозрением на рак была разработана в 33 % стран [7]. В текущем систематическом обзоре мероприятий по улучшению раннего выявления рака у детей в странах с низким и средним уровнем дохода авторы выявили всего 12 исследований, посвященных обучению медицинских работников и/или кампаниям по информированию общественности. Было показано, что такие мероприятия могут быть эффективными, но уровень доказательности недостаточно высокий [8].

В России общая 5-летняя выживаемость онкологических педиатрических больных составляет 75 %, поздняя диагностика по-прежнему является существенной причиной неудовлетворительных исходов. Основной причиной таких результатов является высокая неоднородность в доступности квалифицированного клинического персонала и диагностических ресурсов [9–12]. Педиатры и врачи других специальностей ответственны за раннее выявление пациентов с подозрением на злокачественные новообразования (ЗНО) и должны направлять их к детскому онкологическому гематологу.

Эксперты в области детской гематологии и онкологии в России также определили улучшение ранней диагностики как приоритетную задачу [13, 14].

Большинство международных исследований в области ранней диагностики у детей направлено на оценку временных интервалов и задержек [15–19]. Такие исследования имеют ряд ограничений из-за отсутствия согласованных определений и методов.

Цель данного исследования — определить уровень знаний и барьеры ранней диагностики рака на основе опроса врачей-педиатров в России.

Материалы и методы

Данное исследование представляет собой перекрестный структурированный онлайн-опрос среди практикующих врачей-педиатров России. Целью опроса было оценить отношение педиатров к онкологическим заболеваниям у детей и уровень знаний, а также выявить барьеры для своевременной диагностики рака у детей в России. Опрос состоял из 3 разделов: демография, осведомленность об онкологических заболеваниях у детей и предполагаемые барьеры ранней диагностики. Вопросы, касающиеся осведом-

ленности о детской онкологии, были основаны на руководстве ВОЗ—Панамериканской организации здравоохранения по ранней диагностике рака у детей [20]. Разработка утверждений о предполагаемых барьерах была основана на Андерсеновской модели общей задержки лечения пациентов, Руководстве ВОЗ по ранней диагностике рака и Орхусском чек-листе [21–23].

После составления предварительной версии опроса фокус-группа из 10 врачей-педиатров и детских онкологов проанализировала и доработала первоначальный набор вопросов, используя итеративный подход. Все отзывы были учтены для обеспечения достоверности по форме и содержанию. Окончательная версия анкеты включала 6 социально-демографических характеристик: пол; время, прошедшее с момента окончания медицинской школы; продолжительность работы педиатром; тип обучения в области детской онкологии; число первичных онкологических больных, наблюдавшихся во время практики. В следующие разделы были включены шкалы Лайкерта: 24 вопроса для определения уровня знаний и 12 вопросов для оценки барьеров. Один вопрос был открытым и содержал данные о предполагаемых барьерах. Опрос был полностью анонимным.

Опрос был проведен в режиме онлайн с использованием электронной платформы Google Forms и распространен через национальную сеть педиатров Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (Москва, Россия). Регистрировались только завершенные опросы.

Результаты

Демографическая выборка

Всего в опросе приняли участие 597 врачей-педиатров. Большинство участников опроса были женщины (94,8 %), средний возраст составил 41 [29;56] год. Респонденты не имели достаточной подготовки в области детской онкологии: 236 (39,5 %) человек не проходили подготовку по детской онкологии во время обучения в медицинском вузе, 489 (81,9 %) никогда не проходили подготовку по детской онкологии в рамках последиplomного образования или непрерывного медицинского образования. В общей сложности 216 (36,2 %) педиатров не проходили никакой подготовки по детской онкологии (табл. 1).

Оценка знаний

Среднее общее количество правильных ответов составило 9 из 24, 79,7 % респондентов получили неудовлетворительный результат (< 50 % правильных ответов), и никто не ответил правильно на 80 % вопросов или более. В группе с неудовлетворительными результатами участники были моложе (38 против 47,5 года, $p = 0,006$). Кроме того, в этой группе респонденты чаще имели стаж работы менее 10 лет (86,1 % против 75,3 %, $p = 0,001$) и меньше времени после окончания учебы (85,9 % против 75,9 %, $p = 0,005$) (табл. 2).

Таблица 1. Демографические характеристики респондентов (n = 597) (начало)

Table 1. Respondent demographic characteristics (n = 597) (beginning)

Демографические характеристики <i>Demographic characteristics</i>	Число <i>Number</i>	%
Пол <i>Gender</i>		
Женщина <i>Female</i>	566	94,8
Мужчина <i>Male</i>	31	5,2
Время после окончания медицинского университета <i>Time after graduating from medical university</i>		
0–4 года <i>0–4 years</i>	144	24,1
5–10 лет <i>5–10 years</i>	89	13,9
> 10 лет <i>> 10 years</i>	370	62
Общий стаж работы педиатром <i>Total length of service as a pediatrician</i>		
0–4 года <i>0–4 years</i>	162	27,1
5–10 лет <i>5–10 years</i>	82	13,7
10–20 лет <i>10–20 years</i>	100	16,8
> 20 лет <i>> 20 years</i>	253	42,4
Проходили ли Вы обучение по детской онкологии (в рамках обучения в медицинском университете)? <i>Have you received training in pediatric oncology (as part of your medical school education)?</i>		
Да <i>Yes</i>	361	60,5
Нет <i>No</i>	236	39,5
Проходили ли Вы обучение по детской онкологии (в рамках постдипломного образования)? <i>Have you had any training in pediatric oncology (as part of your postgraduate education)?</i>		
Да <i>Yes</i>	108	18,1
Нет <i>No</i>	489	81,9
Сколько первичных пациентов со ЗНО было в вашей практике? <i>How many primary patients with malignant neoplasms have you had in your practice?</i>		
0	—	—
1–2	326	54,7
3–5	163	27,3
6–10	47	7,9
> 10	61	10,2
Укажите, какие типы ЗНО встречались в вашей практике <i>Please indicate what types of external independent assessments have you encountered in your practice</i>		
Лейкоз <i>Leukemia</i>		
да <i>yes</i>	343	57,5
нет <i>no</i>	254	42,5

Таблица 1. Демографические характеристики респондентов (n = 597) (окончание)

Table 1. Respondent demographic characteristics (n = 597) (end)

Демографические характеристики <i>Demographic characteristics</i>	Число <i>Number</i>	%
Опухоли центральной нервной системы <i>Central nervous system tumors</i>		
да <i>yes</i>	195	32,7
нет <i>no</i>	402	67,3
Лимфома <i>Lymphoma</i>		
да <i>yes</i>	167	28,0
нет <i>no</i>	430	72,0
Нейробластома <i>Neuroblastoma</i>		
да <i>yes</i>	154	25,8
нет <i>no</i>	443	74,2
Нефробластома <i>Nephroblastoma</i>		
да <i>yes</i>	104	17,4
нет <i>no</i>	493	82,6
Опухоли костей <i>Bone tumors</i>		
да <i>yes</i>	102	17,1
нет <i>no</i>	495	82,9
Ретинобластома <i>Retinoblastoma</i>		
да <i>yes</i>	85	14,2
нет <i>no</i>	512	85,8
Саркома мягких тканей <i>Soft tissue sarcoma</i>		
да <i>yes</i>	54	9,0
нет <i>no</i>	543	91,0
Другое <i>Other</i>		
да <i>yes</i>	173	29,0
нет <i>no</i>	424	71,0

Таблица 2. Анализ демографических факторов, влияющих на осведомленность педиатров о ЗНО у детей

Table 2. Analysis of demographic factors influencing pediatricians' awareness of malignant neoplasms in children

Демографические факторы Demographic factors	< 50 % правильных ответов < 50% correct answers	≥ 50 % правильных ответов ≥ 50% correct answers
Возраст Age		
Медиана, годы Median, years	38,00	47,5
Межквартильный диапазон Interquartile range	28	22
P-значение P-value	0,006	
Сколько первичных онкологических больных было в вашей практике? How many primary cancer patients have you had in your practice?		
≤ 10	429	106
> 10	47	14
Всего Total	476	120
P-значение P-value	0,563	
Опыт работы педиатром в течение нескольких лет Experience as a pediatrician for several years		
≤ 10 лет ≤ 10 years	210	34
> 10 лет > 10 years	266	87
Всего Total	476	121
P-значение P-value	0,001	
Время с момента окончания медицинского университета Time since graduation from medical university		
≤ 10 лет ≤ 10 years	195	32
> 10 лет > 10 years	281	89
Всего Total	476	121
P-значение P-value	0,001	

Барьеры

Пятибалльная шкала Лайкерта была преобразована в числовые значения, где 1 указывает на «крайне незначительный» барьер, а 5 — на «чрезвычайно важный». Все 12 барьеров получили оценку от 3,21 до 4,145, цифры представляют собой средний балл для каждого барьера (табл. 3). Три наиболее распространенными препятствиями были позднее обращение родителей за медицинской помощью (4,145), отсутствие детских онкологов в учреждениях первичной медико-санитарной помощи (4,095) и отсутствие прямого доступа к необходимым диагностическим обследованиям на уровне врача-педиатра (4,061). Мы получили 63 ответа на открытый вопрос о барьерах: 22 респондента отметили необходимость создания образовательных программ по детской онкологии для педиатров, 18 — необходимость улучшения системы маршрутизации к детскому онкологу и доступности диагностических обследований на уровне первичной медико-санитарной помощи, еще 33 респондента

указали на нехватку детских онкологов, отсутствие единого руководства по ранней диагностике и низкую осведомленность родителей о детском раке.

Таблица 3. Барьеры на пути ранней диагностики рака у детей (5-балльная шкала, где 1 означает «крайне незначительный», а 5 — «чрезвычайно важный»)

Table 3. Barriers to early diagnosis of childhood cancer (5-point scale, where 1 means “extremely important” and 5 means “extremely important”)

№	Барьер Barrier	Средний балл Average score
1	Поздняя обращаемость родителей за медицинской помощью Late referral of parents for medical care	4,145
2	Нехватка врачей-детских онкологов в поликлинике Shortage of pediatric oncologists in the clinic	4,095
3	Отсутствие прямого доступа к назначению необходимых диагностических тестов Lack of direct access to prescribing necessary diagnostic tests	4,061
4	Ограниченное время, выделенное на прием врача Limited time allocated for doctor's appointments	4,03
5	Ограниченные знания врачей о симптомах ЗНО у детей Limited knowledge of doctors about the symptoms of malignant neoplasms in children	3,955
6	Ошибки в клинической диагностике Errors in clinical diagnostics	3,827
7	Отсутствие четких алгоритмов и клинических рекомендаций по ранней диагностике ЗНО у детей Absence of clear algorithms and clinical recommendations for the early diagnosis of malignant neoplasms in children	3,763
8	Трудности с направлением пациента с подозрением на ЗНО в больницу Difficulties in referring a patient with suspected malignant neoplasms to a hospital	3,422
9	Ограниченный доступ к направлению на консультацию к врачам-специалистам Limited access to referrals for consultation with medical specialists	3,276
10	Проблемы в коммуникации с родителями Problems in communication with parents	3,245
11	Дискомфорт врача, когда он поднимает тему дифференциальной диагностики со ЗНО Doctor's discomfort when he raises the issue of differential diagnosis with malignant neoplasms	3,214
12	Сложности в маршрутизации пациентов в стационар с подозрением на ЗНО Difficulties in routing patients to a hospital with suspected malignant neoplasms	3,21

Обсуждение

Проблема поздней диагностики рака у детей является универсальной и актуальной для большинства стран в мире, независимо от уровня доходов и уровня онкологической помощи детям [24–26]. Несмотря на известные типы барьеров (определенные Руководством ВОЗ по ранней диагностике рака), их значимость может сильно отличаться в различных социально-экономических контекстах. Большинство исследований в области ранней диагностики были направлены на изучение временных интервалов и социально-демографических характеристик пациента и семьи.

Наше исследование представляет собой комплексную оценку отношения врачей-педиатров к барьерам

ранней диагностики рака у детей в России. Мы выявили значительное разнообразие барьеров: от ограниченных возможностей для обучения до системных барьеров в системе здравоохранения. Большинство педиатров имели ограниченную подготовку по онкологическим заболеваниям у детей, до 36,2 % не имели никакой подготовки по детской онкологии. В результате была выявлена их низкая осведомленность об онкологических заболеваниях у детей, 79 % респондентов набрали менее 50 % правильных ответов.

Принимая во внимание наиболее значительные барьеры, необходимо разработать мероприятия, направленные на обучение педиатров, повышение осведомленности общественности и улучшение системы маршрутизации к врачу-детскому онкологу. Необходимы дальнейшие исследования для определения временных интервалов до постановки диагноза и начала лечения. Важно изучить отношение родителей к существующим задержкам в диагностике рака с помощью полуструктурированных интервью.

Наши выводы следует интерпретировать в контексте ограничений исследования. Вопросы для оценки знаний были разработаны экспертами на основе Руководства ВОЗ по ранней диагностике рака.

Наша стратегия распространения была основана на крупнейшем профессиональном сообществе педиатров, поэтому мы считаем, что результаты исследования дают достоверное представление. Однако онлайн-опрос может привести к потере представителей из отдаленных районов. Различия в каждом из 85 регионов России в анкете не изучались. Таким образом, эти результаты могут представлять собой «наилучший сценарий», не отражающий культурные, образовательные и структурные барьеры в различных регионах страны. Вопросы о барьерах были разработаны на основе данных мировой литературы, и качественный анализ ответов не выявил новых барьеров, но углубил наше понимание точек зрения респондентов.

Заключение

Данное исследование впервые описывает отношение врачей-педиатров к барьерам на пути ранней диагностики рака у детей в России, выявляя их стремление к расширению возможностей для обучения. Продемонстрирована настоятельная необходимость в комплексной национальной программе развития ранней диагностики в детской онкологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bhakta N., Force L.M., Allemani C., Atun R., Bray F., Coleman M.P., Steliarova-Foucher E., Frazier A.L., Robison L.L., Rodriguez-Galindo C., Fitzmaurice C. Childhood cancer burden: a review of global estimates. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):e42–e53. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30761-7.
- Ward Z.J., Yeh J.M., Bhakta N., Frazier A.L., Atun R. Estimating the total incidence of global childhood cancer: a simulation-based analysis. *Lancet Oncol.* 2019;20(4):483–93. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30909-4.
- Ердомаева Я.А., Киргизов К.И., Коган С.А., Сагоян Г.Б., Валиев Т.Т., Поляков В.Г., Варфоломеева С.Р. Ранняя диагностика в детской онкологии/гематологии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2023;102(3):107–14. doi: 10.24110/0031-403X-2023-102-3-107-114. [Erdomaeva Ya.A., Kirgizov K.I., Kogan S.A., Sagoyan G.B., Valiev T.T., Polyakov V.G., Varfolomeeva S.R. Importance of the early diagnostics in pediatric oncology and hematology. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2023;102(3):107–14. (In Russ.).]
- Lam C.G., Howard S.C., Bouffet E., Pritchard-Jones K. Science and health for all children with cancer. *Science.* 2019;363(6432):1182–6. doi: 10.1126/science.aaw4892.
- Валиев Т.Т., Матинян Н.В., Батманова Н.А., Ердомаева Я.А., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Последствия поздней диагностики лимфом у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2021;100(3):166–74. [Valiev T.T., Matinyan N.V., Batmanova N.A., Erdomaeva Ya.A., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Consequences of late diagnosis of lymphomas in children. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2021;100(3):166–74. (In Russ.).]
- World Health Organization. Cancer in children. [Электронный ресурс]: URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>.
- Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Zabih W., Thota A.B., Mbah G., Freccero P., Gupta S., Denburg A.E. Interventions to improve early detection of childhood cancer in low- and middle-income countries: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(12):e28761. doi: 10.1002/pbc.28761.
- Kirgizov K., Agulnik A., Kogan S., Muftakhova G., Erdomaeva Ya., Yakimkova T., Serik T., Lam C., Rummyantsev A., Varfolomeeva S., Rodriguez-Galindo C. Resource Mapping in Low-and Middle-Income Countries as a Tool for Further Improvement of Pediatric Cancer Care: Eurasian Experience. Poster presentation at Society of International Pediatric Oncology (SIOP) Conference, Lyon, France, October 2019.
- Коган С.А., Ердомаева Я.А., Серик Т.Г., Бирлюкова Д.В., Серик Г.И., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р., Румянцев А.Г. Паспортизация службы детской гематологии-онкологии в субъектах Российской Федерации на основе инфографического картирования. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2019;6(1):20–7. doi: 10.21682/2311-1267-2019-6-1-20-27. [Kogan S.A., Erdomaeva Ya.A., Serik T.G., Birlyukova D.V., Serik G.I., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R., Rummyantsev A.G. Certification of the service of pediatric hematology-oncology in the subjects of the Russian Federation on the basis of infographic mapping. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2019;6(1):20–7. (In Russ.).]
- Erdomaeva Ya., Yakimkova T., Ibrahimova S., Nogovitsina Yu., Ismail-Zade R., Nurgaliev D., Tamamyanyan G., Borisevich M., Boranbaeva R., Isakov A., Golban R., Batmunkh T., Kizyma R., Stanic D., Umarova M., Kirgizov K., Moreira D., Agulnik A., Vinitsky A. An assessment of the current state of pediatric hematology-oncology education in the Eurasian region. SIOP, 2020. E-Poster.
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.02.2021 № 55н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология и гематология»

- гия». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of February 5, 2021 № 55n "On approval of the Procedure for the provision of medical care in the profile of "pediatric oncology and hematology". (In Russ.)].
13. Киргизов К.И., Коган С.А., Ердомоева Я.А., Муфтахова Г.М., Шляхтина Т.Г., Бирлюкова Д.В., Серик Г.И., Новичкова Г.А., Варфоломеева С.Р., Румянцев А.Г. Развитие детской онкологии-гематологии в Российской Федерации: опыт совместной работы Национального общества детских гематологов и онкологов и Национального медицинского исследовательского центра. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019;6(3):12–25. doi: 10.21682/2311-1267-2019-6-3-12-25. [Kirgizov K.I., Kogan S.A., Erdomaeva Ya.A., Muftakhova G.M., Shlyakhtina T.G., Birlyukova D.V., Serik G.I., Novichkova G.A., Varfolomeeva S.R., Rumyantsev A.G. The development of pediatric oncology-hematology in the Russian Federation: the experience of collaboration between the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists and the National Medical Research Center. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2019;6(3):12–25. (In Russ.)].
 14. Агульник А., Киргизов К.И., Янгутова Я.А., Муфтахова Г.М., Коган С.А., Серик Г.И., Робинсон Л., Серик Т.Г., Варфоломеева С.Р., Родригез-Галиндо К., Румянцев А.Г. Ситуационный анализ проблем и перспектив в области детской гематологии-онкологии на территории стран СНГ: опыт совместной рабочей группы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2018;5(3):36–42. doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-36-42. [Agulnik A., Kirgizov K.I., Yangutova Ya.A., Muftakhova G.M., Kogan S.A., Serik G.I., Robinson L., Serik T.G., Varfolomeeva S.R., Rodriguez-Galindo C., Rumyantsev A.G. Situation analysis of problems and prospects of the pediatric hematology-oncology in the CIS countries: the experience of a joint working group. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2018;5(3):36–42. (In Russ.)].
 15. Araz N.C., Guler E. Delays in Diagnosis of Childhood Cancer in Southeastern Turkey and the Associated Factors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2015;32(2):153–63. doi: 10.3109/08880018.2013.874511.
 16. Njuguna F., Martijn H., Langat S., Musimbi J., Muliro H., Skiles J., Vik T., Sitaresmi M.N., van de Ven P.M., Kaspers G.J., Mostert S. Factors influencing time to diagnosis and treatment among pediatric oncology patients in Kenya. *Pediatr Hematol Oncol.* 2016;33(3):186–99. doi: 10.3109/08880018.2016.1169566.
 17. Handayani K., Sitaresmi M.N., Supriyadi E., Widjajanto P.H., Susilawati D., Njuguna F., van de Ven P.M., Kaspers G.J., Mostert S. Delays in diagnosis and treatment of childhood cancer in Indonesia. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(12):2189–96. doi: 10.1002/pbc.26174.
 18. Dang-Tan T., Franco E.L. Diagnosis delays in childhood cancer: a review. *Cancer.* 2007;110(4):703–13. doi: 10.1002/cncr.22849.
 19. Lethaby C.D., Picton S., Kinsey S.E., Phillips R., van Laar M., Feltbower R.G. A systematic review of time to diagnosis in children and young adults with cancer. *Arch Dis Child.* 2013;98(5):349–55. doi: 10.1136/archdischild-2012-303034.
 20. Early diagnosis of childhood cancer. Washington (DC): Pan American Health Organization, 2014. [Электронный ресурс]: URL: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34850/9789275118467-eng.pdf>.
 21. Walter F., Webster A., Scott S., Emery J. The Andersen Model of Total Patient Delay: a systematic review of its application in cancer diagnosis. *J Health Serv Res Policy.* 2012;17(2):110–8. doi: 10.1258/jhsrp.2011.010113.
 22. World Health Organization, 2017. Guide to Cancer – Guide to cancer early diagnosis. [Электронный ресурс]: URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254500/9789241511940-eng.pdf;jsessionid=2646A3E30075DB0FCA4A703A481A5494?sequence=1>.
 23. Weller D., Vedsted P., Rubin G., Walter F.M., Emery J., Scott S., Campbell C., Andersen R.S., Hamilton W., Olesen F., Rose P., Nafees S., van Rijswijk E., Hiom S., Muth C., Beyer M., Neal R.D. The Aarhus statement: improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis. *Br J Cancer.* 2012;106(7):1262–7. doi: 10.1038/bjc.2012.68.
 24. Carberry A.R., Hanson K., Flannery A., Fischer M., Gehlbach J., Diamond C., Wald E.R. Diagnostic Error in Pediatric Cancer. *Clin Pediatr (Phila).* 2018;57(1):11–8. doi: 10.1177/0009922816687325.
 25. Minute M., Cozzi G., Plotti C., Montanari G., Pecile P., Zanazzo G.A., Ventura A., Barbi E. Children with cancer: a survey on the experience of Italian primary care pediatricians. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):48. doi: 10.1186/s13052-017-0365-9.
 26. Ahrensberg J.M., Fenger-Grøn M., Vedsted P. Use of primary care during the year before childhood cancer diagnosis: a nationwide population-based matched comparative study. *PLoS One.* 2013;8(3):e59098. doi: 10.1371/journal.pone.0059098.

Статья поступила в редакцию: 23.06.2024. Принята в печать: 07.10.2024.

Article was received by the editorial staff: 23.06.2024. Accepted for publication: 07.10.2024.

Система раннего прогнозирования прогрессирования саркомы Юинга у детей

О.М. Романцова, П.Л. Прищеп, В.В. Хайруллова, М.М. Ефимова, Е.В. Валеева, Х.А. Алескерова, Д.Б. Хестанов, А.А. Малахова, Т.В. Горбунова, К.И. Киргизов

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

Контактные данные: Ольга Михайловна Романцова dr.roma1986@gmail.com

Введение. Прогноз у больных саркомой Юинга (СЮ) определяет совокупность таких факторов, как размер первичной опухоли, локализация и распространенность процесса, а также клинический ответ на лекарственное лечение. Учет всех прогностических показателей и возможность их корректной оценки необходимы для стратификации риска прогрессирования перед началом лечения и для выбора оптимального подхода в терапии. Нами была спроектирована математическая прогностическая модель, позволяющая сформировать группы риска перед началом программного лечения.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное одноцентровое исследование у детей с СЮ, получавших лечение с 2012 по 2023 г. в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Для определения значимых независимых факторов прогноза применены однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса. Прогностическая значимость оценивалась посредством построения ROC-кривых.

Результаты. Определены следующие ранее не оцениваемые независимые факторы риска прогрессирования: инициально высокий уровень лактатдегидрогеназы, лейкоцитоз, гиперфибриногенемия и программа лечения. Создана математическая прогностическая модель расчета индивидуального риска прогрессирования. Чувствительность разработанной системы составила 87,7 %, специфичность — 94,0 %, точность — 91,3 %, прогностическая ценность положительного результата — 91,9 %, отрицательного — 90,9 %.

Выводы. Разработанный индекс индивидуальной вероятности прогрессирования продемонстрировал высокую прогностическую способность у детей с СЮ.

Ключевые слова: саркома Юинга, система раннего прогноза, индекс вероятности прогрессирования, общая выживаемость, высокоточная математическая модель прогноза

Для цитирования: Романцова О.М., Прищеп П.Л., Хайруллова В.В., Ефимова М.М., Валеева Е.В., Алескерова Х.А., Хестанов Д.Б., Малахова А.А., Горбунова Т.В., Киргизов К.И. Система раннего прогнозирования прогрессирования саркомы Юинга у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(4):51–9.

Информация об авторах

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

П.Л. Прищеп: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: Paulig92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0810-8238>, SPIN-код: 1265-8787

В.В. Хайруллова: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: vini999_999@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0883-7801>

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

Е.В. Валеева: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: liilerman@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4019-5247>

Х.А. Алескерова: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: khayale97@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-3373-8996>

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

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

Т.В. Горбунова: к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части и 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, e-mail: wasicsol@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-код: 9740-3687

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; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

Вклад авторов

О.М. Романцова: написание статьи и разработка дизайна, сбор данных, анализ научного материала, подготовка обзора тематической литературы

П.Л. Прищеп, В.В. Хайруллова, М.М. Ефимова, Е.В. Валева, Х.А. Алескерова, Д.Б. Хестанов, Т.В. Горбунова, А.А. Малахова: участие в концепции лечения

К.И. Киргизов: научное и литературное редактирование статьи

System for early prediction of progression of Ewing's sarcoma in children

O.M. Romantsova, P.L. Prishchep, V.V. Khairullova, M.M. Efimova, E.V. Valeeva, Kh.A. Aleskerova, D.B. Khestanov, A.A. Malakhova, T.V. Gorbunova, K.I. Kirgizov

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

Introduction. The prognosis in patients with Ewing's sarcoma (ES) is determined by a combination of factors such as the size of the primary tumor, the location and extent of the process, as well as the clinical response to drug treatment. Taking into account all prognostic indicators and the possibility of their correct assessment are necessary to stratify the risk of progression before starting treatment and to select the optimal approach to therapy. We have developed a mathematical prognostic model that allows us to form risk groups before starting program therapy.

Materials and methods. A retrospective cohort single-center study was conducted in children with ES, who received treatment from 2012 to 2023 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. To determine significant independent prognostic factors, univariate and multivariate Cox regression analysis was used. Prognostic significance was assessed by constructing ROC curves.

Results. The following previously unassessed independent risk factors for progression were identified: initially high lactate dehydrogenase levels, leukocytosis, hyperfibrinogenemia and treatment program. A mathematical prognostic model for calculating the individual risk of progression has been created. The sensitivity of the developed system was 87.7 %, specificity – 94.0 %, accuracy – 91.3 %, positive predictive value – 91.9%, negative – 90.9 %.

Conclusions. The developed Individual Probability of Progression Index demonstrated high prognostic ability in children with ES.

Key words: Ewing's sarcoma, early prognosis system, progression probability index, overall survival, high-precision mathematical prognosis model

For citation: Romantsova O.M., Prishchep P.L., Khairullova V.V., Efimova M.M., Valeeva E.V., Aleskerova Kh.A., Khestanov D.B., Malakhova A.A., Gorbunova T.V., Kirgizov K.I. System for early prediction of progression of Ewing's sarcoma in children. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(4):51–9.

Information about the authors

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

P.L. Prishchep: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Paulig92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0810-8238>, SPIN-code: 1265-8787

V.V. Khairullova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vini999_999@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0883-7801>

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

E.V. Valeeva: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: liilerman@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4019-5247>

Kh.A. Aleskerova: Pediatric Oncologist of the Day Hospital with Chemotherapy 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: khayale97@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-3373-8996>

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

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

T.V. Gorbunova: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs and Senior Researcher 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: wasicso1@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-code: 9740-3687

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

Authors' contributions

O.M. Romantsova: article writing and design development, data collection, analysis of scientific material, preparation of a review of relevant literature

P.L. Prishchep, V.V. Khairullova, M.M. Efimova, E.V. Valeeva, Kh.A. Aleskerova, D.B. Khestanov, T.V. Gorbunova, A.A. Malakhova: participation in the treatment concept

K.I. Kirgizov: scientific and literary editing of the article

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

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

Введение

Саркома Юинга (СЮ) — 2-я по частоте среди злокачественных опухолей костей у детей, отличающаяся агрессивным течением и высоким метастатическим потенциалом. Несмотря на успехи современной медицины в области онкологии, лечение СЮ у детей остается актуальной и недостаточно изученной темой из-за редкости данного заболевания и уникальных биологических особенностей опухоли. Ретроспективная оценка результатов лечения больных СЮ за последние десятилетия отражает уверенную тенденцию к улучшению основных показателей выживаемости при использовании высокоэффективных химиопрепаратов [1]. На сегодняшний день при условии применения системной полихимиотерапии (ПХТ) в детской популяции 5-летняя общая выживаемость (ОВ) при локализованной форме заболевания составляет 65–75 %. По данным медицинских исследований, ОВ при метастатическом заболевании составляет примерно 15–30 %. Однако стоит отметить, что эти цифры могут варьироваться в зависимости от конкретных обстоятельств каждого клинического случая [1–3]. Нерешенной задачей остается подбор оптимальной тактики лечения при рефрактерном или рецидивирующем характере течения заболевания. Вероятность развития рецидива заболевания в первые 2 года по окончании программной терапии у пациентов с локализованной формой заболевания остается также высокой и составляет порядка 30–40 % [4–6].

Оценка прогноза у больных СЮ в первую очередь определяется совокупностью таких показателей, как объем первичного опухолевого очага, его локализация и распространенность процесса. Важной особенностью применяемых в настоящее время моделей прогнозирования прогрессирования является учет данных только общей когорты пациентов. Большинство существующих моделей определено факторами, связанными с лечением, и индивидуализировано лишь на основе анализа долгосрочной выживаемости больных. Необходимо учесть, что данные модели в подавляющем большинстве случаев сформированы без учета системных симптомов заболевания и основных лабораторных маркеров, отражающих наличие неопластического процесса. Анализ литературных данных демонстрирует, что конституциональные проявления болезни, инициальные изменения лейкоцитарной формулы, гипопроотеинемия за счет гипобуминемии свидетельствуют о начальной опухолевой нагрузке на организм и ассоциируются с плохим прогнозом [7–9]. Становится очевидным, что для

наиболее точной и достоверной стратификации риска прогрессирования сарком необходима разработка комплексной прогностической панели инструментов, учитывающей не только клинические, но и лабораторные данные.

Материалы и методы

Учитывая вышеозначенную проблему, выполнен ретроспективный анализ прогностических факторов в группе из 356 пациентов с СЮ, находящихся под наблюдением и получивших лечение в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДООиГ) в период с января 2012 г. по сентябрь 2023 г., с последующим формированием математически просчитанной модели оценки вероятности прогрессирования заболевания (ПЗ). Оценивались инициальный конституциональный статус пациентов, включающий в себя показатели общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, а также данные первичного обследования, включающие размер опухоли, наличие отдаленных метастазов, инициальный уровень накопления радиофармпрепарата (РФП) при остеосцинтиграфии.

На основе проведенных протоколов лечения сформированы 3 аналитические группы. Терапию в альтернирующем режиме по схеме hVDC/IE получили 210 пациентов из группы № 1. Интенсификация индукционной ПХТ согласно схеме VDI в “dose-dense” режиме проведена 120 больным из группы № 2. Наиболее малочисленная группа № 3 состояла из 26 пациентов, которые получили терапию по протоколу EuroEwing-2008. В качестве первичной конечной точки оценивался ответ на лечение по окончании индукционной химиотерапии согласно основным критериям шкалы RECIST 1.1. Расчет выживаемости без прогрессирования (ВБП) с вычислением индекса риска прогрессирования характеризовал вторичную конечную точку исследования. Учитывая данные долгосрочной выживаемости, «истинно-положительный» результат характеризовался совпадением просчитанной вероятности прогрессирования и ее инструментальным подтверждением. «Истинно-отрицательным» — при отрицательном индексе и отсутствии данных за ПЗ. Ложноположительный результат соответствует «гипердиагностике» и устанавливался при высокой вероятности прогрессии в отсутствие фактического прогрессирования саркомы, а ложноотрицательный как отрицательный результат по индексу, но при наличии подтвержденного ПЗ («недодиагностика»).

Результаты

Среднее время наблюдения за больными составило $52,0 \pm 34,2$ мес (от 3,8 до 131 мес, медиана — 43,4 [23,5; 74,0] мес). Среди пациентов преобладали лица мужского пола — 214 (60,1 %) мальчиков и 142 (39,9 %) девочки. Возраст пациентов варьировал в диапазоне от 0 до 18 лет (средний возраст — $10,3 \pm 4,6$ года, медиана — 11 [7; 14] лет). Половозрастная структура отображена на рис. 1.

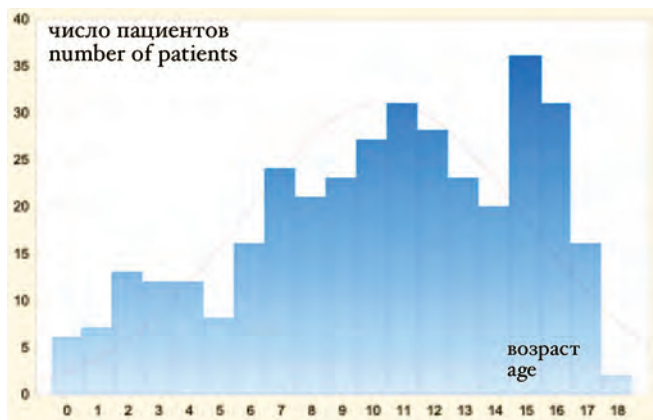


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту

Fig. 1. Distribution of patients by age

По результатам первичного комплексного обследования у 220 (61,8 %) пациентов установлена локализованная форма болезни, 136 (38,2 %) детей имели регионарное распространение или отдаленные метастазы. В большинстве случаев наблюдались признаки метастатического поражения легочной ткани — у 104 (29,2 %) детей, опухолевые отсевы в костях — у 41 (11,5 %). У 24 (17,6 %) больных имелось подтвержденное метастатическое поражение лимфатических узлов (ЛУ). Две зоны метастатического поражения и более выявлены у 45 (33 %) детей. Данные первичного обследования представлены на рис. 2.

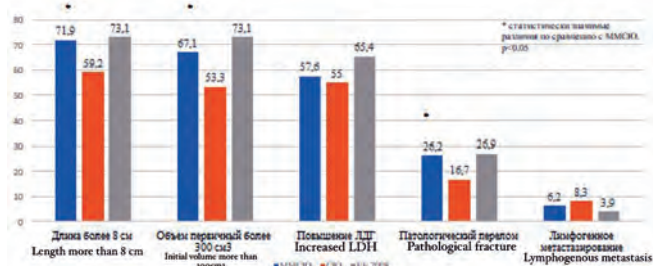


Рис. 2. Данные первичного обследования

Fig. 2. Initial survey data

Для оценки эффективности проведенной программы терапии выполнен анализ показателей 5-летней ОВ и ВБП. Согласно итогам математического анализа данных лучших результатов по выживаемости пациентов удалось достигнуть в группе № 2 (протокол лечения СЮ-2017) благодаря проведенному лечению в “dose-dense” режиме. Пятилетняя ОВ и ВБП

составили $74,3 \pm 5,0$ % и $66,1 \pm 5,0$ % соответственно ($p = 0,012$) (рис. 3). При сопоставлении показателей выживаемости между тремя группами выявлены статистически значимые различия, обусловленные использованным протоколом лечения. ВБП была достоверно выше в группе пролеченных по протоколу СЮ-2017 в сравнении с группой № 1 (протокол ММСЮ-99), ВБП в которой составила $49,3 \pm 3,6$ % ($p = 0,004$), а также с группой № 3 (ЕЕ-2008), ВБП в которой составила $27,8 \pm 10,1$ % ($p = 0,005$). В соответствии с данными проведенного анализа медианная ВБП в группах № 1 (ММСЮ-99) и № 3 (ЕЕ-2008) составила 47,3 мес и 28,1 мес соответственно ($p = 0,342$), в группе № 2 она не была достигнута (табл. 1).

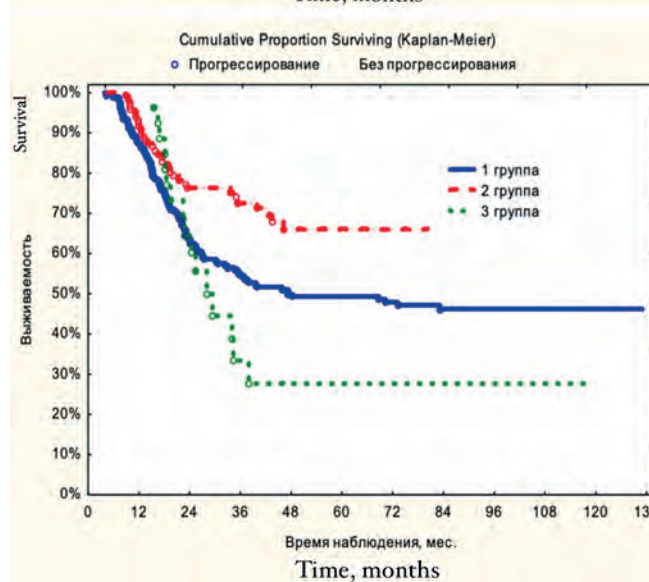
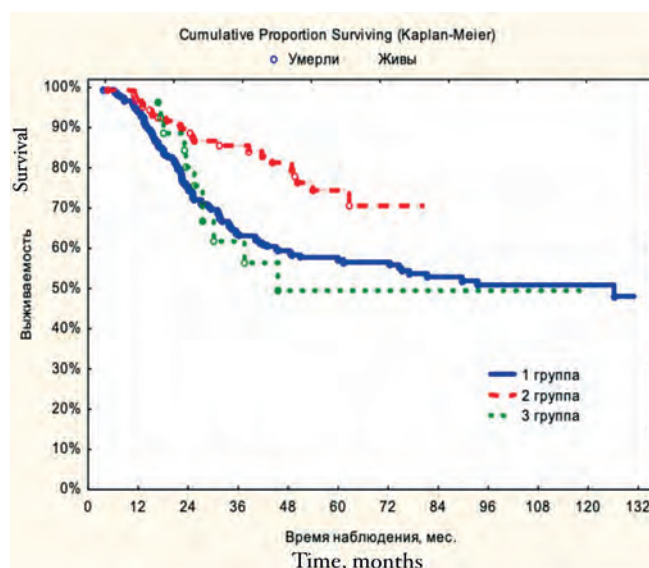


Рис. 3. ОВ и ВБП в зависимости от лечебной программы

Fig. 3. OS and PFS according to treatment program

Перед формированием математической прогностической модели расчета индивидуального риска прогрессирования нами была определена совокупность клинических и лабораторных параметров, детерминиро-

Таблица 1. ОБ и ВБП в зависимости от лечебной программы

Table 1. OS and PFS according to treatment program

Срок наблюдения Observation period	ОБ/OS, % ($p = 0,003$)			ВБП/PFS, % ($p = 0,012$)		
	группа 1 group 1 (n = 210)	группа 2 group 2 (n = 120)	группа 3 group 3 (n = 26)	группа 1 group 1 (n = 210)	группа 2 group 2 (n = 120)	группа 3 group 3 (n = 26)
1 год 1 year	94,3 ± 1,6	96,7 ± 1,6	100	87,8 ± 2,3	92,4 ± 2,4	100
3 года 3 years	63,6 ± 3,4	85,5 ± 3,4	61,6 ± 10,2	54,9 ± 3,5	72,7 ± 4,3	33,3 ± 10,5
5 лет 5 years	57,8 ± 3,5	74,3 ± 5,0	49,4 ± 11,4	49,3 ± 3,6	66,1 ± 5,0	27,8 ± 10,1
10 лет 10 years	50,9 ± 3,8	—	—	46,2 ± 3,7	—	—
Медиана Median	126,2 мес/months	Не достигнута Not reached	44,9 мес/months	47,3 мес/months	Не достигнута Not reached	28,1 мес/months

Примечание. Статистически значимые различия между группами больных в зависимости от протокола лечения. ОБ: для групп 1–2 $p = 0,005$, для групп 1–3 $p = 0,811$, для групп 2–3 $p = 0,025$. ВБП: для групп 1–2 $p = 0,004$, для групп 1–3 $p = 0,342$, для групп 2–3 $p = 0,005$.

Note. Statistically significant differences between patient groups depending on the treatment protocol. OS: for groups 1–2 $p = 0,005$, for groups 1–3 $p = 0,811$, for groups 2–3 $p = 0,025$. PFS: for groups 1–2 $p = 0,004$, for groups 1–3 $p = 0,342$, for groups 2–3 $p = 0,005$.

ванных еще до вступления пациента в протокол лечения. Среди них факт наличия травмы области поражения в анамнезе, патологический перелом, $L \geq 8$ см и первичный объем опухоли, доказанное метастазирование в ЛУ, стадия заболевания, гиперфиксация РФП по данным остеосцинтиграфии с 99 технецием. Наиболее значимые лабораторные изменения — повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), лейкоцитоз, тромбоцитоз, гиперфибриногенемия. В соответствии с перечисленными факторами учтены и различия программного лечения пациентов. На завершающем этапе проведен однофакторный логистический регрессионный анализ методом пошагового исключения (табл. 2).

Таким образом, выделены значимые факторы прогноза ($p < 0,05$), такие как время до диагностики злокачественного новообразования (ЗНО), наличие травмы в анамнезе, патологического перелома в дебюте заболевания, стадия болезни. А также наличие лимфогенного метастазирования, первичный объем опухоли более 300 см³, длина более 8 см, инициальный уровень накопления РФП при первичной остеосцинтиграфии выше 347 %, инициально высокий уровень ЛДГ (более 280 Ед/д), лейкоцитоз, гиперфибриногенемия, тромбоцитоз.

Значимые при однофакторном анализе параметры были включены в многофакторный анализ Кокса, в результате чего получена точная математическая модель (R^2 Нэйджелкерка = 0,73). Достоверность прогнозирования развития случаев прогрессирования составила 91,3 % (табл. 3).

Наряду с независимыми факторами риска установлены коэффициенты, впоследствии использованные для вычисления индекса риска прогрессирования (табл. 4).

Нами использовалась следующая кодировка параметров:

- протокол лечения (ММСЮ-99/СЮ-2017/ЕЕ-2008) = 1/2/3;
- повышение ЛДГ (нет/да) = 0/1;
- лейкоцитоз (нет/да) = 0/1;
- гиперфибриногенемия (нет/да) = 0/1.

По итогам анализа данных построена формула для вычисления индивидуального индекса вероятности прогрессирования (ИВП) болезни:

$$\text{ИВП} = -1,9 \times \text{Протокол} + 1,0 \times \text{Повышение ЛДГ} + 2,1 \times \text{Лейкоцитоз} + 3,5 \times \text{Повышение фибриногена}$$

Таким образом, индекс риска прогрессирования СЮ у детей представляет собой результат математического уравнения. Для вычисления риска прогрессирования необходимо суммировать произведения имеющихся у пациента факторов на коэффициенты уравнения. При значении полученной суммы, равной 0 и ниже, риск прогрессирования на фоне индукционной терапии для пациента низкий, выше 0 — высокий.

Далее мы оценили прогностическую ценность разработанного индивидуального ИВП заболевания. Методом построения ROC-кривой и определения AUC обозначено пороговое значение ИВП (AUC 0,937; $p = 0,0001$, 95 % ДИ 0,910–0,964). Данные приведены на рис. 4.

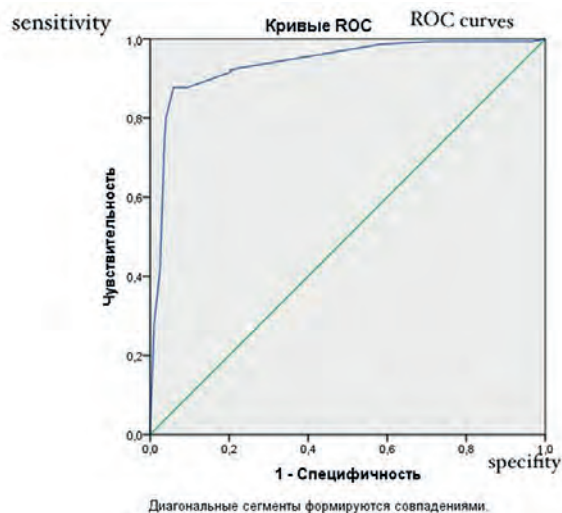


Рис. 4. ROC-кривая для вычисления индивидуального ИВП заболевания
Fig. 4. ROC curve for calculating the individual index of probability of disease progression

Таблица 2. Факторы, влияющие на развитие прогрессирования (n = 356)

Table 2. Factors influencing the development of progression (n = 356)

Показатель Parameter	Прогрессирование Progression				p
	Нет/no (n = 201)		Да/yes (n = 155)		
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	
Протокол Protocol					
ММСЮ-99	105	52,2	105	67,8	0,0001
СЮ-2017	86	42,8	34	21,9	
ЕЕ-2008	10	5,0	16	10,3	
Диагностика Diagnostics					
сверхранняя, до 3 мес very early, up to 3 months	84	41,8	39	25,2	0,0001
ранняя, 3—6 мес early, 3—6 months	68	33,8	47	30,3	
поздняя, более 6 мес late, more than 6 months	49	24,4	69	44,5	
Травма Trauma	38	18,9	51	32,9	0,003
Пол Gender					
мужской male	115	57,2	99	63,9	0,203
женский female	86	42,8	56	36,1	
СЮ Ewing's sarcoma					
классическая classic	168	83,6	137	88,4	0,199
внескелетная extraskeletal	33	16,4	18	11,6	
Стадия Stage					
II	143	71,1	64	41,3	0,000001
III	8	4,0	5	3,2	
IV	50	24,9	86	55,5	
Локализация первичного очага Localization of the primary lesion					
осевой скелет axial skeleton	35	17,4	21	13,5	0,287
таз pelvis	22	11,0	27	17,4	
конечности extremities	115	57,2	83	53,6	
ребра ribs	29	14,4	24	15,5	
Повышение ЛДГ LDH increase	60	29,9	144	92,9	0,00001
Лейкоцитоз Leukocytosis	7	3,5	81	52,3	0,00001
Тромбоцитоз Thrombocytosis	58	28,9	134	86,5	0,00001
Гиперфибриногенемия Hyperfibrinogenetia	19	9,5	134	86,5	0,00001
Патологический перелом Pathological fracture	36	17,9	46	29,7	0,009
Лимфогенное метастазирование Lymphogenous metastasis	6	3,0	18	11,6	0,001
Длина больше 8 см Length more than 8 cm	122	60,7	119	76,8	0,001
Возраст, годы Age, years	10,0 ± 4,4		10,7 ± 4,8		0,168
Первичный объем опухоли, см³ Primary tumor volume, cm³	352,8 ± 255,6		519,0 ± 422,4		0,002
% накопления радиоизотопной диагностики/позитронной эмиссионной томографии до лечения % of radioisotope diagnostics/PET accumulation before treatment	338,2 ± 115,8		517,9 ± 164,7		0,0000001

Таблица 3. Многофакторный логистический регрессионный анализ

Table 3. Multivariate logistic regression analysis

Показатель Parameter	Оценка параметра Parameter estimation	Стандартная ошибка Standard error	Хи-квадрат Вальда Wald Chi-Square	Достигнутый уровень значимости (p) Significance level achieved (p)	Отношение шансов Odds Ratio	95 % доверительный интервал (ДИ) для отношения шансов 95 % confidence interval for odds ratio	
						нижняя lower	верхняя upper
Протокол (1/2/3) Protocol (1/2/3)	–1,885	0,210	80,805	0,0001	0,152	0,101	0,229
Повышение ЛДГ Increased LDH	1,039	0,388	7,186	0,007	2,826	1,322	6,039
Лейкоцитоз Leukocytosis	2,136	0,554	14,884	0,0001	8,466	2,860	25,060
Гиперфибриногенемия Hyperfibrinogenemia	3,475	0,465	55,731	0,0001	32,289	12,968	80,398

Таблица 4. Параметры определения риска прогрессирования

Table 4. Parameters for determining the risk of progression

Фактор Factor	Градация Gradation		Коэффициент Coefficient
Протокол Protocol	ММСЮ-99	1	–1,9
	СЮ-2017	2	
	ЕЕ-2008	3	
Повышение ЛДГ Increased LDH	Нет/No	0	1,0
	Есть/Yes	1	
Лейкоцитоз Leukocytosis	Нет/No	0	2,1
	Есть/Yes	1	
Гиперфибриногенемия Hyperfibrinogenemia	Нет/No	0	3,5
	Есть/Yes	1	

По данным ROC-анализа установлена точка отсечения между наличием и отсутствием прогрессирования, в которой наблюдается наиболее рациональное соотношение чувствительности и специфичности метода (87,7 % и 94,0 % соответственно). При значении ИВП выше 0 частота прогрессирования составила 136/148 (91,9 %), при значении 0 и менее – 19/208 (9,1 %) ($p = 0,00001$).

По результатам анализа когорты пациентов с СЮ ($n = 356$) в рамках данной математической модели 208 (58,4 %) детей отнесены к группе низкого риска прогрессирования, а 148 (41,6 %) – к группе высокого риска (табл. 5).

Таблица 5. Информативность данных групп низкого и высокого риска

Table 5. Informativeness of data for low and high risk groups

Результаты Results	Группа низкого риска/low risk group (n = 208)		Группа высокого риска/high risk group (n = 148)		Всего/total (n = 356)	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
Истинно-отрицательные True negatives	189	90,9	–	–	189	53,1
Ложноотрицательные False negatives	19	9,1	–	–	19	5,3
Истинно-положительные True positive	–	–	136	91,9	136	38,2
Ложноположительные False positives	–	–	12	8,1	12	3,4

При выборе критической точки, равной 0, чувствительность, специфичность, точность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов модели составили 87,7 %, 94,0 %, 91,3 %, 91,9 % и 90,9 % соответственно.

У 208 детей, составивших группу с низким потенциалом ПЗ, оно не было установлено в 9,1 % случаев (19/208), ложноположительных случаев («гипердиагностика») не зафиксировано. В группе с высоким риском прогрессирования частота его развития составила 91,9 % (136/148) ($p = 0,00001$), ложноотрицательных случаев не выявлено. Ложноположительными оказались 12/148 случаев, что составило 8,1 %. Подводя итоги практического применения разработанной модели, следует сказать, что развитие ПЗ не было предсказано у 19/356 (5,3 %) пациентов, а 12 человек без фактического развития прогрессирования были включены в группу высокого риска (12/356, 3,4 %), что повлекло за собой излишнюю интенсификацию лечения.

Обсуждение

СЮ представляет гетерогенную группу агрессивных по клиническому течению опухолей опорно-двигательного аппарата, успешное лечение которых возможно только при использовании комплексного подхода. Несмотря на достижения в терапии СЮ, точный прогноз ПЗ остается сложной задачей. Поиск новых прогностических маркеров, отражающих системные нарушения, связанные с онкологическим заболеванием, является актуальным направлением в проводимых исследованиях. И если размер опухоли, ее локализация, наличие лимфогенного метастазирования и отдаленных гематогенных метастазов являются известными предикторами неблагоприятного прогноза и ПЗ и учитываются в ряде протоколов для интенсификации лечения, то конституциональное состояние организма, пораженного опухолью, зачастую не учитывается при планировании программы терапии.

При многофакторном анализе независимых факторов прогноза нами был выделен инициальный лейкоцитоз. Это подтверждено многими исследователями. В частности, в 2014 г. индийские коллеги во главе с В. Biswas показали, что инициальный уровень

лейкоцитов выше $11 \times 10^9/\text{л}$ связан с более низкими показателями ВБП [10]. Было выявлено, что лейкоциты у пациентов со ЗНО обогащены тканевыми факторами и факторами роста эндотелия сосудов, что способствует опухолевому росту и ПЗ. В частности, A. Schernberg показал, что биологические пути, участвующие в воспалении и иммунитете, играют решающую роль в онкогенезе, и наоборот, наличие ЗНО способствует системной воспалительной реакции [11]. Связанный с опухолью лейкоцитоз и в особенности гранулоцитоз представляют собой паранеопластический синдром, встречающийся при различных типах ЗНО. В свою очередь, системная воспалительная реакция, отображаемая провоспалительными маркерами, такими как С-реактивный белок, прокальцитонин, количество нейтрофилов, лимфоцитов или тромбоцитов, является прогностическим фактором при различных видах рака [12].

A. Digkila показал, что инициальный тромбоцитоз является неблагоприятным прогностическим фактором при многих видах рака. Тромбоциты играют важную роль в гемостазе и целостности сосудов [13]. Они имеют уникальный механизм образования в виде фрагментов цитоплазмы костномозговых мегакариоцитов. ЗНО достаточно часто ассоциированы с инициальным тромбоцитозом, это связано с определенным цитокиновым окружением тромбоцитов, что зачастую ассоциируется с инициальной диссеминацией процесса. Более того, ряд авторов показывают, что инициальный тромбоцитоз служит независимым прогностическим фактором химиорезистентности и плохой выживаемости [14].

X. Zhang в своем исследовании сообщил, что повышенный уровень фибриногена в сыворотке плазмы крови связан с поздней стадией заболевания и плохой выживаемостью у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой [15]. Несколько экспериментальных исследований показали, что фибриноген играет решающую роль в прогрессировании опухоли, индуцируя пролиферацию опухолевых клеток, эпителиально-мезенхимальный переход, миграцию, ангиогенез и гематогенное метастазирование. Было продемонстрировано, что фибриноген действует как резервуар для секретируемых факторов роста, которые регулируют опухолевую пролиферацию, апоптоз, ангиогенез и метастазирование [16].

Ряд авторов к неблагоприятным факторам прогноза относят мужской пол, лихорадку, анемию, инициальный лейкоцитоз, низкую степень лекарственного патоморфоза и режим индукционной ПХТ [17–22].

Системный анализ, проведенный коллективом авторов во главе с S.E. Vosma, определил следующие прогностические факторы, влияющие на ОВ: наличие метастазов на момент постановки диагноза, объем опухоли более 200 мл или наибольший диаметр более 8 см, локализация первичной опухоли в области осевого скелета и таза, гистологический ответ менее 100 %. Такие факторы, как возраст пациента, этническая принадлежность, инициальный уровень ЛДГ, локализация метастазов и метод локального контроля, показали противоречивые результаты и требуют дополнительного анализа [23].

В данном исследовании нами разработан индекс индивидуального прогрессирования у детей с СЮ. Впервые для создания математической модели были использованы не факторы, описывающие опухолевый процесс, а параметры, напрямую отражающие системные нарушения в организме ребенка, больного СЮ. Также впервые оценена прогностическая значимость программы терапии, применяемой у данной когорты пациентов.

Нами выполнен ретроспективный анализ значительного объема клинического материала пациентов детского возраста, проходивших лечение в НИИ ДОиГ за период 10 лет. Определены новые независимые факторы прогноза, влияющие в долгосрочной перспективе на показатели выживаемости. Разработана высокоинформативная формула математического расчета вероятности прогрессирования, позволяющая стратифицировать пациентов на группы риска для выбора оптимальной тактики терапии.

Выводы

Возможность прогноза прогрессирования злокачественного процесса — важная составляющая стратификации в группы риска и планирования программы лечения. Оценка риска с составлением индивидуального прогноза вероятности прогрессирования является приоритетным направлением стратегии развития персонализированной медицины во избежание «перелечивания» пациентов с низким риском и применения более интенсивных режимов терапии у больных с высоким риском прогрессирования. Представленные данные по математическому вычислению индекса индивидуального риска ПЗ продемонстрировали высокую прогностическую способность у детей с СЮ, что дает возможность в клинической практике ранжировать больных в целях определения наиболее оптимального режима терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cotterill S.J., Ahrens S., Paulussen M., Jürgens H.F., Voûte P.A., Gadner H., Craft A.W. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2000;18:3108–14. doi: 10.1200/JCO.2000.18.17.3108.
- Haeusler J., Ranft A., Boelling T., Gosheger G., Braun-Munzinger G., Vieth V., Burdach S., van den Berg H., Juergens H., Dirksen U. The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma (PDMES). *Cancer.* 2010;116:443–50. doi: 10.1002/cncr.24740.
- Ladenstein R., Pötschger U., Le Deley M.C., Whelan J., Paulussen M., Oberlin O., van den Berg H., Dirksen U., Hjorth L., Michon J., Lewis I., Craft A., Jürgens H. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: Results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:3284–91. doi: 10.1200/JCO.2009.22.9864.
- Barker L.M., Pendergrass T.W., Sanders J.E., Hawkins D.S. Survival after recurrence of Ewing's sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol.* 2005;23:4354–62. doi: 10.1200/JCO.2005.05.105.
- Stahl M., Ranft A., Paulussen M., Bölling T., Vieth V., Bielack S., Görtitz I., Braun-Munzinger G., Harges J., Jürgens H., Dirksen U. Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;57:549–53. doi: 10.1002/pbc.23040.
- Романцова О.М., Нисиченко Д.В., Хестанов Д.Б., Хайруллова В.В., Дзампаев А.З., Киргизов К.И. Лечение рецидивов саркомы Юинга у детей и подростков: современный взгляд. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2021;8(3):30–42. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-3-30-42. [Romantsova O.M., Nisichenko D.V., Khestanov D.B., Khairullova V.V., Dzampaev A.Z., Kirgizov K.I. Treatment of relapses of Ewing's sarcoma in children and adolescents: new vision. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2021;8(3):30–42. (In Russ.)].
- Leek L.V.M., Notohardjo J.C.L., de Joode K., Velker E.L., Haanen J.B.A.G., Suijkerbuijk K.P.M., Aarts M.J.B., de Groot J.W.B., Kapiteijn E., van den Berg M., Westgeest H.M., de Gruijl T.D., Retel V.P., Cuppen E., van der Veldt A.A.M., Labots M., Voest E.E., van de Haar J., van den Eertwegh A.J.M. Multi-omic analysis identifies hypoalbuminemia as independent biomarker of poor outcome upon PD-1 blockade in metastatic melanoma. *Sci Rep.* 2024;14(1):11244. doi: 10.1038/s41598-024-61150-y.
- Nazha B., Moussaly E., Zaarour M., Weerasinghe C., Azab B. Hypoalbuminemia in colorectal cancer prognosis: Nutritional marker or inflammatory surrogate? *World J Gastrointest Surg.* 2015;7(12):370–7. doi: 10.4240/wjgs.v7.i12.370.
- Millrud C.R., Kvarnhammar A.M., Uddman R., Björnsson S., Riesbeck K., Cardell L.O. The activation pattern of blood leukocytes in head and neck squamous cell carcinoma is correlated to survival. *PLoS One.* 2012;7(12):e51120. doi: 10.1371/journal.pone.0051120.
- Biswas B., Thakar A., Mohanti B.K., Vishnubhatla S., Bakhshi S. Prognostic factors in head and neck Ewing sarcoma family of tumors. *Laryngoscope.* 2015;125(3):E112–7. doi: 10.1002/lary.24985.
- Schernberg A., Moureau-Zabotto L., Del Campo E.R., Escande A., Ducreux M., Nguyen F., Goere D., Chargari C., Deutsch E. Leukocytosis and neutrophilia predict outcome in locally advanced esophageal cancer treated with definitive chemoradiation. *Oncotarget.* 2017;8(7):11579–88. doi: 10.18632/oncotarget.14584.
- Ohno Y. Role of systemic inflammatory response markers in urological malignancy. *Int J Urol.* 2019;26(1):31–47. doi: 10.1111/iju.13801.
- Digklia A., Voutsadakis I.A. Thrombocytosis as a prognostic marker in stage III and IV serous ovarian cancer. *Obstet Gynecol Sci.* 2014;57(6):457–63. doi: 10.5468/ogs.2014.57.6.457.
- Nakao S., Minaguchi T., Itagaki H., Hosokawa Y., Shikama A., Tasaka N., Akiyama A., Ochi H., Matsumoto K., Satoh T. Pretreatment thrombocytosis as an independent predictive factor for chemoresistance and poor survival in epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2020;13:55. doi: 10.1186/s13048-020-00651-6.
- Zhang X., Long Q. Elevated serum plasma fibrinogen is associated with advanced tumor stage and poor survival in hepatocellular carcinoma patients. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(17):e6694. doi: 10.1097/MD.00000000000006694.
- Witsch E., Sela M., Yarden Y. Roles for growth factors in cancer progression. *Physiology (Bethesda).* 2010;25(2):85–101. doi: 10.1152/physiol.00045.2009.
- Семенова А.И. Саркома Юинга: характеристика заболевания, особенности диагностики, лечебная тактика. *Практическая онкология.* 2010;11(1):45–52. [Semenova A.I. Ewing's sarcoma: characteristics of the disease, diagnostic features, treatment tactics. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology.* 2010;11(1):45–52. (In Russ.)].
- Jagodźńska-Mucha P., Raciborsk A., Koseła-Paterczyk H., Kozak K., Bilska K., Świtaj T., Falkowski S., Dawidowska A., Rutkowski P., Ługowska I. Age as a Prognostic Factor in Patients with Ewing Sarcoma – The Polish Sarcoma Group Experience. *J Clin Med.* 2021;10(16):3627. doi: 10.3390/jcm10163627.
- Юхта Т.В., Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Толкунова П.С., Козлов А.В., Звягинцева Д.А., Андреева Т.В., Смирнов Б.И., Морозова Е.В., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Эффективность высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении детей и молодых взрослых с саркомой Юинга. *Онкогематология.* 2019;14(4):47–58. doi: 10.17650/1818-8346-2019-14-4-47-58. [Yukhta T.V., Kazantsev I.V., Gevorgyan A.G., Tolkunova P.S., Kozlov A.V., Zvyagintseva D.A., Andreeva T.V., Smirnov B.I., Morozova E.V., Safonova S.A., Punanov Yu.A., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. Efficiency of high-dose polychemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of children and young adults with Ewing sarcoma. *Onkogematologiya = Oncohematology.* 2019;14(4):47–58. (In Russ.)].
- Bacci G., Ferrari S., Bertoni F., Rimondini S., Longhi A., Bacchini P., Forni C., Manfrini M., Donati D., Picci P. Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol.* 2000;18(1):4–11. doi: 10.1200/JCO.2000.18.1.4.
- Rodríguez-Galindo C., Liu T., Krasin M.J., Wu J., Billups C.A., Daw N.C., Spunt S.L., Rao B.N., Santana V.M., Navid F. Analysis of prognostic factors in Ewing sarcoma family of tumors: review of St. Jude Children's Research Hospital studies. *Cancer.* 2007;110:375–84. doi: 10.1002/cncr.22821.
- Sasi A., Ganguly S., Biswas B., Pushpam D., Kumar A., Agarwala S., Khan S.A., Kumar V.S., Deo S., Sharma D.N., Biswas A., Mridha A., Barwad A., Thulker S., Bakhshi S. Development and validation of a prognostic score at baseline diagnosis for Ewing sarcoma family of tumors: a retrospective single institution analysis of 860 patients. *Am J Transl Res.* 2022;14(2):927–41. PMID: 35273696.
- Bosma S.E., Ayu O., Fiocco M., Gelderblom H., Dijkstra P.D.S. Prognostic factors for survival in Ewing sarcoma: A systematic review. *Surg Oncol.* 2018;27(4):603–10. doi: 10.1016/j.suronc.2018.07.016.

Статья поступила в редакцию: 16.08.2024. Принята в печать: 28.11.2024.

Article was received by the editorial staff: 16.08.2024. Accepted for publication: 28.11.2024.

Комплексная эндоскопическая диагностика гастроинтестинальной формы острой реакции «трансплантат против хозяина» у детей, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Одноцентровое исследование

В.В. Лозовая¹, О.А. Гусарова², И.О. Костарева¹, О.А. Малихова^{3,4}, А.О. Туманян¹, К.И. Киргизов¹, Т.З. Алиев¹

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

²ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

³Клиника «Hadassah Medical Moscow»; Россия, 121205, Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой бул., 46, стр. 1;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контактные данные: Валерия Витальевна Лозовая lera.lozovaya@bk.ru

Актуальность. Гастроинтестинальная форма (ГИ) является распространенным вариантом острой реакции «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ) у детей, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В России отсутствуют крупные исследования, посвященные изучению особенностей эндоскопической картины и тактики эндоскопической диагностики пациентов с ГИ ОРТПХ.

Цель исследования — разработать оптимальный алгоритм проведения эндоскопического исследования у детей с онкологическими заболеваниями, перенесших алло-ТГСК; сопоставить данные макроскопической картины выявленных изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в соответствии с классификацией Cruz-Correa и Фрайбургскими критериями; определить чувствительность, специфичность и диагностическую точность эндоскопического исследования в проведении дифференциальной диагностики между ГИ ОРТПХ и неспецифическими/вирусными поражениями ЖКТ, а также оценить преимущества комплексного эндоскопического исследования в диагностике ГИ ОРТПХ.

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании, проведенном на базе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с января 2021 г. по сентябрь 2023 г., были проанализированы данные 100 (100 %) пациентов в возрасте до 18 лет с диагнозом «острый лейкоз», перенесших алло-ТГСК. Основную группу исследования составили пациенты с подозрением на ГИ ОРТПХ ($n = 27$; 27 %), которым было выполнено комплексное эндоскопическое исследование — эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и толстокишечная эндоскопия. При появлении диарейного синдрома и/или других проявлений желудочно-кишечных нарушений, возникших после проведения алло-ТГСК у 60 (60 %) пациентов, для исключения бактериальных, вирусных инфекций, грибковых поражений и токсических эффектов лекарственной терапии, на I-м этапе выполнялось микробиологическое исследование кала и ректального мазка. На 2-м этапе — после исключения вышеописанных факторов и подозрении на развитие ГИ ОРТПХ 27 (27 %) пациентам проводилось комплексное эндоскопическое исследование, сопровождающееся взятием биопсийного материала из всех измененных участков слизистой оболочки ЖКТ, а также неизмененных участков 12-перстной и прямой кишки для гистологического исследования — в целях исключения РТПХ и вирусологического исследования — для исключения острых кишечных инфекций (Astrovirus, Norovirus II генотипа, Adenovirus F, Rotavirus A), цитомегаловирусной инфекции, вируса герпеса человека 6-го типа и вируса Эпштейна—Барр в стенке кишки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Результаты комплексного эндоскопического исследования сопоставлялись с данными лабораторных методов диагностики.

Результаты. По результатам комплексного морфологического, иммуногистохимического, микробиологического, вирусологического исследований биоптатов слизистой оболочки ЖКТ, а также ПЦР-методов диагностики кала и ректального мазка ГИ ОРТПХ была подтверждена в 22 (81,5 %) наблюдениях ($n = 22$), из которых в 13,6 % случаев ($n = 3$) визуальные изменения слизистой оболочки отсутствовали. У 5 детей из группы пациентов с подозрением на ГИ ОРТПХ (18,5 %) в 14,8 % случаев был установлен диагноз вирусного энтероколита ($n = 4$): 1 больной — аденовирусный (3,7 %), 2 — цитомегаловирусный (7,4 %) и 1 (3,7 %) — нейтропенический энтероколит; у 1 (3,7 %) пациента наблюдались неспецифические изменения слизистой оболочки, обусловленные применением высокодозной полихимиотерапии. Диагностическая ценность щипцовой биопсии в диагностике ГИ ОРТПХ из измененных участков слизистой оболочки составила 86,4 % ($n = 19$), из неизмененных участков 12-перстной кишки — 9,1 % ($n = 2$) и прямой кишки — 4,5 % ($n = 1$). Достоверно чаще ($p < 0,05$) изменения слизистой оболочки определялись в толстой ($n = 11$; 50 %) и 12-перстной кишке ($n = 5$; 22,7 %), реже — в желудке ($n = 2$; 9,1 %) и пищеводе ($n = 1$; 4,5 %) в виде гиперемии, пастозности ($n = 13$; 59,1 %) и множественных эрозий ($n = 5$; 22,7 %). Специфические изменения слизистой оболочки ($n = 6$; 27,3 %) наблюдались в виде множественных сливающихся между собой эрозий, занимающих большую часть поверхности 12-перстной и толстой кишки ($n = 5$; 22,7 %), и полного отслоения слизистой оболочки 12-перстной кишки ($n = 1$; 4,5 %). Согласно классификации Cruz-Correa в 9,1 % наблюдений ($n = 2$) была установлена 0 степень, в 9,1 % ($n = 2$) — I, в 13,6 % ($n = 3$) — II, в 9,1 % ($n = 2$) — III и в 4,5 % случаев ($n = 1$) — IV степень ГИ ОРТПХ верхних отделов ЖКТ. Согласно Фрайбургским критериям I степень ГИ ОРТПХ нижних отделов ЖКТ отмечалась в 4,5 % наблюдений ($n = 1$), II — в 36,4 % ($n = 8$), III — в 13,6 % ($n = 3$) и IV — в 0 % ($n = 0$). Чувствительность и диагностическая точность комплексного эндоскопического

исследования (проведение ЭГДС и толстокишечной эндоскопии) были выше по сравнению с проведением только толстокишечной эндоскопии и составили 88,9 % и 55,6 %, 85,2 % и 68,5 % соответственно, а специфичность в обоих случаях равнялась 81,5 %. К основным клиническим проявлениям ГИ ОРТПХ относились такие симптомы, как диарея, не купирующаяся приемом лекарственных средств ($n = 17$; 77,3 %), анорексия ($n = 19$; 86,4 %), боли в эпигастрии ($n = 22$; 100 %), тошнота ($n = 12$; 54,5 %), рвота ($n = 4$; 18,2 %), мелена ($n = 3$; 13,6 %).

Заключение. Диагноз ГИ ОРТПХ ставится на основании комплексного обследования пациентов, включающего данные клинической картины, сроки манифестации желудочно-кишечных нарушений, результаты иммуногистохимического, микробиологического, вирусологического исследований биоптатов слизистой оболочки ЖКТ. Пациентам детского возраста при подозрении на развитие ГИ ОРТПХ необходимо провести комплексное эндоскопическое исследование (ЭГДС и толстокишечная эндоскопия), характеризующееся большей чувствительностью по сравнению с проведением только толстокишечной эндоскопии, на 2-м этапе диагностического поиска после исключения вирусной, грибковой и лекарственной этиологии развития желудочно-кишечных нарушений. Эндоскопическое исследование должно сопровождаться обязательным взятием морфологического материала как из измененных, так и из неизмененных участков слизистой оболочки ЖКТ.

Ключевые слова: гастроинтестинальная острая реакция «трансплантат против хозяина», аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, эзофагогастродуоденоскопия, толстокишечная эндоскопия, эндоскопия, педиатрия, детская онкология

Для цитирования: Лозовая В.В., Гусарова О.А., Костарева И.О., Малихова О.А., Туманян А.О., Киргизов К.И., Алиев Т.З. Комплексная эндоскопическая диагностика гастроинтестинальной формы острой реакции «трансплантат против хозяина» у детей, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Одноцентровое исследование. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024; 11(4):60–70.

Информация об авторах

В.В. Лозовая: врач-эндоскопист эндоскопического отделения НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: lera.lozovaya@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6262-7763>

О.А. Гусарова: врач-эндоскопист отделения диагностической эндоскопии МКНЦ им. А.С. Логинова, e-mail: o.a.gusarova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6179-1115>

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

О.А. Малихова: д.м.н., врач-эндоскопист клиники “Hadassah Medical Moscow”, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины РМАНПО, e-mail: malikhova@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>

А.О. Туманян: д.м.н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: tumanyan.armen.o@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5863-5197>

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; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

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

Вклад авторов

В.В. Лозовая, О.А. Гусарова: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ полученных данных, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

И.О. Костарева, К.И. Киргизов, Т.З. Алиев: подготовка визуализации пациентов, обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи

О.А. Малихова, А.О. Туманян: анализ научного материала, научное редактирование статьи

Complex endoscopic diagnosis of the gastrointestinal form of acute graft-versus-host disease in children who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Single-center study

V.V. Lozovaya¹, O.A. Gusarova², I.O. Kostareva¹, O.A. Malikhova^{3,4}, A.O. Tumanyan¹, K.I. Kirgizov¹, T.Z. Aliev¹

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

²Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov, Department of Health in Moscow; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; ³Clinic “Hadassah Medical Moscow”; Bldg. 1, 46, Bolshoi Blvd., Skolkovo Innovation Center, Moscow, 121205, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Background. The gastrointestinal form (GI) is a common variant of acute graft-versus-host disease (aGVHD) in children who have undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). In Russia, there are no large studies devoted to studying the characteristics of the endoscopic picture and tactics of endoscopic diagnosis of patients with GI aGVHD.

Purpose of the study – to develop an optimal algorithm for conducting endoscopic examination in children with cancer who have undergone allo-HSCT, to compare data on the macroscopic picture of detected changes in the gastrointestinal mucosa in accordance with the Cruz-Correa classification and the Freiburg criteria, to determine the sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of endoscopic examination in conducting a differential diagnosis between GI aGVHD and nonspecific/viral lesions of the gastrointestinal tract, as well as assessing the advantages of a comprehensive endoscopic examination in the diagnosis of GI aGVHD.

Materials and methods. In a retrospective study conducted at 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 in the period from January 2021 to September 2023, data from 100 (100 %) patients diagnosed with acute leukemia, under the age of 18 years, who underwent allogeneic HSCT were analyzed. The main study group consisted of patients with suspected GI aGVHD ($n = 27$; 27 %), who underwent a complex endoscopic examination – esophagogastrroduodenoscopy (EGDS) and

colonoscopy. When diarrhea syndrome and/or other manifestations of gastrointestinal disorders appeared after allogeneic HSCT in 60 (60 %) patients, to exclude bacterial, viral infections, fungal infections and toxic effects of drug therapy, patients at the first stage underwent microbiological examination of stool and rectal swab. At the second stage, after excluding the above-described factors and suspicion of the development of GI aGVHD, patients ($n = 27$; 27 %) underwent a comprehensive endoscopic examination, accompanied by the collection of biopsy material from all altered areas of the gastrointestinal mucosa, as well as unchanged areas of the duodenum and rectum. Intestines for histological examination to exclude GVHD and virological studies to exclude acute intestinal infections (Astrovirus, Norovirus genotype 2, Adenovirus F, Rotavirus A), cytomegalovirus infection (CMV), human herpes virus type 6 (HHV-6) and Epstein–Barr Virus (EBV) in the intestinal wall using Polymerase chain reaction (PCR). The results of a comprehensive endoscopic examination were compared with data from laboratory diagnostic methods.

Results. According to the results of complex morphological, immunohistochemical, microbiological, virological studies of biopsy samples of the gastrointestinal mucosa, as well as PCR methods for diagnosing stool and rectal smear, GI aGVHD was confirmed in 22 (81.5 %) of cases ($n = 22$), of which in 13.6 % of cases ($n = 3$) there were no visual changes in the mucous membrane. In 5 (18.5 %) patients from the group of patients with suspected GI aGVHD, a diagnosis of viral enterocolitis was established in 14.8 % of cases ($n = 4$): 1 (3.7 %) patient – adenoviral, 2 (7.4 %) – cytomegalovirus and in 1 (3.7 %) patient – neutropenic enterocolitis; and in 1 (3.7 %) patient – nonspecific changes in the mucous membrane caused by the use of high-dose polychemotherapy. The diagnostic value of forceps biopsy in the diagnosis of GI aGVHD from altered areas of the mucous membrane was 86.4 % ($n = 19$), from unchanged areas of the duodenum – 9.1 % ($n = 2$) and rectum – 4.5 % ($n = 1$). Significantly more often ($p < 0.05$) changes in the mucous membrane were detected in the colon ($n = 11$; 50 %) and duodenum ($n = 5$; 22.7 %), less often in the stomach ($n = 2$; 9.1 %) and esophagus ($n = 1$; 4.5 %) in the form of hyperemia, pastiness ($n = 13$; 59.1 %) and multiple erosions ($n = 5$; 22.7 %). Specific changes in the mucous membrane ($n = 6$; 27.3 %) were determined in the form of multiple erosions merging with each other, occupying most of the surface of the duodenum and colon ($n = 5$; 22.7 %), and complete detachment of the mucous membrane 12 – duodenum ($n = 1$; 4.5 %). According to the Cruz–Correa classification, in 9.1 % of cases ($n = 2$) grade 0 was established, in 9.1 % ($n = 2$) – I, in 13.6 % ($n = 3$) – II, in 9.1 % of observations ($n = 2$) – III and in 4.5 % of observations ($n = 1$) – IV degree of GI aGVHD of the upper gastrointestinal tract. According to the Freiburg criteria – I degree GI aGVHD of the lower gastrointestinal tract in 4.5 % of cases ($n = 1$), II – in 36.4 % ($n = 8$), III – in 13.6 % ($n = 3$) and IV – in 0 % ($n = 0$). The sensitivity and diagnostic accuracy of a complex endoscopic examination (EGDS and colon endoscopy) were higher compared with colon endoscopy alone, and amounted to 88.9 % and 55.6 %, 85.2 % and 68.5 %, respectively, and the specificity was in both cases – 81.5 %. The main clinical manifestations of HI aGVHD included symptoms such as diarrhea that is not controlled by medication ($n = 17$; 77.3 %), anorexia ($n = 19$; 86.4 %), epigastric pain ($n = 22$; 100 %), nausea ($n = 12$; 54.5 %), vomiting ($n = 4$; 18.2 %), melena ($n = 3$; 13.6 %).

Conclusion. The diagnosis of GI aGVHD is made on the basis of a comprehensive examination of patients, including clinical picture data, timing of manifestation of gastrointestinal disorders, results of immunohistochemical, microbiological, virological studies of biopsy samples of the gastrointestinal mucosa. Pediatric patients suspected of developing GI aGVHD require a comprehensive endoscopic examination (EGDS and colonoscopy), which is characterized by greater sensitivity compared to colon endoscopy alone, at the second stage of the diagnostic search after excluding viral, fungal and drug etiologies for the development of gastrointestinal disorders. Endoscopic examination must be accompanied by mandatory collection of morphological material from both changed and unchanged areas of the gastrointestinal mucosa.

Key words: gastrointestinal acute graft-versus-host disease, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, esophagogastroduodenoscopy, colonic endoscopy, endoscopy, pediatrics, pediatric oncology

For citation: Lozovaya V.V., Gusarova O.A., Kostareva I.O., Malikhova O.A., Tumanyan A.O., Kirgizov K.I., Aliev T.Z. Comprehensive endoscopic diagnostics of gastrointestinal acute graft-versus-host disease in children who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A single-center study. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(4):60–70.

Information about the authors

V.V. Lozovaya: Endoscopist of Endoscopy Department of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lera.lozovaya@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6262-7763>

O.A. Gusarova: Endoscopist of Diagnostic Endoscopy Department of Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: o.a.gusarova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6179-1115>

I.O. Kostareva: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

O.A. Malikhova: Dr. of Sci. (Med.), Endoscopist of Clinic “Hadassah Medical Moscow”, Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine at Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: malikhova@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>

A.O. Tumanyan: Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher Scientific Advisory Department of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: tumanyan.armen.o@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5863-5197>

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

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

Authors' contributions

V.V. Lozovaya, O.A. Gusarova: article design, data collection, data analysis, preparation of the list of references, writing the text of the article, composing a resume

I.O. Kostareva, K.I. Kirgizov, T.Z. Aliev: preparation of patient visualization, review of publications on the topic of the article, scientific editing of the article

O.A. Malikhova, A.O. Tumanyan: analysis of scientific material, scientific editing of the article

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

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

Введение

Одним из грозных осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) — результат иммунологического конфликта между зрелыми донорскими Т-лимфоцитами и антиген-презентирующими клетками (АПК) реципиента [1]. В зависимости от степени клинических проявлений и сроков манифестации заболевания выделяют 4 основных вида РТПХ: острую РТПХ (ОРТПХ, пятнисто-папулезная сыпь, тошнота, рвота, потеря веса, профузная диарея, гепатит, холепатия), возникающую в течение 100 дней после трансплантации; персистирующую, имеющую волнообразный характер и признаки классической ОРТПХ без отличительных симптомов хронической РТПХ; синдром перекреста ОРТПХ и хронической РТПХ и хроническую РТПХ [2]. Гастроинтестинальная форма ОРТПХ (ГИ ОРТПХ) остается, прямо или косвенно, одной из причин ранней смертности после алло-ТГСК. Патология ОРТПХ объясняется трехфазным процессом: начальным повреждением эпителия высокодозной химиотерапией в режиме кондиционирования, что в свою очередь приводит к активации АПК реципиента донорскими Т-клетками — это так называемая афферентная фаза и, наконец, эффекторная фаза, которая характеризуется цитотоксическим повреждением клеток и высвобождением воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 и тканевый фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), которые в итоге вызывают некроз тканей (эфферентная фаза). Действие этого патогенетического процесса в индукции ГИ ОРТПХ частично модулируется присутствием клеток, способных подавлять иммунный ответ, таких как Т-регуляторные клетки (Tregs), регуляторные клетки типа 1 Т-клетки и др. [3–5].

К основным факторам риска развития ГИ ОРТПХ относятся неродственный или не полностью совместимый родственник донор стволовых клеток, возраст реципиента, отягощенный соматический анамнез, поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [6–8].

Клинические проявления ГИ ОРТПХ неспецифичны (диарея, тошнота, рвота, анорексия, гематомезис, гематохезия), что затрудняет проведение своевременной дифференциальной диагностики с инфекционными и лекарственными поражениями ЖКТ [9].

Ведущим методом инструментальной диагностики ГИ ОРТПХ является эндоскопический, позволяющий на этапе проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и толстокишечной эндоскопии заподозрить наличие повреждения слизистой оболочки ЖКТ и выполнить прицельное взятие биопсийного материала из измененных участков для морфологической верификации диагноза [10].

Эндоскопические признаки ГИ ОРТПХ зависят от степени тяжести болезни и в большинстве клинических наблюдений проявляются в виде гиперемии, пастозности, эрозий и изъязвлений слизистой оболочки [11, 12]. При тяжелом течении болезни возможно

полное отслоение участков слизистой оболочки ЖКТ, при легком течении или на ранних стадиях — отсутствие видимых изменений [11, 12]. Следует отметить, что выраженность воспалительного процесса в ЖКТ коррелирует со степенью апоптоза эпителиальных клеток слизистой оболочки ЖКТ [13, 14].

Проведение комплексного эндоскопического исследования с применением уточняющих методов эндоскопической диагностики — осмотр в узкоспектральном режиме, близкого фокуса, увеличения, позволяет существенно увеличить частоту выявления ГИ ОРТПХ на ранней стадии болезни и тем самым улучшить прогноз заболевания [15].

Несмотря на то, что за последнее десятилетие накоплен большой опыт в диагностике и лечении пациентов с ГИ ОРТПХ, вопросы тактики проведения эндоскопического исследования, получения биопсийного материала и особенностей эндоскопической картины у данной группы пациентов остаются дискуссионными [10, 12, 16, 17].

Материалы и методы

В ретроспективное наблюдательное исследование были включены 100 (100 %) пациентов в возрасте до 18 лет с гематологическими заболеваниями, перенесшие алло-ТГСК на базе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с января 2021 г. по сентябрь 2023 г. Основную группу исследования составили пациенты с подозрением на ГИ ОРТПХ ($n = 27$; 27 %) после исключения других этиологических факторов развития желудочно-кишечных нарушений, которым было выполнено комплексное эндоскопическое исследование — ЭГДС и толстокишечная эндоскопия. В группу сравнения были включены пациенты без желудочно-кишечных нарушений ($n = 40$; 40 %) и дети с подтвержденными вирусными, грибковыми и бактериальными заболеваниями ($n = 12$; 12 %), а также нарушениями, обусловленными приемом лекарственных препаратов ($n = 5$; 5 %), и пациенты без доказанного этиологического фактора развития желудочно-кишечных проявлений ($n = 16$; 16 %).

Всем пациентам ($n = 60$; 60 %) с желудочно-кишечными нарушениями, предъявляющими жалобы на диарею, анорексию, боли в животе, тошноту, рвоту, мелену, на 1-м этапе для исключения острых вирусных инфекций (Astrovirus, Norovirus II генотипа, Adenovirus F, Rotavirus A), грибковых поражений, токсических эффектов лекарственной терапии и оценки условно-патогенной микрофлоры (анаэробные бактерии, токсины А и В *Clostridium difficile*), пациентам выполнялось микробиологическое исследование кала и ректального мазка.

На 2-м этапе после исключения/подтверждения вирусной, грибковой и лекарственной этиологии развития желудочно-кишечных нарушений пациентам с подозрением на развитие ГИ ОРТПХ ($n = 27$; 100 %) было выполнено комплексное эндоскопическое

исследование верхних и нижних отделов ЖКТ – ЭГДС и толстокишечная эндоскопия – с применением уточняющих методов эндоскопической диагностики – узкоспектральная визуализация, осмотр в режиме увеличения. Каждое эндоскопическое исследование сопровождалось обязательным взятием биопсийного материала из измененных и неизмененных участков слизистой оболочки пищевода, желудка, 12-перстной кишки, слепой, восходящей ободочной, поперечно-ободочной, нисходящей ободочной, сигмовидной и прямой кишки в целях морфологической верификации диагноза, а также для исключения РТПХ-подобных энтеропатий (нейтропенический энтероколит, вирусные энтероколиты, обусловленные инфекцией *Astrovirus*, *Norovirus* II генотипа, *Adenovirus* F, *Rotavirus* A, грибковые, *Candida*-ассоциированные поражения, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ), вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) и вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ)) методами полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Оценка эндоскопической картины верхних отделов ЖКТ осуществлялась согласно классификации Cruz-Correa (табл. 1), нижних отделов – согласно Фрайбургским критериям (табл. 2) и сопоставлялась с результатами морфологического исследования.

Статистический анализ материала проводили с использованием пакета программ IBM SPSS (версия 23).

Таблица 1. Особенности эндоскопической картины верхних отделов ЖКТ согласно классификации Cruz-Correa [18]

Table 1. Features of the endoscopic picture of the upper gastrointestinal tract, according to the Cruz-Correa classification [18]

Степень Degree	Эндоскопическая картина Endoscopic picture
0	Нормальная Normal
I	Потеря сосудистого рисунка и/или умеренная очаговая гиперемия Loss of vascular pattern and/or moderate focal hyperemia
II	Пастозность и/или умеренная диффузная гиперемия Pastosity and/or moderate diffuse hyperemia
III	Пастозность, гиперемия, эрозии и/или кровотечения Pastosity, hyperemia, erosions and/or bleeding
IV	Изъязвление, экссудат и/или кровотечение Ulceration, exudate and/or bleeding

Таблица 2. Особенности эндоскопической картины нижних отделов ЖКТ согласно Фрайбургским критериям [19]

Table 2. Features of the endoscopic picture of the lower gastrointestinal tract, according to the Freiburg criteria [19]

Степень Degree	Эндоскопическая картина Endoscopic picture
I	Нет определенных критериев (отсутствие видимых изменений) No specific criteria (no visible changes)
II	Пятнистая гиперемия, начальные афтозные поражения Patchy hyperemia, initial aphthous lesions
III	Афтозные поражения (подобные болезни Крона) или фокальные эрозии Aphthous lesions (similar to Crohn's disease) or focal erosions
IV	Сливные изъязвления, полное отслоение слизистой оболочки Confluent ulcerations, complete detachment of the mucosa

Различия между группами по категориальным параметрам оценивали с использованием таблиц 2×2 , использовали точный тест Фишера для малых выборок, всегда использовали 2-сторонний p .

Результаты

В исследуемой группе из 100 (100 %) пациентов было 63 (63 %) мальчика и 37 (37 %) девочек, перенесших алло-ТГСК, средний возраст которых составил 9 лет, с направительными диагнозами «острый лимфобластный лейкоз» (ОЛЛ) ($n = 63$; 63 %), «острый миелоидный лейкоз» (ОМЛ) ($n = 31$; 31 %) и другими гематологическими заболеваниями ($n = 6$; 6 %) (табл. 3). Диагноз ГИ оРТПХ согласно результатам морфологического, иммуногистохимического, микробиологического исследований биоптатов слизистой оболочки, а также ПЦР-методов диагностики был подтвержден в 22 % наблюдений ($n = 22$).

Клинические проявления желудочно-кишечных нарушений у пациентов, перенесших алло-ТГСК, были отмечены в 60 % наблюдений ($n = 60$), в 33 % случаев ($n = 33$) на основании клинических проявлений, лабораторных микробиологических и ПЦР-методов диагностики кала и ректального мазка были установлены следующие диагнозы: ротавирусная инфекция ($n = 7$; 7 %), бактериальная инфекция ($n = 5$; 5 %), отсутствие специфического этиологического фактора ($n = 16$; 16 %), а также нарушения, обусловленные приемом лекарственных препаратов ($n = 5$; 5 %). В группе детей с подозрением на оРТПХ ($n = 27$) в 14,8 % наблюдений диагноз вирусного энтероколита был установлен на 2-м этапе диагностики после проведения ПЦР-исследований биоптатов слизистой оболочки ЖКТ, полученных во время комплексного эндоскопического исследования. В 3,7 % случаев ($n = 1$) – аденовирусный, в 7,4 % ($n = 2$) – цитомегаловирусный и в 3,7 % ($n = 1$) – нейтропенический энтероколит и у 1 пациента (3,7 %) установлены неспецифические изменения слизистой оболочки, обусловленные высокодозной полихимиотерапией.

По результатам комплексного эндоскопического исследования у пациентов с ГИ оРТПХ изменения слизистой оболочки достоверно чаще определялись в толстой ($n = 11$; 50 %) и 12-перстной кишке ($n = 5$; 22,7 %), реже – в желудке ($n = 2$; 9,1 %) и пищеводе ($n = 1$; 4,5 %). В 13,6 % наблюдений ($n = 3$) видимые изменения слизистой оболочки верхних и нижних отделов ЖКТ отсутствовали, однако по результатам морфологического исследования биоптатов визуально неизменной слизистой оболочки 12-перстной и прямой кишки диагноз ГИ оРТПХ был подтвержден в 9,1 % ($n = 2$) и 4,5 % ($n = 1$) случаев соответственно (рис. 1). В 18,5 % ($n = 5$) наблюдений изменения слизистой оболочки определялись в 12-перстной ($n = 1$; 3,7 %) (рис. 2), сигмовидной ($n = 1$; 3,7 %) (рис. 3) и прямой кишке ($n = 3$; 11,1 %) и были расценены как проявления ГИ оРТПХ, однако по результатам ПЦР-исследований биоптатов слизистой оболочки

Таблица 3. Характеристика пациентов, перенесших алло-ТГСК и включенных в исследование

Table 3. Characteristics of patients who underwent allo-HSCT and were included in the study

Показатель Parameter	С клиническими проявлениями желудочно-кишечных нарушений With clinical manifestations of gastrointestinal disorders		Без клинических проявлений желудочно-кишечных нарушений Without clinical manifestations of gastrointestinal disorders		Всего Total		p
	n = 60	60 %	n = 40	40 %	n = 100	100 %	
Пол Gender							0,5
девочки female	18	18	19	19	37	37	
мальчики male	42	42	21	21	63	63	
Возрастная группа, годы Age group, years							0,3
0–7	26	26	16	16	42	42	
8–18	34	34	24	24	58	58	
Диагноз Diagnosis							< 0,05
ОЛЛ ALL	36	36	27	27	63	63	
ОМЛ AML	20	20	11	11	31	31	
другие гематологические заболевания other hematological diseases	4	4	2	2	6	6	
Донор стволовых клеток Stem cell donor							0,1
гаплоидентичный haploidentical	21	21	14	14	35	35	
родственный related	20	20	13	13	33	33	
неродственный unrelated	19	19	13	13	32	32	

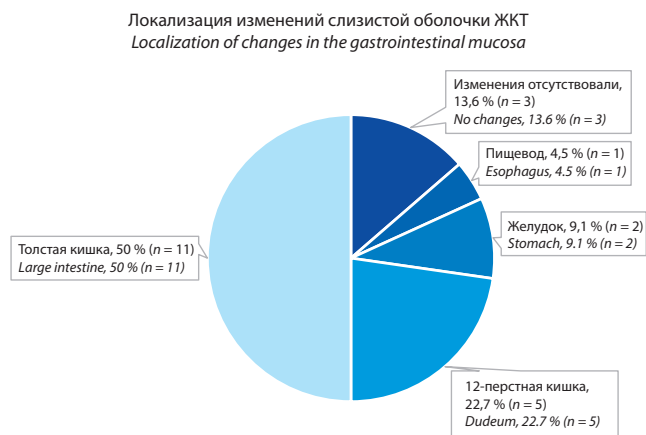


Рис. 1. Распределение пациентов с ГИ оРТПХ в зависимости от локализации изменений слизистой оболочки ЖКТ

Fig. 1. Distribution of patients with GI aGVHD depending on the localization of changes in the gastrointestinal mucosa

была доказана вирусная ($n = 4$; 14,8 %) и лекарственная ($n = 1$; 3,7 %) этиология выявленных изменений слизистой оболочки толстой и 12-перстной кишки. Таким образом, чувствительность, специфичность и диагностическая точность комплексного эндоскопического исследования в проведении дифференциальной диагностики с вирусными энтероколитами и неизмененными участками слизистой оболочки составили 88,9 %, 81,5 % и 85,2 % соответственно.

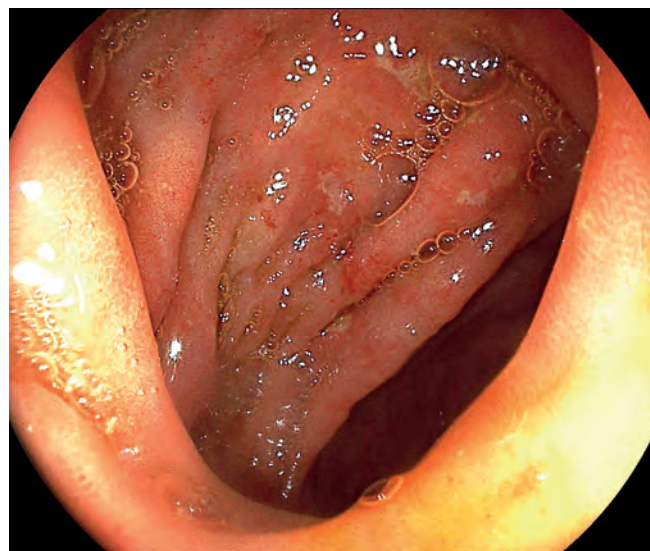


Рис. 2. Осмотр слизистой оболочки 12-перстной кишки в режиме белого света: отмечаются диффузная гиперемия и пастозность слизистой оболочки, по всем стенкам определяются множественные плоские, овальной и круглой формы эрозии, дно которых покрыто налетом фибрина. Данные изменения носят неспецифический характер и обусловлены приемом лекарственных препаратов (собственное наблюдение)

Fig. 2. Examination of the mucous membrane of the duodenum in white light mode: diffuse hyperemia and pastosity of the mucous membrane are noted, multiple flat, oval and round erosions are determined on all walls, the bottom of which is covered with a fibrin coating. These changes are non-specific and are due to the intake of medications (own observation)

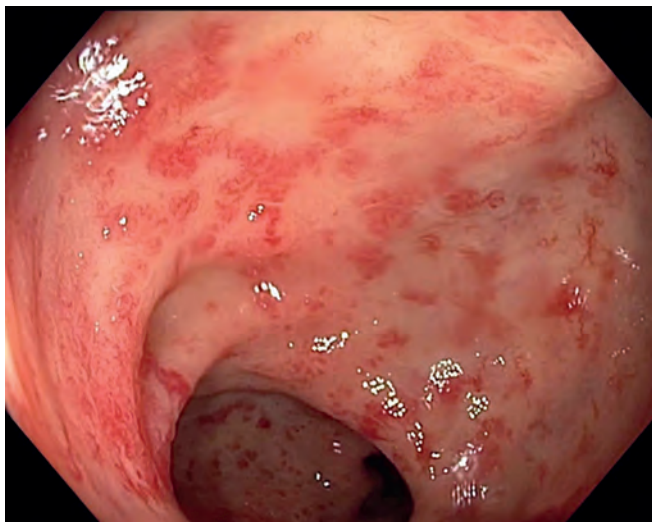


Рис. 3. Осмотр слизистой оболочки дистальной трети сигмовидной кишки в режиме белого света: по всем стенкам определяются множественные отдельно расположенные участки гиперемированной слизистой оболочки, незначительно выступающие над поверхностью визуально неизменной слизистой оболочки. Данная макроскопическая картина соответствует аденовирусной инфекции (собственное наблюдение)

Fig. 3. Examination of the mucous membrane of the distal third of the sigmoid colon in white light mode: multiple separately located areas of hyperemic mucous membrane are determined on all walls, slightly protruding above the surface of the visually unchanged mucous membrane. This macroscopic picture corresponds to adenovirus infection (own observation)

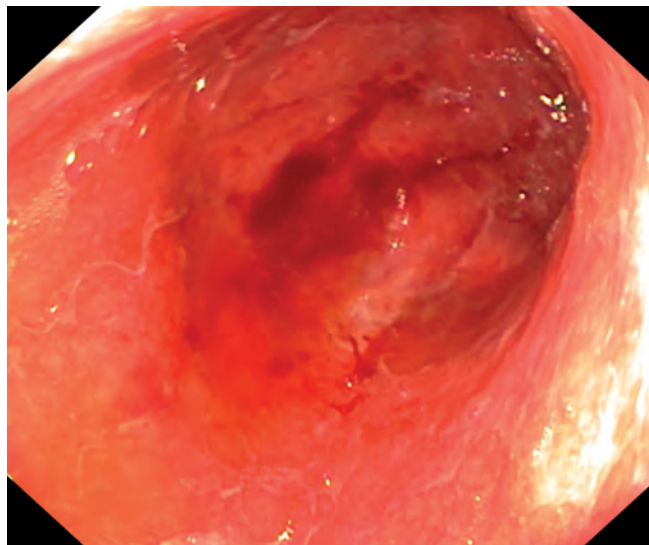


Рис. 4. Изменения слизистой оболочки желудка при осмотре в режиме белого света (III степень по классификации Cruz-Correa): в нижней трети тела и антральном отделе желудка отмечаются выраженная диффузная гиперемия и пастозность слизистой оболочки с множественными линейными эрозиями, с признаками повышенной контактной кровоточивости (собственное наблюдение)

Fig. 4. Changes in the gastric mucosa when examined in white light mode (III degree according to the Cruz-Correa classification): in the lower third of the body and antral part of the stomach, pronounced diffuse hyperemia and pastosity of the mucosa are noted, with multiple linear erosions, with signs of increased contact bleeding (own observation)

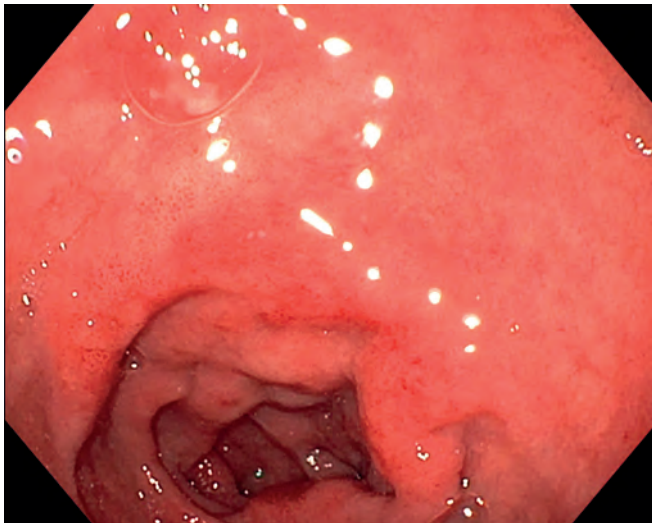


Рис. 5. Изменения слизистой оболочки 12-перстной кишки при осмотре в режиме белого света (II степень по классификации Cruz-Correa): на уровне луковицы и бульбодуоденального перехода отмечаются диффузная умеренно выраженная гиперемия и пастозность слизистой оболочки (собственное наблюдение)

Fig. 5. Changes in the mucous membrane of the duodenum when examined in white light mode (II degree according to the Cruz-Correa classification): at the level of the bulb and bulboduodenal junction, diffuse moderate hyperemia and pastosity of the mucous membrane are noted (own observation)

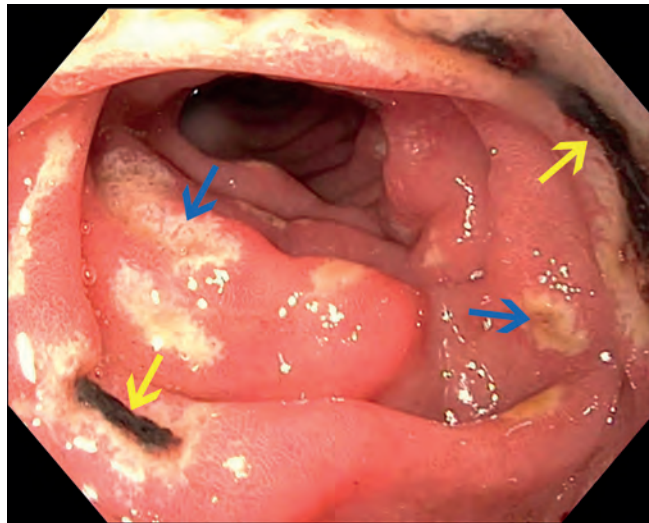


Рис. 6. Изменения слизистой оболочки постбульбарных отделов 12-перстной кишки при осмотре в режиме белого света (IV степень по классификации Cruz-Correa): по всем стенкам определяются множественные эрозии овальной формы, покрытые налетом фибрина (обозначены синими стрелками), а также язвенные дефекты, размерами от 4 до 15 мм в диаметре, дно которых покрыто налетом гемосидерина и фибрина (обозначены желтыми стрелками); перифокально слизистая оболочка пастозная, гиперемированная (собственное наблюдение)

Fig. 6. Changes in the mucous membrane of the postbulbar sections of the duodenum when examined in white light mode (IV degree according to the Cruz-Correa classification): multiple erosions of an oval shape covered with a fibrin coating (indicated by a blue arrows) are determined on all walls, as well as ulcerative defects, ranging in size from 4 to 15 mm in diameter, the bottom of which is covered with a hemosiderin and fibrin coating (indicated by yellow arrows); perifocally, the mucous membrane is pasty, hyperemic (own observation)

Таблица 4. Распределение пациентов с ГИ оРТПХ в зависимости от макроскопических изменений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ согласно классификации Cruz-Correa [18]

Table 4. Distribution of patients with GI aGVHD depending on macroscopic changes in the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract according to the Cruz-Correa classification [18]

Локализация Localization	Степень выраженности изменений слизистой оболочки Degree of severity of changes in the mucous membrane					Пациенты, абс. (%) Patients, abs. (%)
	0	I	II	III	IV	
Пищевод Esophagus	n = 0 (0 %)	n = 0 (0 %)	n = 1 (4,5 %)	n = 0 (0 %)	n = 0 (0 %)	n = 1 (4,5)
Желудок Stomach	n = 0 (0 %)	n = 1 (4,5 %)	n = 0 (0 %)	n = 2 (9,1 %) (рис. 4/fig. 4)	n = 0 (0 %)	n = 3 (13,6)
12-перстная кишка Duodenum	n = 2 (9,1 %)	n = 1 (4,5 %)	n = 2 (9,1 %) (рис. 5/fig. 5)	n = 0 (0 %)	n = 1 (4,5 %) (рис. 6/fig. 6)	n = 6 (27,2)

В зависимости от макроскопических изменений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ согласно классификации Cruz-Correa в 9,1 % наблюдений ($n = 2$) была установлена 0 степень ГИ оРТПХ, в 9,1 % ($n = 2$) – I, в 13,6 % ($n = 3$) – II, в 9,1 % ($n = 2$) – III и в 4,5 % случаев ($n = 1$) – IV степень (табл. 4).

Изменения нижних отделов ЖКТ согласно Фрайбургским критериям отмечались в 54,5 % наблюдений

($n = 12$), из которых I степень ГИ оРТПХ подтвердилась в 4,5 % наблюдений ($n = 1$), II – в 36,4 % ($n = 8$), III – в 13,6 % ($n = 3$) и IV – в 0 % случаев ($n = 0$) (табл. 5).

Наиболее часто отмечались изменения слизистой оболочки верхних и нижних отделов ЖКТ в виде диффузной гиперемии и пастозности слизистой ($n = 13$; 59,1 %), а также множественные эрозированные участки ($n = 5$; 22,7 %). Специфические изменения слизистой

Таблица 5. Распределение пациентов в зависимости от макроскопических изменений слизистой оболочки толстой кишки согласно Фрайбургским критериям [19]

Table 5. Distribution of patients depending on macroscopic changes in the colon mucosa according to the Freiburg criteria [19]

Локализация Localization	Степень выраженности изменений слизистой оболочки Degree of severity of changes in the mucous membrane				Пациенты, абс. (%) Patients, abs. (%)
	I	II	III	IV	
Прямая кишка Rectum	n = 1 (4,5 %)	n = 2 (9,1 %)	n = 1 (4,5 %) (рис. 9/fig. 9)	n = 0 (0 %)	n = 4 (18,1)
Сигмовидная кишка Sigmoid colon	n = 0 (0 %)	n = 2 (9,1 %) (рис. 7/fig. 7)	n = 1 (4,5 %)	n = 0 (0 %)	n = 3 (13,6)
Ободочная кишка Colon	n = 0 (0 %)	n = 1 (4,5 %)	n = 0 (0 %)	n = 0 (0 %)	n = 1 (4,5)
Тотальное поражение Total lesion	n = 0 (0 %)	n = 3 (13,6 %) (рис. 8/fig. 8)	n = 1 (4,5 %) (рис. 9/fig. 9)	n = 0 (0 %)	n = 4 (18,1)



Рис. 7. Изменения слизистой оболочки сигмовидной кишки при осмотре в режиме белого света (II степень согласно Фрайбургским критериям): отмечается пятнистая гиперемия слизистой оболочки за счет локально усиленного сосудистого рисунка, структура ямочного рисунка сохранена, без признаков неопластического процесса (собственное наблюдение)

Fig. 7. Changes in the mucous membrane of the sigmoid colon when examined in white light mode (II degree according to the Freiburg criteria): spotty hyperemia of the mucous membrane is noted due to locally enhanced vascular pattern, the structure of the pit pattern is preserved, without signs of a neoplastic process (own observation)

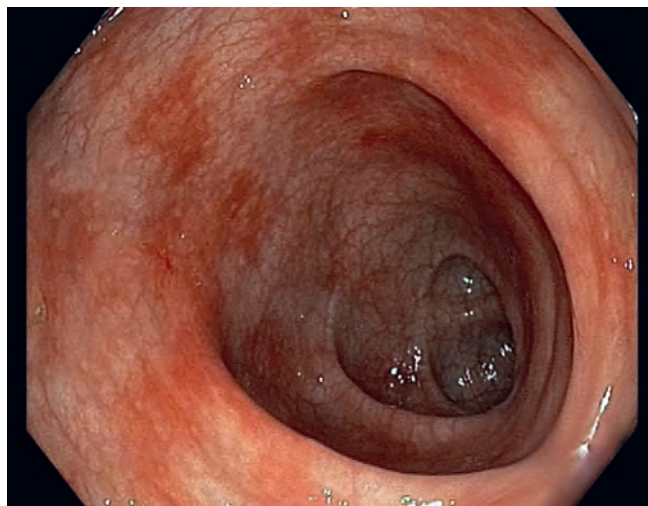


Рис. 8. Изменения слизистой оболочки сигмовидной кишки при осмотре в режиме белого света (II степень согласно Фрайбургским критериям): отмечается диффузная неравномерная гиперемия слизистой оболочки (собственное наблюдение)

Fig. 8. Changes in the mucous membrane of the sigmoid colon when examined in white light mode (II degree according to the Freiburg criteria): diffuse uneven hyperemia of the mucous membrane is noted (own observation)

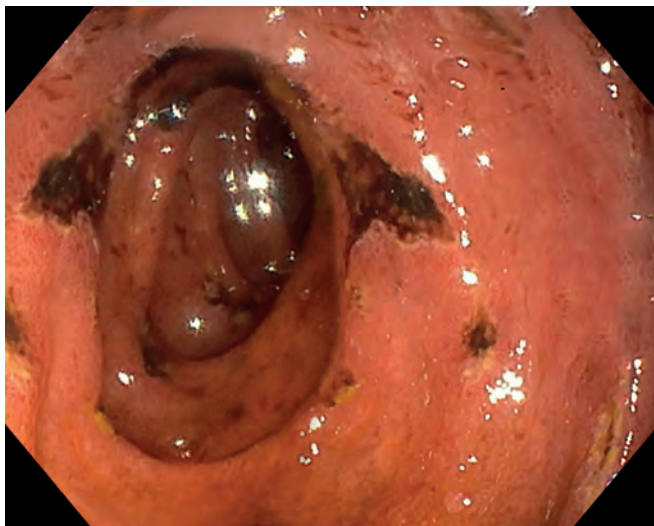


Рис. 9. Изменения слизистой оболочки сигмовидной кишки при осмотре в режиме белого света (III степень согласно Фрайбургским критериям): по всем стенкам определяются множественные плоские эрозии, покрытые налетом гематина, размерами от 3 до 10 мм в диаметре (собственное наблюдение)

Fig. 9. Changes in the mucous membrane of the sigmoid colon when examined in white light mode (III degree according to the Freiburg criteria): multiple flat erosions covered with a hematin coating, ranging in size from 3 to 10 mm in diameter, are determined on all walls (own observation)

оболочки, характерные для ГИ ОРТПХ, позволяющие на этапе эндоскопического исследования провести дифференциальную диагностику с неспецифическими воспалительными изменениями слизистой оболочки, были отмечены в 4,5 % наблюдений ($n = 1$) в виде полного отслоения слизистой оболочки 12-перстной кишки и множественных сливающихся между собой плоско-возвышающихся эрозированных участков, занимающих практически всю поверхность слизистой оболочки 12-перстной и толстой кишки ($n = 5$; 22,7 %).

Чувствительность комплексного эндоскопического исследования, включающего проведение ЭГДС и колоноскопии, была значительно выше, чем изолированное проведение толстокишечной эндоскопии, и составили 100,0 % и 55,6 % соответственно (табл. 6).

Таблица 6. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность комплексного эндоскопического исследования (ЭГДС и колоноскопия) и толстокишечной эндоскопии

Table 6. Sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of complex endoscopic examination (EGDS and colonoscopy) and colonic endoscopy

Статистические параметры Statistical parameters	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	Диагностическая точность, % Diagnostic accuracy, %
Комплексное эндоскопическое исследование (ЭГДС и колоноскопия) Complex endoscopic examination (EGDS and colonoscopy)	88,9	81,5	85,2
Толстокишечная эндоскопия Colonic endoscopy	55,6	81,5	68,5

К основным клиническим проявлениям ГИ ОРТПХ относились такие симптомы, как диарея (77,3 %; $n = 17$), анорексия (86,4 %; $n = 19$), боли в эпигастрии (100 %; $n = 22$), тошнота (54,5 %; $n = 12$), рвота (18,1 %; $n = 4$), мелена (13,6 %; $n = 3$). Следует отметить, что кроме ГИ формы ОРТПХ в 59,0 % ($n = 13$) случаев отмечалась также кожная форма в виде макуло-папулезной сыпи или эритродермии, а в 18,1 % ($n = 4$) она сочеталась с печеночной формой ОРТПХ — с подъемом уровня билирубина и печеночных трансаминаз выше референсных значений.

Обсуждение

Клинические проявления ГИ ОРТПХ не специфичны и могут мимикрировать под неспецифические, вирусные, грибковые поражения слизистой оболочки ЖКТ, а также изменения, обусловленные токсичным действием лекарственных препаратов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что, несмотря на высокие показатели чувствительности, специфичности и диагностической точности комплексного эндоскопического исследования в диагностике ГИ ОРТПХ, метод не позволяет достоверно точно исключать вирусную этиологию изменений слизистой оболочки ЖКТ и может быть рекомендован в качестве эффективного метода диагностики только после проведения всех необходимых методов лабораторной диагностики.

Наибольшую сложность в проведении дифференциальной диагностики ГИ ОРТПХ как на этапе клинической диагностики, так и во время проведения эндоскопического исследования, вызывают такие заболевания, как острые кишечные инфекции, ассоциированные с *Astrovirus*, *Norovirus* II генотипа, *Adenovirus* F, *Rotavirus* A, ЦМВ, ВГЧ-6, ВЭБ, *Clostridium difficile* и нейтропенический энтероколит [14]. Для установления диагноза ГИ ОРТПХ необходимо проведение комплексного обследования пациентов с применением всех уточняющих методов диагностики — морфологического, иммуногистохимического, микробиологического исследований биоптатов слизистой оболочки, а также ПЦР-методов диагностики крови и кала для исключения вирусных инфекций, грибковых поражений, побочных эффектов лекарственной терапии, других этиологических причин [17].

Ведущим методом инструментальной диагностики ГИ ОРТПХ является эндоскопический, позволяющий на этапе эндоскопического исследования заподозрить наличие специфических изменений слизистой оболочки ЖКТ и выполнить прицельное взятие биопсийного материала. Частота поражения верхних и нижних отделов ЖКТ при ГИ ОРТПХ различна: достоверно чаще изменения локализуются в прямой, сигмовидной и 12-перстной кишке [20–27]. Согласно результатам последних исследований, у пациентов детского возраста с ГИ ОРТПХ также отмечается поражение слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки [28–30].

Тактика эндоскопической диагностики пациентов детского возраста с подозрением на ГИ оРТПХ, по данным зарубежных исследований, различна: ряд авторов указывают на необходимость проведения только ректо- и сигмоскопии, другие – тотальной колоноскопии с интубацией подвздошной кишки, остальные рекомендуют проведение ЭГДС и толстокишечной эндоскопии.

В нашем исследовании всем пациентам были выполнены ЭГДС и тотальная колоноскопия без интубации и осмотра слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки. Результаты исследования показали, что, несмотря на преимущественное поражение слизистой оболочки нижних отделов ЖКТ при развитии ГИ оРТПХ у детей, перенесших алло-ТГСК, в 27,2 % наблюдений отмечались изменения слизистой оболочки 12-перстной кишки, в том числе на стадии ее полного отслоения. Также следует отметить, что в 13,6 % случаев видимые изменения слизистой оболочки ЖКТ отсутствовали, однако морфологическое исследование биоптатов неизменной слизистой оболочки 12-перстной и прямой кишки подтвердили диагноз ГИ оРТПХ.

Заключение

Диагноз ГИ оРТПХ ставится на основании комплексного обследования пациентов, включающего данные клинической картины, сроки манифестации желудочно-кишечных нарушений, результаты иммуногистохимического, микробиологического, вирусологического исследований биоптатов слизистой оболочки ЖКТ, а также ПЦР-методов диагностики кала и ректального мазка. Пациентам детского возраста при подозрении на развитие ГИ оРТПХ необходимо проведение комплексного эндоскопического исследования (ЭГДС и толстокишечная эндоскопия), характеризующегося большей чувствительностью по сравнению с проведением только толстокишечной эндоскопии, на 2-м этапе диагностического поиска после исключения вирусной, грибковой и лекарственной этиологии развития желудочно-кишечных нарушений. Эндоскопическое исследование должно сопровождаться обязательным взятием морфологического материала как из измененных, так и из неизмененных участков слизистой оболочки ЖКТ.

Целесообразность осмотра терминального отдела подвздошной кишки у пациентов с подозрением на ГИ оРТПХ требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cahn J.Y., Klein J.P., Lee S.J., Milpied N., Blaise D., Antin J.H., Leblond V., Ifrah N., Jouet J.P., Loberiza F., Ringden O., Barrett A.J., Horowitz M.M., Socié G.; Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire; Dana Farber Cancer Institute; International Bone Marrow Transplant Registry. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood*. 2005;106(4):1495–500. doi: 10.1182/blood-2004-11-4557.
- Материалы Всероссийского конгресса с международным участием «Инновации в детской гематологии, онкологии и иммунологии: от науки к практике», 1–3 июня 2023 г. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023;22(2). [Proceedings of the All-Russian Congress with international participation “Innovations in pediatric hematology, oncology and immunology: from science to practice”, June 1–3, 2023. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2023;22(2). (In Russ.).]
- Mariotti J., Penack O., Castagna L. Acute Graft-versus-Host-Disease Other Than Typical Targets: Between Myths and Facts. *Transplant Cell Ther*. 2020;27(2):115–24. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.09.033.
- Sugihara Y., Hiraoka S., Yasutomi E., Oka S., Yamasaki Y., Inokuchi T., Kinugasa H., Takahara M., Morito Y., Takahashi S., Harada K., Tanaka T., Otsuka F., Okada H. Observer agreement for the diagnosis of intestinal acute graft-vs.-host disease based on the presence of villous atrophy in the terminal ileum. *Exp Ther Med*. 2020;19(4):3076–80. doi: 10.3892/etm.2020.8538.
- Ferrara J.L., Harris A.C., Greenson J.K., Braun T.M., Holler E., Teshima T., Levine J.E., Choi S.W., Huber E., Landfried K., Akashi K., Vander Lugt M., Reddy P., Chin A., Zhang Q., Hanash S., Paczesny S. Regenerating islet-derived 3-alpha is a biomarker of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood*. 2011;118(25):6702–8. doi: 10.1182/blood-2011-08-375006.
- Qayed M., Wang T., Hemmer M.T., Spellman S., Arora M., Couriel D., Alousi A., Pidala J., Abdel-Azim H., Aljurf M., Ayas M., Bitan M., Cairo M., Choi S.W., Dandoy C., Delgado D., Gale R.P., Hale G., Frangoul H., Kamble R.T., Kharfan-Dabaja M., Lehman L., Levine J., MacMillan M., Marks D.I., Nishihori T., Olsson R.F., Hematti P., Ringden O., Saad A., Satwani P., Savani B.N., Schultz K.R., Seo S., Shenoy S., Waller E.K., Yu L., Horowitz M.M., Horan J. Influence of age on acute and chronic GVHD in children undergoing HLA-identical sibling bone marrow transplantation for acute leukemia: implications for prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(3):521–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.11.004.
- Vignon M., Andreoli A., Dhédin N., Lengliné E., Masson E., Robin M., Granier C., Larghero J., Schlageter M.H., de Latour R.P., Socié G., Boissel N. Graft-versus-host disease in adolescents and young adults (15–24 years old) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia in first complete remission. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2017;6(2):299–306. doi: 10.1089/jayao.2016.0060.
- Cotliar J.A., ed. Pediatric graft-versus-host disease. *Atlas of Graft-Versus Host Disease: Approaches to Diagnosis and Treatment*. 2017;105–123. doi: 10.1007/978-3-319-46952-2_9.
- Hiejima E., Nakase H., Matsuura M., Honzawa Y., Higuchi H., Saido S., Umeda K., Hiramatsu H., Adachi S., Izawa K., Kawai T., Yasumi T., Nishikomori R., Heike T. Diagnostic accuracy of endoscopic features of pediatric acute gastrointestinal graft-versus-host disease. *Dig Endosc*. 2016;28(5):548–55. doi: 10.1111/den.12604.
- Altun R., Gökmen A., Tek İ., Soydan E., Kurt Yüksel M. Endoscopic evaluation of acute intestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Turk J Gastroenterol*. 2016;27(4):312–6. doi: 10.5152/tjg.2016.15353.
- Appelbaum F.R. Hematopoietic cell transplantation as immunotherapy. *Nature*. 2001;411(6835):385–9. doi: 10.1038/35077251.

12. Wagner J.E. Jr, Vogelsang G.B, Beschoner W.E. Pathogenesis and pathology of graft-vs.-host disease. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1989;11(2):196–212. PMID: 2665549.
13. Washington K., Jagasia M. Pathology of graft-versus-host disease in the gastrointestinal tract. *Hum Pathol.* 2009;40(7):909–17. doi: 10.1016/j.humpath.2009.04.001.
14. Gómez-Venegas A.A., Mosquera-Klinger G., Carvajal J.J., Juliao-Baños F., Goldstein-Rothstein A., Pérez-Cadavid J.C., Morantes Rubiano J.F. Gastrointestinal involvement due to graft-versus-host disease. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2022;37(2):225–32. doi: 10.22516/25007440.771.
15. Kreisel W., Dahlberg M., Bertz H., Harder J., Potthoff K., Deibert P. Schmitt-Graeff A., Finke J. Endoscopic diagnosis of acute intestinal GVHD following allogeneic hematopoietic SCT: a retrospective analysis in 175 patients. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(3):430–8. doi: 10.1038/bmt.2011.137.
16. Martensson T., Mellgren K., Toporski J., Arvidson J., Szakos A., Casswall T.H., Gustafsson B. Clinical relevance of endoscopy with histopathological assessment in children with suspected gastrointestinal graft-versus-host disease. *Clin Transplant.* 2020;34(7):e13867. doi: 10.1111/ctr.13867.
17. Martensson T., Szakos A., Mellgren K., Toporski J., Arvidson J., Casswall T.H., Gustafsson B. Choice of Endoscopic Procedure in Children With Clinically Suspected Gastrointestinal Graft-versus-host Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(5):744–50. doi: 10.1097/MPG.0000000000001776.
18. Cruz-Correa M., Poonawala A., Abraham S.C., Wu T.T., Zahurak M., Vogelsang G., Kalloo A.N., Lee L.A. Endoscopic findings predict the histologic diagnosis in gastrointestinal graft versus host disease. *Endoscopy.* 2002;34(10):808–13. doi: 10.1055/s-2002-34257.
19. Altun R., Gökmen A., Tek İ., Soydan E., Kurt Yüksel M. Endoscopic evaluation of acute intestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Turk J Gastroenterol.* 2016;27(4):312–6. doi: 10.5152/tjg.2016.15353.
20. Ross W.A., Ghosh S., Dekovich A.A., Liu S., Ayers G.D., Cleary K.R., Lee J.H., Couriel D. Endoscopic biopsy diagnosis of acute gastrointestinal graft-versus-host disease: rectosigmoid biopsies are more sensitive than upper gastrointestinal biopsies. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(4):982–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01639.x.
21. Ma C., Maluf H.M., Liu T.C. Acute graft-versus-host disease is more prevalent and severe in the lower than the upper gastrointestinal tract. *Hum Pathol.* 2015;46(10):1480–7. doi: 10.1016/j.humpath.2015.06.005.
22. Crowell K.R., Patel R.A., Fluchel M., Lowichik A., Bryson S., Pohl J.F. Endoscopy in the diagnosis of intestinal graft-versus-host disease: is lower endoscopy with biopsy as effective in diagnosis as upper endoscopy combined with lower endoscopy? *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(11):1798–800. doi: 10.1002/pbc.24634.
23. Thompson B., Salzman D., Steinhauer J., Lazenby A.J., Wilcox C.M. Prospective endoscopic evaluation for gastrointestinal graft-versus-host disease: determination of the best diagnostic approach. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38(5):371–6. doi: 10.1038/sj.bmt.1705453.
24. Ip S., Marquez V., Schaeffer D.F., Donnellan F. Sensitivities of biopsy sites in the endoscopic evaluation of graft-versus-host disease: retrospective review from a tertiary center. *Dig Dis Sci.* 2016;61(8):2351–6. doi: 10.1007/s10620-016-4142-1.
25. Lee K.J., Choi S.J., Yang H.R., Chang J.Y., Kang H.J., Shin H.Y., Kang G.H., Ko J.S., Moon J.S. Stepwise Endoscopy Based on Sigmoidoscopy in Evaluating Pediatric Graft-versus-Host Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2016;19(1):29–37. doi: 10.5223/pghn.2016.19.1.29.
26. Aslanian H., Chander B., Robert M., Cooper D., Proctor D., Seropian S., Jain D. Prospective evaluation of acute graft-versus-host disease. *Dig Dis Sci.* 2012;57(3):720–5. doi: 10.1007/s10620-011-1938-x.
27. Roy J., Snover D., Weisdorf S., Mulvahill A., Filipovich A., Weisdorf D. Simultaneous upper and lower endoscopic biopsy in the diagnosis of intestinal graft-versus-host disease. *Transplantation.* 1991;51(3):642–6. doi: 10.1097/00007890-199103000-00019.
28. Nydegger A., Catto-Smith A.G., Tiedemann K., Hardikar W. Diagnosis of gastrointestinal graft-versus-host disease— is rectal biopsy enough? *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(5):561–6. doi: 10.1002/pbc.20924.
29. Rowlings P.A., Przepiorka D., Klein J.P., Gale R.P., Passweg J.R., Henslee-Downey P.J., Cahn J.Y., Calderwood S., Gratwohl A., Socié G., Abecasis M.M., Sobocinski K.A., Zhang M.J., Horowitz M.M. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol.* 1997;97(4):855–64. doi: 10.1046/j.1365-2141.1997.1112925.x.
30. Shulman H.M., Kleiner D., Lee S.J., Morton T., Pavletic S.Z., Farmer E., Moresi J.M., Greenson J., Janin A., Martin P.J., McDonald G., Flowers M.E., Turner M., Atkinson J., Lefkowitz J., Washington M.K., Prieto V.G., Kim S.K., Argenyi Z., Diwan A.H., Rashid A., Hiatt K., Couriel D., Schultz K., Hymes S., Vogelsang G.B. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(1):31–47. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.10.023.

Статья поступила в редакцию: 01.10.2024. Принята в печать: 10.11.2024.

Article was received by the editorial staff: 01.10.2024. Accepted for publication: 10.11.2024.

Истинная полицитемия у детей: обзор литературы

А.В. Богданов, А.В. Пшонкин

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

Контактные данные: Алексей Владимирович Богданов alexeivld@mail.ru

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) представляют собой клональные миелоидные заболевания, характеризующиеся гиперпродукцией дифференцированных гемопоэтических клеток. Истинная полицитемия (ИП) относится к группе Rh-негативных ХМПЗ и связана с высоким риском развития тромбоза, геморрагических осложнений и фенотипической трансформацией заболевания в миелофиброз или острый миелобластный лейкоз. ИП встречается крайне редко среди детей, в первую очередь при диагностике заболевания необходимо исключить вторичную причину эритроцитоза. Заболеваемость ИП составляет 0,18 на 100 тыс. детского населения в год. Только половина пациентов детского возраста с ИП имеют симптомы, связанные с полицитемией. У большинства детей ИП диагностируют случайно, когда в общем анализе крови отмечается повышение концентрации гемоглобина или показателя гематокрита. Мутация в гене JAK2 включена в диагностические критерии ИП, однако ее распространенность среди детей значительно ниже, чем среди взрослых. У взрослых пациентов с ИП определена тактика терапии в зависимости от риска возникновения осложнений: возраст старше 60 лет, тромботические осложнения в анамнезе. Дети крайне редко имеют в анамнезе тромботические события и поэтому относятся к группе низкого риска. В настоящее время для них не определены факторы риска, связанные с прогнозом и осложнениями заболевания, также ограничены данные о результатах применения циторедуктивной терапии, общего алгоритма по тактике лечения ИП в детской популяции не разработано, в основном опыт терапии экстраполируется с взрослых клинических протоколов лечения.

Ключевые слова: истинная полицитемия, миелопролиферативные заболевания, циторедуктивная терапия

Для цитирования: Богданов А.В., Пшонкин А.В. Истинная полицитемия у детей: обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(4):71–80.

Информация об авторах

А.В. Богданов: аспирант, врач-детский онколог стационара кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alexeivld@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6028-9860>

А.В. Пшонкин: к.м.н., врач-гематолог, врач-детский онколог, заведующий стационаром кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, email: alexey.pshonkin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>, SPIN-код: 6270-4864

Вклад авторов

А.В. Богданов: разработка дизайна статьи, сбор данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи

А.В. Пшонкин: анализ научного материала, написание текста статьи, научное редактирование статьи

Polycythemia vera in children: a literature review

A.V. Bogdanov, A.V. Pshonkin

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

Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms (MPNs) are clonal myeloid diseases characterized by hyperproduction of differentiated hematopoietic cells. Polycythemia vera (PV) belongs to the group of MPNs and is associated with a high risk of thrombosis, hemorrhagic complications and phenotypic transformation of the disease into myelofibrosis or acute myeloid leukemia. PV is extremely rare among children, first of all, when diagnosing the disease, it is necessary to exclude the secondary cause of erythrocytosis. The incidence of PV is 0.18 per 100,000 people-years the child population. Only half of pediatric patients with PV have symptoms associated with polycythemia. In most children, PV is diagnosed accidentally when an increase in hemoglobin concentration or hematocrit is noted in the full blood count. The mutation JAK2 gene is included in the diagnostic criteria of PV, but its prevalence among children is significantly lower than among adults. In adult patients with PV, the tactics of therapy were determined depending on the risk of complications of the disease: age over 60 years, a history of thrombotic complications. Children rarely have a history of thrombotic events and therefore belong to the low-risk group. Risk factors related to the prognosis and complications of the disease have not been identified for them, data on the results of cytoreductive therapy are also limited, a general algorithm for the treatment of PV in the pediatric population has not been developed, mainly the experience of therapy is extrapolated from adult clinical treatment protocols.

Key words: polycythemia vera, myeloproliferative neoplasms, cytoreductive therapy

For citation: Bogdanov A.V., Pshonkin A.V. Polycythemia vera in children: a literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(4):71–80.

Information about the authors

A.V. Bogdanov: Graduate Student, Pediatric Oncologist of the Hospital for Short-Term Treatment at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexeivld@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6028-9860>

A.V. Pshonkin: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist, Pediatric Oncologist, Head of the Hospital for Short-Term Treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexey.pshonkin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>, SPIN-code: 6270-4864

Authors' contribution

A.V. Bogdanov: article design development, data collection, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article

A.V. Pshonkin: analysis of scientific material, writing the text of the article, 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

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) представляют собой клональные миелоидные заболевания, характеризующиеся гиперпродукцией дифференцированных гемопоэтических клеток [1].

В 2008 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) пересмотрела классификацию ХМПЗ. Выделяют 4 классических ХМПЗ: Ph-позитивные, куда входит хронический миелоидный лейкоз с перестройкой гена *BCR:ABL*, и Ph-негативные ХМПЗ, которые включают истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ). Также в группу ХМПЗ были включены следующие нозологии: хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, системный мастоцитоз, миелопролиферативные заболевания неклассифицированные [2]. Все они наиболее часто встречаются у пациентов старше 60 лет и крайне редко — в детском возрасте [1]. У детей эритроцитоз чаще всего имеет вторичный характер, т.е. выступает как проявление воздействия экзогенного фактора (курение, пребывание в высокогорной местности, гормональная терапия андрогенами) или другой нозологии — хроническая обструктивная болезнь легких, врожденные пороки сердца «синего» типа, сосудистые аномалии (синдромы Тоссинг–Бинга, Эйзенменгера), болезни почек (кисты, опухоли, нарушение кровотока), эритропоэтин-продуцирующие опухоли, гемоглобинопатии, семейные формы эритроцитоза. Поэтому ИП является диагнозом исключения, необходимо выполнение ряда лабораторных и инструментальных исследований для проведения дифференциальной диагностики.

Согласно литературным данным, клиническое течение и молекулярные события при ИП у детей и взрослых имеют существенные различия. В 2022 г. ВОЗ обновила критерии диагностики ИП для взрослых больных. Драйверная мутация в гене *JAK2* включена в диагностические критерии ИП, однако ее распространенность среди детей значительно ниже, чем среди взрослых [3]. В литературе мало данных по клиническому течению и исходам заболевания у детей. У взрослых пациентов определена тактика терапии в зависимости от риска возникновения осложнений: возраст старше 60 лет, тромботические осложнения в анамнезе [4]. Дети крайне редко имеют в анамнезе тромботические события, в настоящее время для них не определены факторы риска, связанные с прогнозом и осложнениями заболевания, также неизвестны результаты применения лекарственной терапии.

Эпидемиология

ХМПЗ у детей и подростков встречается в 100 раз реже, чем у взрослых пациентов [5]. ИП наблюдается во всех популяциях и возрастах, включая детей, подростков и молодых взрослых. Средний возраст на момент постановки диагноза составляет 60 лет, четверть случаев возникает в возрасте до 50 лет, десятая часть — в возрасте до 40 лет. Заболеваемость ИП во всей популяции в США составляет 1,9 на 100 тыс. населения в год, соотношение мужчин и женщин 2,8:1,3. Данных о распространенности и заболеваемости ХМПЗ среди детей в мире нет. В целом заболеваемость можно оценить как 0,82 на 100 тыс. населения в год (от 0,1 до 2,25): частота ЭТ составляет около 0,6 на 100 тыс. населения в год, ИП — 0,18 на 100 тыс. населения в год и частота ПМФ — 0,53 на 100 тыс. населения в год [6].

Мутационный профиль у детей и взрослых

Мутацию в гене *JAK2V617F* (95 %), либо в *JAK2*-экзоне 12 (3 %) имеют 98 % взрослых пациентов с ИП [4]. Систематический обзор когорты пациентов детского возраста, который провели Ianotto et al., включал 396 больных с ЭТ и 75 пациентов с ИП в возрасте до 20 лет. Из 75 детей с ИП, прошедших полное молекулярно-генетическое исследование на *JAK2*, мутация *JAK2V617F* встречалась в 24 % случаев, и в 2 % наблюдений 12-й экзон *JAK2*, что значительно ниже, чем у взрослых пациентов [6]. В ретроспективном исследовании Sobas et al. среди 81 пациента с ИП со средним возрастом 20 лет были оценены драйверные мутации: в 86,4 % случаев была выявлена *JAK2V617F* и в 6,2 % — 12-й экзон *JAK2*, у остальных драйверная мутация не была определена [7].

Клинические симптомы

У большинства детей ИП диагностируют случайно, когда в общем анализе крови отмечается повышение концентрации гемоглобина или показателя гематокрита. Анализ медицинских данных 1545 взрослых пациентов с ИП определил следующие ведущие симптомы заболевания: пальпируемая спленомегалия (46 %), аквагенный зуд (36 %), эритропелалгия (29 %), артериальный тромбоз (16 %), венозный тромбоз (7 %), крупное кровотечение (4 %) [1]. Только половина пациентов детского возраста с ИП имеют симптомы, связанные с полицитемией [8] (табл. 1) [7].

Патогенез заболевания

JAK2 потенцируют сигналы роста и дифференцировки в компартменте гемопоэтических стволовых

Таблица 1. Сравнение клинических проявлений ИП у взрослых и пациентов до 25 лет

Table 1. Comparison of clinical manifestations of PV in adults and patients under 25 years of age

Показатель Parameter	Взрослые/ Adults, n = 1545 (A. Tefferi et al., 2013)	Дети и молодые взрослые до 25 лет/Children and young adults up to 25 years old, n = 81 (Sobas et al., 2022)
Плеторический синдром — обусловлен увеличением массы циркулирующих эритроцитов Plethoric syndrome — caused by an increase in the mass of circulating red blood cells		
Головокружение/головная боль Dizziness/headache	—	—
Преходящее нарушение зрения (слепота, скотомы, офтальмологическая мигрень) Transient visual impairment (blindness, scotomas, ophthalmic migraine)	53/374 (14 %)	—
Приступы стенокардии Attacks of angina	—	—
Эритромелалгия (чаще при Plt > 400 тыс/мкл) Erythromelalgia (more common with Plt > 400 thousand/mcl)	403/1412 (29 %)	43 (10,8 %)
Миелопролиферативный синдром — обусловлен гиперплазией 3 ростков кроветворения Myeloproliferative syndrome — caused by hyperplasia of 3 hematopoietic lineages		
Кожный зуд Skin itching	485/1349 (36 %)	13/81 (19,7 %)
Потливость/лихорадка/слабость/боль в костях Sweating/fever/weakness/bone pain	—	20 (34,5 %)
Пальпируемая спленомегалия Palpable splenomegaly	36 %	25 (31 %)

клеток (ГСК) за счет усиления передачи сигнала с рецепторов, которые не обладают собственной киназной активностью. К таким рецепторам относят рецептор эритропоэтина, тромбопоэтина, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Мутация гена *JAK2V617F* приводит к усилению передачи сигнала и вследствие этого к панмиелозу и увеличению количества эритроцитов, нейтрофилов и тромбоцитов [9] (рис. 1а). Немутированные гетерозиготные и гомозиготные стволовые клетки и предшественники *JAK2V617F* могут заселять гемопоэтический компартмент в различных комбинациях [10]. Гетерозиготные и гомозиготные клетки *JAK2V617F* различаются по своему биологическому поведению, что влияет на степень усиления передачи сигнала *JAK2V617F*. Вариабельность генотипов и их клональная экспансия определяются количественными показателями *JAK2V617F*, которые варьируют от долей процента до 100 %, что клинически интерпретируется как частота аллельного варианта (ЧАВ) или аллельная нагрузка (рис. 1б) [11].

JAK2V617F-мутантные ГСК в избытке вырабатывают цитокины и активные формы кислорода, которые изменяют клеточный состав костного мозга (КМ), усиливают рост клональных клеток, вызывают геномную нестабильность, миелофиброз (МФ) и остеосклероз [12].

Мутация в гене *JAK2V617F* возникает в компартменте ГСК и встречается как в клетках миелоидного, так и лимфоидного происхождения [13]. Также мутация может быть обнаружена как клональная мутация кроветворения у клинически здоровых людей, что свидетельствует о доклинической фазе течения заболевания [14]. Два исследования показали течение длительного латентного периода между приобретением мутации *JAK2V617F* и дебютом ХМПЗ [15, 16], они могут возникать за десятилетия до появления

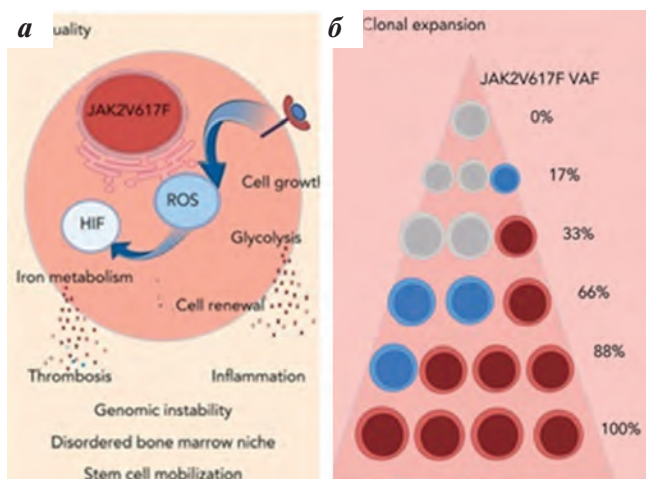


Рис. 1. Клональные изменения при ИП [9]: а — чрезмерная передача сигналов *JAK2V617F* в клетках включает пути ROS (активные формы кислорода) и HIF (фактор, индуцируемый гипоксией), что приводит к активации путей внутри ГСК; б — *JAK2V617F* может присутствовать в одной клетке в виде единственной копии (гетерозигота, синий кружок) или в виде двойной копии (гомозигота, красный кружок). ЧАВ *JAK2V617F* в ИП может варьировать от 1 до 100 %, в зависимости от относительных количеств различных генотипов *JAK2V617F*

Fig. 1. Clonal changes in PV [9]: а — excessive transmission of *JAK2V617F* signals in cells includes ROS (reactive oxygen species) and HIF (hypoxia-induced factor) pathways, which leads to activation of pathways within HSCs; б — *JAK2V617F* can be present in one cell as a single copy (heterozygote, blue) or as a double copy (homozygote, red). The frequency of *JAK2V617F* in IP can vary from 1 to 100 %, depending on the relative amounts of different *JAK2V617F* genotypes

заболевания, в некоторых случаях внутриутробно, со средним латентным периодом между приобретением мутации и клиническим проявлением заболевания до 30 лет. После приобретения драйверной мутации последующая экспансия клона с мутацией в ГСК находится под влиянием дополнительных факторов, включая появление других aberrаций генов [17], воспаление [18], повреждение микроокружения КМ [19].

Большое количество генов, несущих мутации в гемопоэтических клетках пациентов с ХМПЗ, было идентифицировано с помощью целевого секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) и полноэкзомного секвенирования. В контексте ХМПЗ предлагается дополнительно различать драйверные мутации заболевания, развитие которых приводит к формированию клонального гемопоэза и мутации клонального драйвера (табл. 2) [20].

Большая часть пациентов с ХМПЗ являются носителями мутаций только в 1 из 3 генов, ответственных за развитие заболевания: *JAK2*, *CALR*, *MPL* [21]. В свою очередь мутации «клонального драйвера» не являются этиологическим фактором ХМПЗ, но они изменяют фенотип клетки, когда сочетаются с одной из драйверной мутаций заболевания. Некоторые из мутаций «клонального драйвера» увеличивают приспособленность или скорость пролиферации ГСК

Таблица 2. Соматические мутации при ХМПЗ [20] (начало)

Table 2. Somatic mutations in myeloproliferative neoplasms [20] (beginning)

Ген <i>Gene</i>	Функция <i>Function</i>	Локализация <i>Localization</i>	ИП (частота) <i>PV</i> (frequency)	ЭТ (частота) <i>Essential</i> <i>thrombocythemia</i> (frequency)	ПМФ (частота) <i>Primary</i> <i>myelofibrosis</i> (frequency)	Значение <i>Meaning</i>
Драйверные мутации заболевания <i>Driver mutations of the disease</i>						
<i>JAK2</i>	JAK-STAT-сигнальный путь <i>JAK-STAT signaling pathway</i>	V617F или экзон 12 <i>V617F or exon 12</i>	98 %	55 %	60 %	Критерий диагностики <i>Diagnostic criteria</i>
<i>MPL</i>	Рецептор тромбопоэтина <i>Thrombopoietin receptor</i>	Экзон 10 <i>Exon 10</i>	0 %	5–7 %	7–10 %	Критерий диагностики <i>Diagnostic criteria</i>
<i>CALR</i>	Белок-шаперон CALR-t связывает и активирует рецептор тромбопоэтина <i>The chaperone protein CALR-t</i> <i>binds and activates the</i> <i>thrombopoietin receptor</i>	Сдвиг рамки в экзоне 9 <i>Frameshift in exon 9</i>	0 %	25–30 %	20–30 %	Критерий диагностики <i>Diagnostic criteria</i>
Мутации клонального драйвера <i>Mutations of the clonal driver</i>						
<i>TET2</i>	Эпигенетический регулятор <i>Epigenetic regulator</i>	Все экзоны <i>All exons</i>	10–20 %	3–10 %	10–20 %	Неизвестно <i>Unknown</i>
<i>DNMT3A</i>	Эпигенетический регулятор <i>Epigenetic regulator</i>	R882 и все экзоны <i>R882 and all exons</i>	5–10 %	1–5 %	8–12 %	Неизвестно <i>Unknown</i>
<i>IDH1</i>	Эпигенетический регулятор <i>Epigenetic regulator</i>	R132	1–2 %	1–2 %	5–6 %	Неблагоприятное про- гностическое влияние <i>Adverse prognostic impact</i>
<i>IDH2</i>	Эпигенетический регулятор <i>Epigenetic regulator</i>	R140 или/и R172	1–2 %	1–2 %	5–6 %	Неблагоприятное про- гностическое влияние <i>Adverse prognostic impact</i>
<i>ASXL1</i>	Эпигенетический регулятор <i>Epigenetic regulator</i>	Все экзоны <i>All exons</i>	2–7 %	5–10 %	15–35 %	Неблагоприятное про- гностическое влияние <i>Adverse prognostic impact</i>
<i>EZH2</i>	Эпигенетический регулятор <i>Epigenetic regulator</i>	Все экзоны <i>All exons</i>	1–2 %	1–2 %	7–10 %	Неблагоприятное про- гностическое влияние <i>Adverse prognostic impact</i>
<i>NRAS</i>	ERK/MAPK-сигнальный путь <i>ERK/MAPK signaling pathway</i>	G12, G13 или/и Q61	< 2 %	< 2 %	2–4 %	Неблагоприятное про- гностическое влияние <i>Adverse prognostic impact</i>
<i>KRAS</i>	ERK/MAPK-сигнальный путь <i>ERK/MAPK signaling pathway</i>	G12, G13 или/и Q61	< 2 %	< 2 %	< 2 %	Неблагоприятное про- гностическое влияние <i>Adverse prognostic impact</i>
<i>SH2B3</i>	Регулятор JAK-сигнального пути <i>Regulator of the JAK signaling</i> <i>pathway</i>	Экзон 2 <i>Exon 2</i>	2–9 %	1–3 %	2–4 %	Редкие мутации в <i>JAK2</i> -негативных ХМПЗ <i>Rare mutations in JAK2-</i> <i>negative myeloproliferative</i> <i>neoplasms</i>
<i>CBL</i>	Регулятор JAK-сигнального пути <i>Regulator of the JAK signaling</i> <i>pathway</i>	Экзоны 8 и 9 <i>Exons 8 and 9</i>	< 2 %	< 2 %	4 %	Неблагоприятное про- гностическое влияние <i>Adverse prognostic impact</i>
<i>SRSF2</i>	Сплайсинг мРНК <i>mRNA splicing</i>	P95	< 2 %	< 2 %	6–14 %	Неблагоприятное про- гностическое влияние <i>Adverse prognostic impact</i>

Таблица 2. Соматические мутации при ХМПЗ [20] (окончание)

Table 2. Somatic mutations in myeloproliferative neoplasms [20] (end)

Ген <i>Gene</i>	Функция <i>Function</i>	Локализация <i>Localization</i>	ИП (частота) <i>PV</i> (frequency)	ЭТ (частота) <i>Essential</i> <i>thrombocythemia</i> (frequency)	ПМФ (частота) <i>Primary</i> <i>myelofibrosis</i> (frequency)	Значение <i>Meaning</i>
<i>SF3B1</i>	Сплайсинг мРНК <i>mRNA splicing</i>	Экзоны 14–16 <i>Exons 14–16</i>	2–3 %	2–5 %	5–7 %	Неблагоприятное про- гностическое влияние для ЭТ <i>Adverse prognostic impact</i> <i>for essential</i> <i>thrombocythemia</i>
<i>U2AF1</i>	Сплайсинг мРНК <i>mRNA splicing</i>	S34 или/ or Q157	< 2 %	< 2 %	7–10 %	Неблагоприятное про- гностическое влияние <i>Adverse prognostic impact</i>
<i>NFE2</i>	Транскрипционный фактор <i>Transcription factor</i>	Все экзоны <i>All exons</i>	3–6 %	1–7 %	3–5 %	Повышенный риск лейкемической транс- формации <i>Increased risk of leukemic</i> <i>transformation</i>
<i>RUNX1</i>	Транскрипционный фактор <i>Transcription factor</i>	Все экзоны <i>All exons</i>	< 2 %	< 2 %	2–3 %	Неблагоприятное про- гностическое влияние <i>Adverse prognostic impact</i>
<i>TP53</i>	Транскрипционный фактор <i>Transcription factor</i>	Все экзоны <i>All exons</i>	< 2 %	< 2 %	4–5 %	Неблагоприятное про- гностическое влияние <i>Adverse prognostic impact</i>

и вызывают изменения в гемопоэзе, не связанные напрямую с ХМПЗ. Гены «клонального драйвера» включают *TET2*, *DNMT3A*, *ASXL1* и *EZH2*. Эти мутации не специфичны для ХМПЗ и могут быть обнаружены при других злокачественных заболеваниях кроветворной системы. Драйверные мутации, в частности *JAK2V617F*, также могут быть «клональными драйверами», не приводя к развитию клинических проявлений ХМПЗ [20].

Мутации «неизвестного значения» представляют собой абберации без функциональных последствий. Они могут быть полезны в качестве маркеров для определения и отслеживания субклональной популяции [22].

Термин «клональный гемопоэз неопределенного потенциала» (КГНП) был создан для обозначения предрасположенности к злокачественным заболеваниям кроветворной системы у лиц без злокачественных миелопролиферативных заболеваний. Мутации, которые наиболее часто встречаются при КГНП, также определяются при других злокачественных заболеваниях крови, в частности в эпигенетических регуляторах *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1*, реже *JAK2* [22]. Порог для КГНП в большинстве исследований был установлен на уровне частоты аллельного варианта > 2 % (т. е. > 4 % клеток периферической крови несут эту гетерозиготную мутацию). Используя это расширенное определение КГНП, авторы охарактеризовали группу из 19958 пробандов и обнаружили 613 носителей *JAK2V617F* (3,1 %) и 32 носителя *CALR* (0,2 %) [23]. В исследовании доноров крови, в последующем заболевших ХМПЗ, определили, что время, необходимое для перехода от КГНП к ХМПЗ, составляет 5 до 15 лет [24].

Прогностическая значимость мутаций

Было показано, что тип мутаций, вызывающих заболевание, влияет на прогноз в отношении тромбогеморрагических осложнений и общей выживаемости (ОВ). Пациенты с мутацией гена *CALR* имеют лучший прогноз, чем пациенты с мутациями в *JAK2* или *MPL*. Количество дополнительных мутаций на 1 пациента представляет собой фактор риска лейкемической трансформации и обратно коррелирует с ОВ [25]. Наличие мутации в одном из 18 генов, участвующих в регуляции хроматина или сплайсинга, было связано со снижением ОВ и более высоким риском прогрессирования в МФ или острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

Порядок возникновения мутаций также может иметь значение, *JAK2V617F* может быть приобретена в качестве первого события или после приобретения других мутаций в генах *TET2*, *ASXL1* и *DNMT3A* [26]. Сообщалось, что порядок приобретения мутаций *JAK2V617F* и *TET2* влияет на фенотип заболевания и риск тромбообразования [27]. Однако данные эффекты мутационного статуса пациентов с ХМПЗ были изучены на взрослых пациентах, в то время как убедительных данных, характеризующих влияние носительства той или иной мутации на особенности ХМПЗ у детей, недостаточно.

Гистологические особенности трепанобиоптата у детей с истинной полицитемией

При морфологическом исследовании трепанобиоптата определяется гиперцеллюлярный КМ с панмиелозом (гиперклеточная гемопоэтическая ткань более 90 %) с преобладанием эритроидных и мегакариоцитарных линий, полное созревание 3 гемопоэтических линий. Эритроидный росток выражено расширен, расположен некомпактно, встречаются формы

по типу мегалобластов. Мегакариоцитарный росток резко расширен, формирует плотные скопления, мегакариоциты плеоморфны, увеличены в размере. Может присутствовать минимальный ретикулиновый фиброз [28]. В норме у взрослых пациентов гиперцеллюлярность КМ составляет менее 50 % в зависимости от возраста, у пациентов детского возраста КМ будет на 80–90 % клеточным. Таким образом, применение морфологических критериев у детей в большей степени зависит от мегакариоцитарной морфологии, чем от оценки клеточности КМ [29]

Тромботические осложнения

Пациенты с ИП имеют повышенный риск тромбоза (цереброваскулярные события, инфаркт миокарда, поверхностный тромбофлебит, тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии, тромбоз висцеральных сосудов). Среди взрослых пациентов венозный тромбоз чаще встречается у женщин, артериальный тромбоз, напротив, — у мужчин [4].

По данным систематического обзора, частота тромбозов в когорте 58 пациентов детского возраста с ХМПЗ составила 7 (12 %) случаев, из них у 6 была мутация гена *JAK2V617F*. Среди пациентов с ИП у 33 % наблюдались тромботические явления, а среди пациентов с мутациями *JAK2* — у 22 %. Не было различий в частоте тромбозов в зависимости от пола ($p = 0,69$), но отмечалась значительно более высокая частота тромбозов у 6 пациентов с мутациями *JAK2V617F* ($p = 0,02$) и диагнозом ИП ($p = 0,01$). Средний возраст на момент тромбоза составлял 16 лет с диапазоном от 5 до 18 лет. Тромбоз висцеральных вен был наиболее частым типом тромбоза у 5 детей, причем у всех присутствовал синдром Бадда—Киари (4 из них были девочки). У этих пациентов наблюдались различные симптомы со стороны брюшной полости, включая боль в животе, вздутие живота и желтуху. У 1 больного наблюдались тромбоз венозного синуса головного мозга и тромбоз эмболия легочной артерии. У 1 пациента развился артериальный ишемический инсульт, никаких других артериальных событий в этой популяции не произошло. У четверти детей с ХМПЗ с драйверной мутацией гена *JAK2V617F* развились тромботические явления [30, 31].

По данным ретроспективного многоцентрового исследования, 17 (21,5 %) из 81 молодых взрослых пациентов с ИП имели тромбозы в анамнезе. После постановки диагноза тромбозы в дальнейшем развились у 13 (16,3 %) больных. Частота тромбозов в год составила 1,14 %, 5-летняя частота — 8,75 %. Большинство событий были венозными (71,3 %) и в равной степени наблюдались до и после постановки диагноза [7]. Из-за преобладания венозных событий классическое лечение низкими дозами аспирина для предотвращения тромбоза в этой конкретной популяции, возможно, следует подвергнуть сомнению, поскольку оно в основном снижает риск артериальных событий. Также известно, что при аллельной нагрузке *JAK2V617F* ≥ 50 % риск венозного тромбоза возрастает [32].

Геморрагические осложнения среди пациентов детского возраста с ИП описаны в единичных случаях [3].

Фенотипическая эволюция

Трансформация во вторичный миелофиброз

Трансформация в МФ наблюдалась у 6 (8,8 %) из 81 пациента моложе 25 лет с ИП. Тромбозы в анамнезе и возраст старше 20 лет были значительными факторами риска трансформации в МФ [7]. У 135 больных из взрослой когорты по данным гистологического исследования трепанобиоптата МФ I степени встречался у 101 (39 %) пациента, II степени — у 22 (8 %) и III степени — у 4 (2 %). С помощью многофакторного анализа были определены факторы риска трансформации в МФ: лейкоцитоз $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,04$, относительный риск (ОР) — 2,8; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,02–7,62), наличие спленомегалии ($p = 0,04$, ОР — 2,4; 95 % ДИ 1,02–5,8) и наличие МФ в КМ ($p = 0,02$, ОР — 3,3; 95 % ДИ 1,24–8,60) [33].

Трансформация в острый миелоидный лейкоз

Трансформация ИП во вторичный ОМЛ — редкое, но грозное осложнение, связанное со средней выживаемостью менее 6 мес [34]. Среди взрослых пациентов совокупная частота лейкозной трансформации за 10 лет наблюдения составляет около 2,5 % [35]. Трансформация ИП в ОМЛ у ребенка описана в 1 случае [3]. Как однофакторный, так и многофакторный анализ параметров при постановке диагноза выявил пожилой возраст (ОР — 6,3; 95 % ДИ 1,8–22,0), аномальный кариотип (ОР — 3,9; 95 % ДИ 1,2–13,1) и количество лейкоцитов ≥ 15 тыс/мкл (ОР — 3,9; 95 % ДИ 1,3–11,6) как независимые факторы риска выживаемости у взрослых пациентов с ИП без лейкоза [4].

Мутационный профиль постХМПЗ ОМЛ отличается от ОМЛ *de novo* — часто выявляются мутации в генах *ASXL1*, *SRSF2*, *IDH1/2*, *SH2B3*, *NRAS*, *RUNX1* и *TP53* [36]. У некоторых взрослых пациентов мутация в гене *JAK2V617F* присутствовала при диагностике ХМПЗ, но отсутствовала в лейкозных бластах, это указывает на то, что ОМЛ возник из общей мутировавшей ГСК, представляя 2 ветви одного и того же предкового клона или истинное биклональное заболевание, происходящее из 2 разных ГСК [37].

Лейкозная трансформация часто связана с увеличением аллельной нагрузки *TP53* > 50 %. *TP53* является наиболее часто мутирующим геном при постХМПЗ ОМЛ, частота особенно высока (50 %), когда ОМЛ развивается из ИП или ЭТ [38]. Лейкозная трансформация с коротким латентным периодом после диагностики ХМПЗ часто включает в себя другие онкогенные механизмы, характеризующиеся более сложным молекулярным ландшафтом и мутациями в генах *IDH1/2*, *EZH2* или *DNMT3A*, или приобретением *de novo* мутаций в *RUNX1*, которые не были обнаружены во время хронической фазы заболевания [39].

Лечение

В настоящее время общего алгоритма по тактике лечения ИП в детской популяции не разработано, в основном опыт терапии экстраполируется с взрослых клинических протоколов лечения. Большинство авто-

ров рекомендуют детям с бессимптомным течением ХМПЗ не назначать циторедуктивные препараты [40]. По данным ретроспективного наблюдательного исследования, у пациентов с ИП моложе 25 лет антиагреганты назначались 70 (86,4 %) пациентам, циторедуктивные препараты – 58 (71,6 %), антитромботические и циторедуктивные препараты получили 52 (64,2 %) больных. Критерии для назначения антиагрегантной/циторедуктивной терапии были следующими: количество тромбоцитов выше 1 млн/мкл (55 %), беременность (19 %), фенотипическая эволюция (15 %), клинические симптомы (11 %). В 1-й линии терапии использовался гидроксикарбамид – у 52,2 %, во 2-й и 3-й линии – препараты интерферона – 57,2 % и 43,5 % соответственно [7].

Низкие дозы аспирина могут быть эффективны в терапии симптомов, связанных с полицитемией, чаще используются у детей, у которых нет выраженного тромбоцитоза или приобретенной болезни фон Виллебранда. По возможности предпочтительно избегать циторедукции у детей, однако если клинические проявления заболевания персистирующие или тяжелые, не исчезают на антиагрегантной терапии, то целесообразно рассмотреть циторедукцию [41].

В настоящее время предлагается использовать препараты интерферона вместо гидроксимочевины в качестве терапии 1-й линии у более молодых пациентов. Однако в литературе нет достоверных данных о том, что использование гидроксимочевины у детей с ХМПЗ потенцирует риск лейкемической трансформации заболевания [42].

Пегилированный интерферон хорошо переносится и дает положительные результаты (стабилизация или улучшение гематологических показателей) у детей с ИП. Ретроспективное когортное исследование N. Kucine et al. включало 7 пациентов с ИП и 6 пациентов с ЭТ в возрасте от 2 до 18 лет. У 5 пациентов с ИП была выявлена мутация *JAK2V617F*, у 2 – *JAK2-Exon-12*. Циторедуктивную терапию начинали по различным показаниям, включая приобретенную болезнь фон Виллебранда и выраженный тромбоцитоз, тяжелый дефицит железа и системные симптомы. Дозировка пегилированного интерферона варьировала от 45 до 90 мкг, длительность курса терапии в среднем составила 24 мес (диапазон – 10–168 мес). Десять пациентов получили монопегилированный интерферон, 3 – комбинацию пегилированного интерферона и гидроксимочевины. У 8 из 13 больных с выраженным тромбоцитозом количество тромбоцитов снизилось ниже 1 млн/мкл. У 1 из 7 пациентов с ИП через 3 года от начала терапии возникла тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА); у 2-го пациента с ЭТ – ТЭЛА и тромбоз церебрального венозного синуса, ввиду чего терапия пегилированным интерфероном была отменена, однако на момент возникновения тромботических осложнений гематологические показатели были в норме. У большинства больных отсутствовала информация об изменении аллельной нагрузки, но у 3 пациентов наблюдалось сокращение аллельной нагрузки *JAK2V617F*.

У 1 ребенка было снижение с 49 до 32,7 % через 3 года, у другого – с 53 до 25 % через 2 года и у 3-го – с 26 до 21 % через 1 год от начала терапии. Ни у одного пациента не произошло фенотипической трансформации заболевания. Таким образом, в данной работе продемонстрированы эффективность и хорошая переносимость пегилированного интерферона среди пациентов детского возраста с ИП [43].

В многоцентровых исследованиях PROUD-PV и CONTINUATION-PV пациенты с ИП старше 18 лет были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа получала терапию ропегинтерфероном α -2b (подкожное введение каждые 2 нед, доза 100 мкг), 2-я группа лечилась гидроксимочевиной (контрольная группа, пероральный прием ежедневно, доза 500 мг). Полный гематологический ответ без критерия нормализации размеров селезенки в группе ропегинтерферона α -2b по сравнению с группой гидроксимочевины составил 53 (43 %) из 123 пациентов против 57 (46 %) из 125 пациентов, $p = 0,63$ через 12 мес терапии (PROUD-PV) и 67 (71 %) из 95 пациентов против 38 (51 %) из 74 пациентов, $p = 0,012$ через 36 мес терапии (CONTINUATION-PV). Нежелательные лекарственные реакции, связанные с терапией ропегинтерфероном α -2b, включали повышение уровня α -глутамилтрансферазы – у 7 (6 %) из 127 пациентов и аланинаминотрансферазы – у 4 (3 %) из 127 [44]. После 5 лет лечения у 53 (55,8 %) из 95 больных в группе ропегинтерферона α -2b и у 33 (44,0 %) из 75 в контрольной группе был достигнут полный гематологический ответ (отношение шансов (ОШ) – 1,30; 95 % ДИ 0,95–1,77; $p = 0,0974$. Частота молекулярного ответа через 5 лет лечения ропегинтерфероном α -2b составила (65/94 (69,1 %) в сравнении с контрольной группой 16/74 (21,6 %, ОШ – 3,04; 95 % ДИ 1,96–4,71, $p < 0,0001$). Медиана аллельной нагрузки *JAK2V617F* постоянно снижалась во время лечения с 37,3 % на исходном уровне (до лечения в PROUD-PV) до 8,5 % через 60 мес (рис. 2).

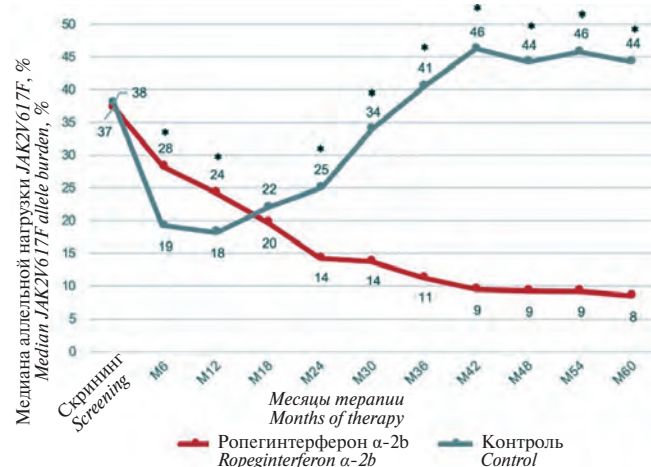


Рис. 2. Медиана аллельной нагрузки *JAK2V617F* (определяли каждые 6 мес) в течение 5 лет лечения [44]

Fig. 2. Median *JAK2V617F* allele burden (was determined every 6 months) during 5 years of treatment [44]

Напротив, аллельная нагрузка *JAK2V617F* в контрольной группе снизилась с 38,1 % в начале исследования до 18,2 % через 12 мес терапии, но выросла до 44,4 % через 60 мес (сравнение групп лечения — $p < 0,0001$). Аллельная нагрузка снизилась до < 1 % у 18 (19,6 %) из 92 пациентов, получавших ропегинтерферон α -2b, тогда как в контрольной группе — только у 1 (1,4 %) больного была достигнута аллельная нагрузка < 1 % через 60 мес ($p = 0,0002$). Зафиксирована 1 трансформация заболевания во вторичный МФ у пациента в группе ропегинтерферона α -2b, тогда как в контрольной группе — 2 случая трансформации в ОМЛ и 2 — в МФ. Тромбоэмболические осложнения отмечены у 4 пациентов в группе ропегинтерферона α -2b и у 5 больных в контрольной группе. Частые нежелательные лекарственные реакции, связанные с терапией ропегинтерфероном α -2b (> 10 % случаев): тромбоцитопения, анемия, лейкопения, повышение активности печеночных ферментов, артралгия, утомляемость, головная боль, головокружение, спленомегалия, лихорадка и боли в спине, у пациентов контрольной группы наиболее частыми нежелательными явлениями были тромбоцитопения, анемия, лейкопения, утомляемость, головная боль, тошнота, диарея, грипп и назофарингит [44].

Также показано, что ропегинтерферон α -2b редуцирует клон злокачественных стволовых клеток в КМ [45]. Таким образом, ропегинтерферон α -2b является эффективным и безопасным вариантом для долгосрочного лечения, который сохраняет стойкий молекулярный ответ. Предпосылки прекращения лечения остаются предметом исследования. D. Oliveira et al. предлагают рассматривать следующие критерии для прекращения циторедуктивной терапии у взрослых: аллельная нагрузка < 10 %, устойчивый полный гематологический ответ, гематокрит < 45 % без флеботомии за последние 3 мес, количество тромбоцитов $< 400 \times 10^9/\text{л}$, количество лейкоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$; отсутствие прогрессирования заболевания, тромбоэмболических событий или ухудшение клинических симптомов заболевания в течение всего периода лечения [46].

Высокая аллельная нагрузка *JAK2V617F* является фактором риска прогрессирования заболевания во вторичный МФ [46]. Показано, что α -интерфероны снижают аллельную нагрузку *JAK2V617F*, этот результат согласуется с улучшением выживаемости без МФ, зарегистрированным среди пациентов с ИП [46].

Руксолитиниб может рассматриваться в качестве терапии ИП 2-й линии у взрослых пациентов. В рандомизированном проспективном исследовании RESPONSE руксолитиниб показал эффективность среди пациентов с резистентностью к гидроксимочевине. Частота сохранения первичного комбинированного ответа в течение 5 лет составила 74 % (95 % ДИ

51–88). Частота полной гематологической ремиссии — 55 % (95 % ДИ 32–73), а вероятность сохранения общего клиничко-гематологического ответа — 67 % (95 % ДИ 54–77). Наиболее частыми нежелательными явлениями, приводящими к корректировке дозы или прерыванию приема руксолитиниба, которые наблюдались у 3 % пациентов или более, были анемия, тромбоцитопения и зуд [47].

В рандомизированном исследовании MAJIC-PV полная клиничко-гематологическая ремиссия была достигнута у 40 (43 %) пациентов, принимавших руксолитиниб, по сравнению с 23 (26 %) больными, получавшими наиболее доступную терапию (интерфероны, гидроксимочевина) (ОР — 2,12; 95 % ДИ 1,25–3,60; $p = 0,02$). Продолжительность полного ответа была выше для руксолитиниба (ОР — 0,38; 95 % ДИ 0,24–0,6; $p < 0,001$) (рис. 3).

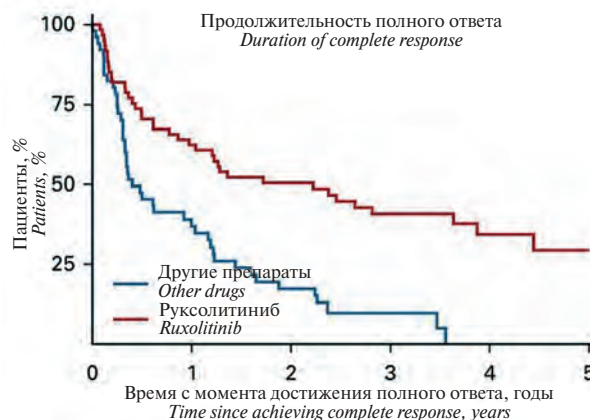


Рис. 3. Продолжительность полного ответа на различную терапию

Fig. 3. Duration of complete response to different therapies

Бессобытийная выживаемость (БСВ) (событием считались клинически значимый тромбоз, кровотечение, трансформация в острый лейкоз/МФ, смерть) была выше у пациентов, достигших полной клиничко-гематологической ремиссии в течение 1 года терапии (ОР — 0,41; 95 % ДИ 0,21–0,78; $p = 0,01$), и в группе больных, получающих терапию руксолитинибом (ОР — 0,58; 95 % ДИ 0,35–0,94; $p = 0,03$). Трехлетняя БСВ в группе руксолитиниба составила 84 %, в группе наиболее доступной терапии — 75 %. Время до первого тромботического события в течение первых 3 лет наблюдения значимо коррелировало со средним количеством венесекций в обеих группах. Снижение аллельной нагрузки > 50 % зафиксировано у 56 % пациентов (медиана наблюдения — 48 мес) в группе руксолитиниба, 25 % (медиана наблюдения — 36 мес) — в группе контроля. В исследовании также продемонстрировано, что мутации *ASXL1* является прогностически значимой в отношении сокращения БСВ (ОР — 3,02; 95 % ДИ 1,47–6,17; $p = 0,003$) [48].

Закключение

ИП среди детей встречается крайне редко. В первую очередь при диагностике заболевания необходимо исключить вторичную причину эритроцитоза. Данные литературы указывают на то, что клиническое течение и осложнения ИП у детей отличаются от взрослых пациентов. Значительная доля больных детского возраста с ИП не имеет драйверной мутации. Однако в диагностических критериях ВОЗ для диагностики ИП у взрослых наличие мутации *JAK2* является одним

из важных и основных критериев, что может быть неприменимо в педиатрической популяции. Необходимо создание уникальных диагностических критериев для диагностики ИП у детей. При наличии показаний к циторедуктивной терапии в 1-й линии необходимо рассмотреть препараты интерферона, поскольку они не обладают лейкомогенным эффектом, снижают аллельную нагрузку, в высоком проценте случаев достигается полный гематологический ответ и тем самым снижается риск фенотипической трансформации заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Tefferi A., Vannucchi A.M., Barbui T. Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views. *Leukemia*. 2021;35(12):3339–51. doi: 10.1038/s41375-021-01401-3.
- Hofmann I. Myeloproliferative Neoplasms in Children. *J Hematop*. 2015;8(3):143–57. doi: 10.1007/s12308-015-0256-1.
- Ishida H., Miyajima Y., Hyakuna N., Hamada S., Sarashina T., Matsumura R., Umeda K., Mitsui T., Fujita N., Tomizawa D., Urayama K.Y., Ishida Y., Taga T., Takagi M., Adachi S., Manabe A., Imamura T., Koh K., Shimada A.; Leukemia/Lymphoma Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology Oncology (JSPHO). Clinical features of children with polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis in Japan: A retrospective nationwide survey. *E J Haem*. 2020;1(1):86–93. doi: 10.1002/jha2.39.
- Tefferi A., Rumi E., Finazzi G., Gisslinger H., Vannucchi A.M., Rodeghiero F., Randi M.L., Vaidya R., Cazzola M., Rambaldi A., Gisslinger B., Pieri L., Ruggeri M., Bertozzi I., Sulai N.H., Casetti I., Carobbio A., Jeryczynski G., Larson D.R., Müllauer L., Pardanani A., Thiele J., Passamonti F., Barbui T. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874–81. doi: 10.1038/leu.2013.163.
- Teofili L., Foà R., Giona F., Larocca L.M. Childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia: does their pathogenesis overlap with that of adult patients? *Haematologica*. 2008;93(2):169–72. doi: 10.3324/haematol.12002.
- Ianotto J.C., Curto-Garcia N., Laueranova M., Radia D., Kiladjian J.J., Harrison C.N. Characteristics and outcomes of patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera diagnosed before 20 years of age: a systematic review. *Haematologica*. 2019;104(8):1580–8. doi: 10.3324/haematol.2018.200832.
- Sobas M., Kiladjian J.J., Beauverd Y., Curto-Garcia N., Sadjadian P., Shih L.Y., Devos T., Krochmalczyk D., Galli S., Bieniaszewska M., Seferynska I., McMullin M.F., Armatys A., Spalek A., Wacław J., Zdręch M., Legros L., Girodon F., Lewandowski K., Angona Figueras A., Samuelsson J., Abuin Blanco A., Cony-Makhoul P., Collins A., James C., Kusec R., Laueranova M., Noya M.S., Skowronek M., Szukalski L., Szmigielska-Kaplon A., Wondergem M., Dudchenko I., Gora Tybor J., Laribi K., Kulikowska de Nalecz A., Demory J.L., Le Du K., Zweegman S., Besses Raebeil C., Skoda R., Giraudier S., Griesshammer M., Harrison C.N., Ianotto J.C. Real-world study of children and young adults with myeloproliferative neoplasms: identifying risks and unmet needs. *Blood Adv*. 2022;6(17):5171–83. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007201.
- Giona F., Teofili L., Moleti M.L., Martini M., Palumbo G., Amendola A., Mazzuccconi M.G., Testi A.M., Pignoloni P., Orlando S.M., Capodimonti S., Nanni M., Leone G., Larocca L.M., Foà R. Thrombocythemia and polycythemia in patients younger than 20 years at diagnosis: clinical and biologic features, treatment, and long-term outcome. *Blood*. 2012;119(10):2219–27. doi: 10.1182/blood-2011-08-371328.
- Molitero A.R., Kaizer H., Reeves B.N. *JAK2* V617F allele burden in polycythemia vera: burden of proof. *Blood*. 2023;141(16):1934–42. doi: 10.1182/blood.2022017697.
- Abu-Zeinah G., Di Giandomenico S., Choi D., Cruz T., Erdos K., Taylor E., Ritchie E.K., Silver R.T., Scandura J.M. Hematopoietic fitness of *JAK2*V617F myeloproliferative neoplasms is linked to clinical outcome. *Blood Adv*. 2022;6(18):5477–81. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007128.
- Vannucchi A.M., Antonioli E., Guglielmelli P., Longo G., Pancrazzi A., Ponziani V., Bogani C., Ferrini P.R., Rambaldi A., Guerini V., Bosi A., Barbui T.; MPD Research Consortium. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on *JAK2*(V617F) allele burden. *Leukemia*. 2007;21(9):1952–9. doi: 10.1038/sj.leu.2404854.
- Mullally A., Poveromo L., Schneider R.K., Al-Shahrour F., Lane S.W., Ebert B.L. Distinct roles for long-term hematopoietic stem cells and erythroid precursor cells in a murine model of *JAK2*V617F-mediated polycythemia vera. *Blood*. 2012;120(1):166–72. doi: 10.1182/blood-2012-01-402396.
- Benlabiod C., Dagher T., Marty C., Villeval J.L. Lessons from mouse models of MPN. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2022;366:125–85. doi: 10.1016/bs.ircmb.2021.02.009.
- Stein B.L., Williams D.M., Wang N.Y., Rogers O., Isaacs M.A., Pemmaraju N., Spivak J.L., Moliterno A.R. Sex differences in the *JAK2* V617F allele burden in chronic myeloproliferative disorders. *Haematologica*. 2010;95(7):1090–7. doi: 10.3324/haematol.2009.014407.
- Cordua S., Kjaer L., Skov V., Pallisgaard N., Hasselbalch H.C., Ellervik C. Prevalence and phenotypes of *JAK2* V617F and calreticulin mutations in a Danish general population. *Blood*. 2019;134(5):469–79. *Blood*. 2019;134(14):1195. doi: 10.1182/blood.2019002756.
- Cordua S., Kjaer L., Skov V., Pallisgaard N., Kefala M., Gjerdrum L.M.R., Hasselbalch H.C., Ellervik C. Early detection of myeloproliferative neoplasms in a Danish general population study. *Leukemia*. 2021;35(9):2706–9. doi: 10.1038/s41375-021-01159-8.
- Rodriguez-Meira A., Buck G., Clark S.A., Povinelli B.J., Alcolea V., Louka E., McGowan S., Hamblin A., Sousos N., Barkas N., Giustacchini A., Psaila B., Jacobsen S.E.W., Thongjuea S., Mead A.J. Unravelling Intratumoral Heterogeneity through High-Sensitivity Single-Cell Mutational Analysis and Parallel RNA Sequencing. *Mol Cell*. 2019;73(6):1292–305.e8. doi: 10.1016/j.molcel.2019.01.009.
- Fleischman A.G., Aichberger K.J., Luty S.B., Bumm T.G., Petersen C.L., Doratotaj S., Vasudevan K.B., LaTocha D.H., Yang F., Press R.D., Loriaux M.M., Pahl H.L., Silver R.T., Agarwal A., O'Hare T., Druker B.J., Bagby G.C., Deininger M.W. *TNFA* facilitates clonal expansion of *JAK2*V617F positive cells in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2011;118(24):6392–8. doi: 10.1182/blood-2011-04-348144.
- Leimkühler N.B., Gleitz H.F.E., Ronghui L., Snoeren I.A.M., Fuchs S.N.R., Nagai J.S., Banjanin B., Lam K.H., Vogt T., Kuppe C., Stalmann U.S.A., Büsche G., Kreipe H., Güttgemann I., Krebs P., Banz Y., Boor P., Tai E.W., Brümendorf T.H., Koschmieder S., Crysandt M., Bindels E., Kramann R., Costa I.G., Schneider R.K. Heterogeneous bone-marrow stromal progenitors drive myelofibrosis via a druggable alarmin axis. *Cell Stem Cell*. 2021;28(4):637–52.e8. doi: 10.1016/j.stem.2020.11.004.
- Luque Paz D., Kralovics R., Skoda R.C. Genetic basis and molecular profiling in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2023;141(16):1909–21. doi: 10.1182/blood.2022017578.
- Van Egeren D., Escabi J., Nguyen M., Liu S., Reilly C.R., Patel S., Kamaz B., Kalyva M., DeAngelo D.J., Galinsky I., Wadleigh M., Winer E.S., Lusk M.R., Stone R.M., Garcia J.S., Hobbs G.S., Camargo F.D., Michor F., Mullally A., Cortes-Ciriano I., Hormoz S. Reconstructing the Lineage Histories and Differentiation Trajectories of Individual Cancer Cells in Myeloproliferative Neoplasms. *Cell Stem Cell*. 2021;28(3):514–23.e9. doi: 10.1016/j.stem.2021.02.001.

22. Nienhold R., Ashcroft P., Zmajkovic J., Rai S., Rao T.N., Drexler B., Meyer S.C., Lundberg P., Passweg J.R., Leković D., Čokić V., Bonhoeffer S., Skoda R.C. MPN patients with low mutant *JAK2* allele burden show late expansion restricted to erythroid and megakaryocytic lineages. *Blood*. 2020;136(22):2591–5. doi: 10.1182/blood.2019002943.
23. Busque L., Patel J.P., Figueroa M.E., Vasanthakumar A., Provost S., Hamilou Z., Mollica L., Li J., Viale A., Heguy A., Hassimi M., Socci N., Bhatt P.K., Gonen M., Mason C.E., Melnick A., Godley L.A., Brennan C.W., Abdel-Wahab O., Levine R.L. Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. *Nat Genet*. 2012;44(11):1179–81. doi: 10.1038/ng.2413.
24. Abu-Zeinah G., Di Giandomenico S., Choi D., Cruz T., Erdos K., Taylor E., Ritchie E.K., Silver R.T., Scandura J.M. Hematopoietic fitness of *JAK2V617F* myeloproliferative neoplasms is linked to clinical outcome. *Blood Adv*. 2022;6(18):5477–81. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007128.
25. Lundberg P., Karow A., Nienhold R., Looser R., Hao-Shen H., Nissen I., Girsberger S., Lehmann T., Passweg J., Stern M., Beisel C., Kralovics R., Skoda R.C. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014;123(14):2220–8. doi: 10.1182/blood-2013-11-537167.
26. Nam A.S., Kim K.T., Chaligne R., Izzo F., Ang C., Taylor J., Myers R.M., Abu-Zeinah G., Brand R., Omans N.D., Alonso A., Sheridan C., Mariani M., Dai X., Harrington E., Pastore A., Cubillos-Ruiz J.R., Tam W., Hoffman R., Rabadan R., Scandura J.M., Abdel-Wahab O., Smibert P., Landau D.A. Somatic mutations and cell identity linked by Genotyping of Transcriptomes. *Nature*. 2019;571(7765):355–60. doi: 10.1038/s41586-019-1367-0.
27. Ortmann C.A., Kent D.G., Nangalia J., Silber Y., Wedge D.C., Grinfeld J., Baxter E.J., Massie C.E., Papaemmanuil E., Menon S., Godfrey A.L., Dimitropoulou D., Guglielmelli P., Bellosillo B., Besses C., Döhner K., Harrison C.N., Vassiliou G.S., Vannucchi A., Campbell P.J., Green A.R. Effect of mutation order on myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2015;372(7):601–12. doi: 10.1056/NEJMoa1412098.
28. Kucine N., Al-Kawaaz M., Hajje D., Bussel J., Orazi A. Difficulty distinguishing essential thrombocythaemia from polycythaemia vera in children with *JAK2 V617F*-positive myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol*. 2019;185(1):136–9. doi: 10.1111/bjh.15386.
29. El-Sharkawy F., Margolskee E. Pediatric Myeloproliferative Neoplasms. *Clin Lab Med*. 2021;41(3):529–40. doi: 10.1016/j.cll.2021.04.010.
30. Shimano K.A., Vanderpoel V., Stone H., Resar L., Kucine N. Clinical features associated with thrombotic events in children with myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol*. 2022;97(9):E353–5. doi: 10.1002/ajh.26646.
31. Kucine N. Myeloproliferative Neoplasms in Children, Adolescents, and Young Adults. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020;15(2):141–8. doi: 10.1007/s11899-020-00571-8.
32. Zhang Y., Zhou Y., Wang Y., Teng G., Li D., Wang Y., Du C., Chen Y., Zhang H., Li Y., Fu L., Chen K., Bai J. Thrombosis among 1537 patients with *JAK2V617F*-mutated myeloproliferative neoplasms: Risk factors and development of a predictive model. *Cancer Med*. 2020;9(6):2096–105. doi: 10.1002/cam4.2886.
33. Barraco D., Cerquozzi S., Hanson C.A., Ketterling R.P., Pardanani A., Gangat N., Tefferi A. Prognostic impact of bone marrow fibrosis in polycythemia vera: validation of the IWG-MRT study and additional observations. *Blood Cancer J*. 2017;7(3):e538. doi: 10.1038/bcj.2017.17.
34. Tam C.S., Nussenzweig R.M., Popat U., Bueso-Ramos C.E., Thomas D.A., Cortes J.A., Champlin R.E., Ciurea S.E., Manshouri T., Pierce S.M., Kantarjian H.M., Verstovsek S. The natural history and treatment outcome of blast phase *BCR-ABL*-myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2008;112(5):1628–37. doi: 10.1182/blood-2008-02-138230.
35. Gangat N., Caramazza D., Vaidya R., George G., Begna K., Schwager S., Van Dyke D., Hanson C., Wu W., Pardanani A., Cervantes F., Passamonti F., Tefferi A. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):392–7. doi: 10.1200/JCO.2010.32.2446.
36. Dunbar A.J., Rampal R.K., Levine R. Leukemia secondary to myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2020;136(1):61–70. doi: 10.1182/blood.2019000943.
37. Dunbar A.J., Rampal R.K., Levine R. Leukemia secondary to myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2020;136(1):61–70. doi: 10.1182/blood.2019000943.
38. Harutyunyan A., Klampfl T., Cazzola M., Kralovics R. p53 lesions in leukemic transformation. *N Engl J Med*. 2011;364(5):488–90. doi: 10.1056/NEJMc1012718.
39. Luque Paz D., Jouanneau-Courville R., Riou J., Ianotto J.C., Boyer F., Chauveau A., Renard M., Chomel J.C., Cayssials E., Gallego-Hernanz M.P., Pastoret C., Murati A., Courtier F., Rousselet M.C., Quintin-Roué I., Cottin L., Orvain C., Thépot S., Chrétien J.M., Delneste Y., Ifrah N., Blanchet O., Hunault-Berger M., Lippert E., Ugo V. Leukemic evolution of polycythemia vera and essential thrombocythemia: genomic profiles predict time to transformation. *Blood Adv*. 2020;4(19):4887–97. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002271.
40. Barbui T. How to manage children and young adults with myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2012;26(7):1452–7. doi: 10.1038/leu.2012.12.
41. Nightscales R., McCartney L., Auvrez C., Tao G., Barnard S., Malpas C.B., Perucca P., McIntosh A., Chen Z., Sivathamboo S., Ignatiadis S., Jones S., Adams S., Cook M.J., Kwan P., Velakoulis D., D'Souza W., Berkovic S.F., O'Brien T.J. Mortality in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology*. 2020;95(6):e643'52. doi: 10.1212/WNL.0000000000000985.
42. Mesa R.A., Jamieson C., Bhatia R., Deininger M.W., Fletcher C.D., Gerds A.T., Gojo I., Gotlib J., Gundabolu K., Hobbs G., McMahon B., Mohan S.R., Oh S., Padron E., Papadantonakis N., Pancari P., Podoltsev N., Rampal R., Ranheim E., Reddy V., Rein LAM, Scott B., Snyder D.S., Stein B.L., Talpaz M., Verstovsek S., Wadleigh M., Wang E.S., Bergman M.A., Gregory K.M., Sundar H. NCCN Guidelines Insights: Myeloproliferative Neoplasms, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(10):1193–207. doi: 10.6004/jnccn.2017.0157.
43. Kucine N., Bergmann S., Krichevsky S., Jones D., Rytting M., Jain J., Bennett C.M., Resar L.M.S., Mascarenhas J., Verstovsek S., Hoffman R. Use of pegylated interferon in young patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(3):e28888. doi: 10.1002/pbc.28888.
44. Kiladjian J.J., Klade C., Georgiev P., Krochmalczyk D., Gercheva-Kyuchukova L., Egyed M., Dulicek P., Illes A., Pylypenko H., Kycheva L., Mayer J., Yablokova V., Krejcy K., Empson V., Hasselbalch H.C., Kralovics R., Gisslinger H.; PROUD-PV Study Group. Long-term outcomes of polycythemia vera patients treated with ropeginterferon Alfa-2b. *Leukemia*. 2022;36(5):1408–11. doi: 10.1038/s41375-022-01528-x.
45. Verger E., Soret-Dulphy J., Maslah N., Roy L., Rey J., Ghrieb Z., Kralovics R., Gisslinger H., Grohmann-Izay B., Klade C., Chomienne C., Giraudier S., Cassinat B., Kiladjian J.J. Ropiginterferon alpha-2b targets *JAK2V617F*-positive polycythemia vera cells *in vitro* and *in vivo*. *Blood Cancer J*. 2018;8(10):94. doi: 10.1038/s41408-018-0133-0.
46. De Oliveira R.D., Soret-Dulphy J., Zhao L.P., Marcault C., Gauthier N., Verger E., Kiladjian J.J. Interferon-alpha (IFN) therapy discontinuation is feasible in myeloproliferative neoplasm (MPN) patients with complete hematological remission. *Blood*. 2020;136:35–6. doi: 10.1182/blood-2020-141223.
47. Kiladjian J.J., Zachee P., Hino M., Pane F., Masszi T., Harrison C.N., Mesa R., Miller C.B., Passamonti F., Durrant S., Griesshammer M., Kiritto K., Besses C., Moiraghi B., Rumi E., Rosti V., Blau I.W., Francillard N., Dong T., Wroclawska M., Vannucchi A.M., Verstovsek S. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020;7(3):e226–37. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30207-8.
48. Harrison C.N., Nangalia J., Boucher R., Jackson A., Yap C., O'Sullivan J., Fox S., Ailts I., Dueck A.C., Geyer H.L., Mesa R.A., Dunn W.G., Nadezhdin E., Curto-Garcia N., Green A., Wilkins B., Coppel J., Laurie J., Garg M., Ewing J., Knapper S., Crowe J., Chen F., Koutsavlis I., Godfrey A., Arami S., Drummond M., Byrne J., Clark F., Mead-Harvey C., Baxter E.J., McMullin M.F., Mead A.J. Ruxolitinib Versus Best Available Therapy for Polycythemia Vera Intolerant or Resistant to Hydroxycarbamide in a Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(19):3534–44. doi: 10.1200/JCO.22.01935.

Особенности анестезиологического обеспечения при селективной интраартериальной химиотерапии при ретинобластоме. Литературный обзор

Е.А. Ковалева, Н.В. Матинян, Т.Л. Ушакова

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

Контактные данные: Екатерина Анатольевна Ковалева Mel_amory@mail.ru

Актуальность. Применение органосохраняющих методик стало прорывом в лечении ретинобластомы (РБ). Суперселективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ) относится к методам локальной химиотерапии. В настоящее время может применяться в 1-й линии терапии, особенно при распространенных односторонних опухолях, и несет меньший риск для системной токсичности. СИАХТ была признана безопасной процедурой с небольшим количеством осложнений. Однако впоследствии стали появляться сообщения о неблагоприятных кардиореспираторных нарушениях (КРН), таких как снижение комплайенса легких (податливости), брадикардия и последующая гемодинамическая нестабильность. Данное жизнеугрожающее состояние представляется как вегетативный кардиореспираторный рефлекс или тригеминокардиальный рефлекс. До сих пор не найден безопасный и эффективный метод их полного устранения. Его поиск является важным предметом исследований.

Цель исследования — обобщить текущие литературные данные по этиологии, патогенезу, диагностике, лечению и профилактике КРН, возникающих при проведении СИАХТ.

Материалы и методы. Выполнены поиск и анализ литературных данных в медицинских информационных системах PubMed, Cochranelibrary, Cyberleninka, Google Scholar за последние 15 лет с использованием следующих ключевых слов: РБ, СИАХТ, КРН, кардиореспираторный рефлекс, анестезия при селективной интраартериальной химиотерапии. Критериям поиска удовлетворяли 25 публикаций. В дополнение к этому ссылки на выбранные статьи были вручную проверены на наличие применимых статей, включающих последние сообщения о развитии КРН при проведении СИАХТ, помимо работ, имеющих историческое значение.

Материал предназначен для широкой аудитории врачей-анестезиологов-реаниматологов, онкологов, офтальмологов.

Ключевые слова: детская онкология, ретинобластома, детская анестезиология, селективная интраартериальная химиотерапия, тригеминокардиальный рефлекс, ретробульбарная блокада

Для цитирования: Ковалева Е.А., Матинян Н.В., Ушакова Т.Л. Особенности анестезиологического обеспечения при селективной интраартериальной химиотерапии при ретинобластоме. Литературный обзор. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(4):81–8.

Информация об авторах

Е.А. Ковалева: врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: 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; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-код: 9829-6657, AuthorID: 884136

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

Вклад авторов

Е.А. Ковалева: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста статьи
Н.В. Матинян, Т.Л. Ушакова: концепция и дизайн исследования

Peculiarities of anesthetic support during selective intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. Literature review

E.A. Kovaleva, N.V. Matinyan, T.L. Ushakova

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

Relevance. The use of organ-preserving techniques has become a breakthrough in the treatment of retinoblastoma. Superselective intra-arterial chemotherapy (SIAC) belongs to the methods of local chemotherapy. It can currently be used in first-line therapy, especially for advanced unilateral tumors, and carries a lower risk for systemic toxicity. SIAC was recognized as a safe procedure with few complications. However, adverse cardiorespiratory dysfunction (CRD) such as decreased lung compliance, bradycardia and subsequent hemodynamic instability have subsequently been reported. This life-threatening condition presents as autonomic cardiorespiratory reflex or trigeminocardiac reflex. So far, no safe and effective method for their complete elimination has been found. Finding such a method is an important subject of research.

Purpose of the study — to summarize current literature data on etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention of CRD arising during SIAC.

Materials and methods. We searched and analyzed the literature data in the medical information systems PubMed, Chranelibrary, Cyberleninka, Google Scholar for the last 15 years using the following key words: retinoblastoma, SIAC, CRD, cardiorespiratory reflex, anesthesia during SIAC. 25 publications met the search criteria. In addition, references to selected articles were manually screened for applicable articles that included recent reports on the development of CRD during SIAC, in addition to works of historical significance.

The material is intended for a wide audience of anesthesiologists, oncologists, and ophthalmologists..

Key words: pediatric oncology, retinoblastoma, pediatric anesthesiology, selective intraarterial chemotherapy, trigeminocardial reflex, retrobulbar blockade

For citation: Kovaleva E.A., Matinyan N.V., Ushakova T.L. Peculiarities of anesthetic support during selective intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. Literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(4):81–8.

Information about the authors

E.A. Kovaleva: Anesthesiologist-resuscitator 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: Mel_amory@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9492-034>, 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

T.L. Ushakova: Dr. of Sci. (Med.), Leading researcher of the pediatric oncology department of surgical treatment methods with chemotherapy No. 1 (tumors of the head and neck) 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: ushtat07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9619-2136>, SPIN-code: 2065-8779

Authors' contributions

E.A. Kovaleva: concept and design of the study, data collection and processing, writing the text of the article

N.V. Matinyan, T.L. Ushakova: concept and design of the study

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

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

Введение

Ретинобластома (РБ) развивается у 1 из 16 000 новорожденных, из них у 8000–10 000 детей она ежегодно диагностируется. Нет известных географических, расовых или половых различий. Наследственная РБ диагностируется в среднем в возрасте 12 месяцев, а ненаследственная – в 24 месяца, при этом 80 % случаев наблюдаются в возрасте до 4 лет [1]. На сегодняшний день показатели выживаемости больных РБ достигают почти 100 % при своевременной и адекватной диагностике. Среди онкологических заболеваний детского возраста на долю РБ приходится 2,3–4,5 % и 85–90 % – среди внутриглазных опухолей у детей [2].

Основной причиной развития РБ является мутация в гене *RB1*. Мутации в гене *RB1* могут быть соматическими (мутационное событие произошло в соматической клетке сетчатки глаза, что дало начало опухолевому клону) и герминальными (присутствующие в каждой клетке организма, включая половые клетки, и таким образом способные передаваться по наследству). У носителей герминальной мутации риск передачи заболевания потомству составляет 50 %, поэтому всем носителям патогенных герминальных мутаций в гене *RB1* рекомендована консультация врача-генетика при планировании деторождения. Также для них риск развития злокачественных новообразований других локализаций (остеосаркома, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак легкого, меланома и др.) превышает общепопуляционный, в связи с чем рекомендовано тщательное диспансерное наблюдение в течение всей жизни [3].

Ген *RB1* – онкосупрессор, кодирующий одноименный белок pRB, являющийся негативным регулятором клеточного цикла. Ген расположен на 13-й хромосоме (локус 13q14.2) и включает в себя 27 экзонов

[4]. При наследственной форме РБ одна инактивирующая мутация является герминальной, а 2-я – соматической, согласно двухударной теории канцерогенеза Кнудсена [5]. При спорадических формах РБ обе мутации являются соматическими и происходят только в клетке сетчатки глаза. При наследственной форме РБ (40 % всех случаев) герминальная мутация в гене *RB1* встречается исключительно в гетерозиготном состоянии и обуславливает предрасположенность к заболеванию и его семейную передачу [6].

По объему распространения опухоли выделяют интра- и экстраокулярные формы заболевания. Лечение РБ находится в постоянном развитии, и в разных Центрах мира оно может отличаться. Тем не менее специалисты по РБ обычно преследуют одни и те же цели: сохранение жизни и предотвращение метастатического заболевания, затем сохранение глаза и, наконец, оптимизация зрения. Используемые в настоящее время методы лечения позволяют поддерживать отличные показатели выживаемости при выявлении заболевания на локализованной внутриглазной стадии. Выбор метода лечения РБ во многом зависит от Международной классификации стадирования РБ, наличия или отсутствия экстраокулярных клинических факторов [7].

Применение органосохраняющих методик стало прорывом в лечении интраокулярной РБ. Еще в 1996 г. A.L. Murphree доказал эффективность использования системной химиотерапии (ХТ) препаратами платины, винкаалкалоидами и ингибиторами топоизомеразы II в целях редукции размеров опухоли перед проведением локальной терапии. В отличие от системной полихимиотерапии суперселективная интраартериальная ХТ (СИАХТ) относится к методам локальной ХТ наряду с интравитреальной ХТ и субтеноновым

введением химиопрепаратов. Первенство в разработке техники СИАХТ принадлежит японскому исследователю Т. Yamane et al., которые в 2004 г. подробно описали методику проведения в общей сложности 563 процедур у 187 пациентов с интраокулярной РБ. Метод заключался во введении с помощью супер-тонкого катетера цитостатического препарата через бедренную и внутреннюю сонную артерию (ВСА) непосредственно в устье глазной артерии [8] (рис. 1, 2).

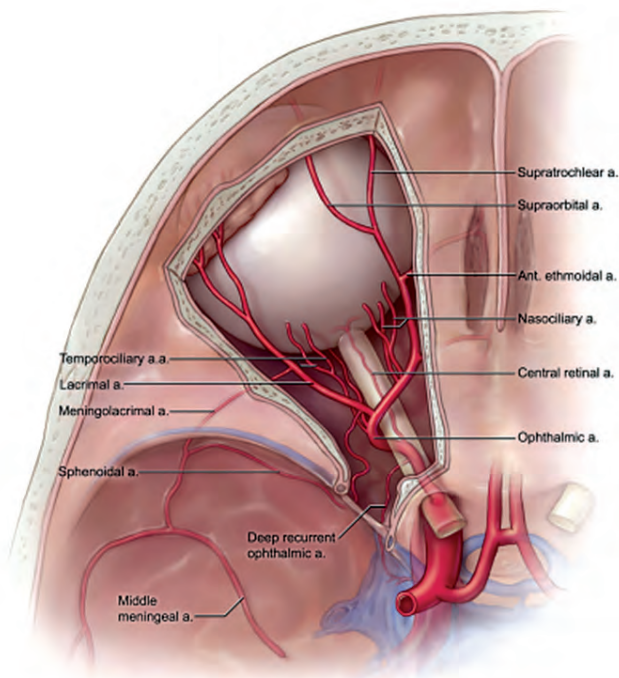


Рис. 1. Нормальное расположение глазной артерии (отходит от ВСА) [9]

Fig. 1. Normal location of the ophthalmic artery (originates from the internal carotid artery) [9]

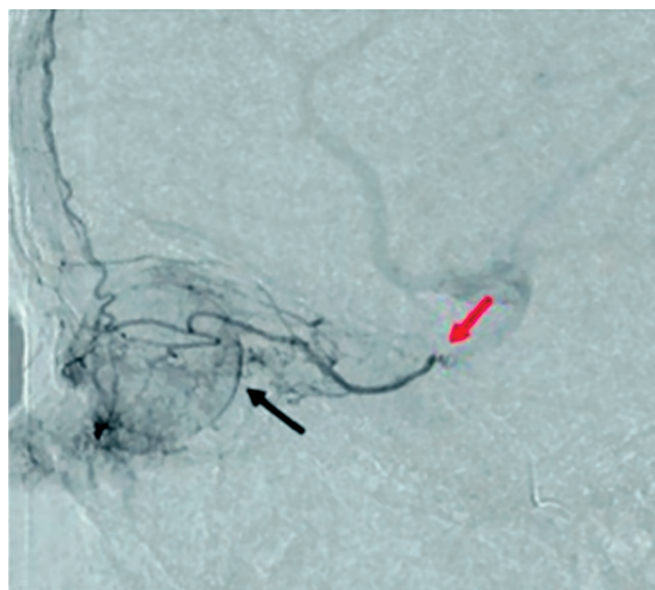


Рис. 2. Селективная катетеризация глазной артерии микрокатетером (красная стрелка) [10]

Fig. 2. Selective catheterization of the ophthalmic artery with a microcatheter (red arrow) [10]

В России СИАХТ начала применяться с 2011 г. одновременно в 2 клиниках — НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва) и ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Москва) [11].

Введенная в 2004 г. в Японии СИАХТ в настоящее время является стандартом 1-й линии терапии, особенно при распространенных односторонних опухолях, и несет меньший риск системных побочных эффектов, по данным группы авторов из клиники Майо, Рочестер, Миннесота. К используемым при СИАХТ химиопрепаратам относятся мелфалан, топотекан и карбоплатин, которые назначаются в монорежиме или в комбинации 2 или 3 препаратов в зависимости от распространенности опухолевого процесса. Лечение проводится циклично ежемесячно и составляет до 4 циклов. СИАХТ может использоваться в качестве основного или дополнительного метода лечения и имеет более высокие показатели успешного лечения по сохранению глаза при распространенных опухолевых поражениях по сравнению с системной ХТ [12].

Исходя из опыта японских исследователей Т. Ямане, А. Канеко и М. Мохри, СИАХТ была признана безопасной процедурой с небольшим количеством следующих осложнений: гемофтальм, атрофия пигментного эпителия сетчатки, отслойка сетчатки и микроэмболия. Однако впоследствии стали появляться сообщения о неблагоприятных кардиореспираторных нарушениях (КРН), проявляющихся во время СИАХТ. Phillis et al. описали серию случаев, в которых сообщались о КРН в 24 % случаев [13], а Kato et al. в ретроспективном исследовании сообщили, что у 64 % пациентов отмечалось значительное уменьшение легочной податливости [14]. Снижение комплайенса легких (податливости) часто сопровождалось брадикардией и последующей гемодинамической нестабильностью. Первоначально было замечено, что эта реакция возникала на 2-ю или последующие процедуры. Е.А. Harris отметил проявление КРН также во время проведения 1-й схемы лечения [15]. Также у всех пациентов, которым проводилась трехкомпонентная СИАХТ, риск развития этого осложнения увеличивался, так как до этого проводились несколько сеансов моно- и двухкомпонентной СИАХТ [16].

КРН, возникающие во время СИАХТ, встречаются у 20–30 % пациентов [14]. Симптомы похожи на бронхоспазм и/или анафилаксию. Их возникновение коррелируется с катетеризацией глазной артерии и в первую очередь влияет на легочную растяжимость [17].

Данное жизнеугрожающее состояние представляется как вегетативный кардиореспираторный рефлекс или тригеминокардиальный рефлекс (ТКР).

Триггером как гемодинамических, так и дыхательных нарушений является канюляция глазной артерии, даже без введения какого-либо вещества через катетер. Резко сниженная податливость легких, по-видимому, является нетипичной формой бронхоспазма. Это под-

тверждают быстрое начало КРН и восстановление, а также отличная реакция в виде незамедлительного ответа на эпинефрин. С бронхоспазмом не согласуется отсутствие слышимых хрипов. Другими возможными причинами острого снижения комплайенса легких в этих случаях могут являться ригидность грудной стенки и отек легких. Ригидность грудной стенки менее вероятна и выражена из-за рутинного использования нервно-мышечной блокады в рамках общей анестезии.

Острый отек легких может вызвать снижение легочной податливости, что согласуется с наблюдаемым гипокинезом сердца при рентгеноскопии грудной клетки, как описывают J.H. Scharoun, J.H. Han и P. Gobin. Аргументом против этого являются отсутствие розовой пенистой мокроты, быстрое разрешение признаков при введении эпинефрина и абсолютно нормальный последующий респираторный статус. Анафилактическую реакцию можно предположить по сочетанию снижения комплайенса легких и гипотензии, но это маловероятно по нескольким причинам:

- 1) предварительное лечение антигистаминными препаратами и стероидами не предотвратило эти побочные явления;
- 2) уровень триптазы был отрицательным;
- 3) гипотензия не возникнет одновременно с бронхоконстрикцией, она обычно наступает через несколько минут;
- 4) кожная эритема или крапивница — крайне редкое явление.

Тем не менее изредка встречаются случаи длительной рефрактерной гипотензии, связанной с положительным уровнем триптазы [13]. В редких случаях подтверждается аллергия на контраст [18].

Фиксированная временная связь между КРН и началом манипуляций с катетером во ВСА и общей сонной артерии (ОСА), резкое появление признаков и их быстрое разрешение — все это позволяет предположить наличие нейрорефлекторного механизма, который еще не полностью изучен [18] (рис. 3).

Он может быть связан с одним или несколькими из следующих рефлексов:

- 1) окулокардиальный рефлекс (ОКР), возникающий при надавливании на глаз, вызывает брадикардию. Аfferентной конечностью является глазная ветвь тройничного нерва, а эfferентной конечностью — блуждающий нерв;
- 2) окулореспираторный рефлекс (ОРР) — брадипноэ или апноэ, вызванное тракцией глазного яблока. Он наблюдается во время операции косоглазия у спонтанно дышащих пациентов, в отличие от ОКР, ОРР не опосредуется блуждающим нервом [19];
- 3) рефлекс ныряния — это рефлекс, встречающийся у большинства млекопитающих, который возникает при погружении лица в холодную воду, что приводит к брадикардии, апноэ и периферической вазоконстрикции. Он вызывается глазной ветвью тройничного нерва через передний этмоидальный нерв [20].

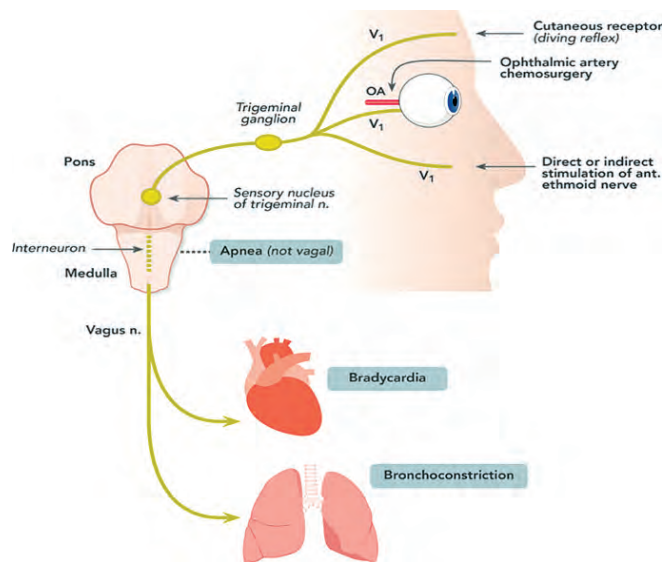


Рис. 3. Предполагаемый механизм сердечно-легочных изменений при СИАХТ [17]

Fig. 3. Putative mechanism of cardiopulmonary changes during SIAC [18]

Таким образом, тригеминальная стимуляция может вызывать апноэ, брадикардию и бронхоконстрикцию. Катетерная манипуляция в ВСА или ОСА может стимулировать тригеминальные афференты в кровеносных сосудах и вызывать рефлекторный ответ в легочной и сердечно-сосудистой системах, опосредованный, по крайней мере, частично, блуждающим нервом. Тригеминальные афференты, особенно у молодых пациентов, действуют как чувствительные барорецепторы к повышенному давлению во время введения микрокатетера и инфузии химиопрепарата. Связи между афферентными сигналами тройничного нерва и блуждающими эfferентными нервами, по-видимому, являются источниками этого вегетативного ответа на инфузию в глазную артерию (см. рис. 3) [21].

Симптомы КРН вызываются одним из 2 типов механической стимуляции с участием глазничной артерии: селективная офтальмологическая микрокатетеризация (продвижение катетера в глазной артерии) или суперселективная офтальмологическая ангиография (введение контраста в глазную артерию). После установки катетера реакция возникает предсказуемо в течение нескольких минут после раздражителя. Рефлекс никогда не начинается более чем через 5 мин после стимула. Если рефлекс не вызывается начальной микрокатетеризацией или начальной селективной ангиографией, то и не возникнет в течение оставшейся части процедуры. Далее рефлекс проявляет тахифилаксию и никогда не возникает более 1 раза в течение 1 сеанса лечения [22]. При двусторонней РБ, если проводится лечение 2 глаз одновременно, КРН возникают только во время проведения процедуры на первом глазу, при катетеризации глазной артерии контрлатерального глаза ТКР не наблюдается.

ТКР приводит к резкому повышению легочного артериального давления и легочного сосудистого

сопротивления, а последующее повышение постнагрузки на правый желудочек может вызвать уменьшение ударного объема правого желудочка и снижение сердечного выброса и артериального давления. Наблюдаемое снижение комплайенса легких в сочетании с падением сердечного выброса приводит к снижению EtCO_2 и SpO_2 наряду с уменьшением минутной вентиляции легких и увеличением легочного шунтирования справа налево.

Степень выраженности проявлений тригеминопульмонального рефлекса оценивали следующим образом:

— слабая: возникновение выраженного бронхоспазма после катетеризации *a.ophthalmica*, введение адреналина в дозе 0,5 мкг/кг однократно, разрешение бронхоспазма в течение 2–3 мин, сатурация венозной крови не снижается ниже 98 %;

— умеренная: возникновение выраженного бронхоспазма после катетеризации *a.ophthalmica*, необходимость двукратного введения адреналина в дозе 0,5 мкг/кг и/или кратковременный (до 20 с) эпизод снижения сатурации венозной крови не ниже 90 %;

— выраженная: возникновение выраженного бронхоспазма после катетеризации *a.ophthalmica* — необходимость двукратного или трехкратного введения адреналина 0,5 мкг/кг и/или эпизод снижения сатурации венозной крови ниже 90 % более 20 с и/или снижение артериального давления более чем на 20 % от исходного — необходимость проведения поддержки гемодинамики (инфузия раствора адреналина) [23].

На сегодняшний день не существует единого мнения относительно оптимального лечения и профилактики проявлений ТКР. Проводились исследования о влиянии глубины анестезии и системного обезболивания на развитие КРН. Тяжелые КРН также наблюдались в 20 % случаев при проведении СИАХТ РБ, несмотря на стандартную глубокую анестезию. В основном это было в виде тяжелого бронхоспазма. Стандартизированная глубокая анестезия не оказала защитного эффекта [16].

КРН требуют незамедлительного лечения, поскольку они начинаются с тяжелой дыхательной недостаточности. Наш клинический опыт и предыдущие работы авторов солидарны в определенных аспектах по этому вопросу. Необходимо как можно скорее увеличить кислородную поддержку до 100 % и начать раннее применение адреналина (от 1 до 10 мкг/кг), даже если гемодинамические нарушения отсутствуют, поскольку было показано, что это значительно уменьшает проявления бронхоспазма [24].

Первый способ проведения анестезии при СИАХТ был описан в 2017 г. Н.С. Jeacques, Н.Н. Jung, Y. Pierre (таблица) и включал индукцию и поддержание анестезии севофлураном с минимальной альвеолярной концентрацией 1, миорелаксацию рокуронием 0,6 мг/кг после индукции, введение оксиметазолина 0,05 % (спрей) в ипсилатеральный носовой ход, 100 % концентрацию кислорода после пункции кожи

для проведения интраартериального катетера, введение дексаметазона 0,5 мг/кг при повторных процедурах, начало инфузии гепарина 80 Ед/кг после катетеризации бедренной артерии, введение эпинефрина 0,5–1 мкг/кг при повышении легочного сопротивления. Основным недостатком данного способа является невозможность профилактики и уменьшения выраженных реакций, особенно у детей младенческого возраста.

Препараты, используемые для проведения анестезии при СИАХТ [18]
Drugs used for anesthesia during SIAC [18]

Медикамент <i>Medication</i>	Комментарий <i>Comment</i>
Sevoflurane	At least 1 minimum alveolar concentration throughout case
Rocuronium 0.6 mg/kg	Given at induction, not redosed
Oxygen 100 %	Given from skin puncture to the first chemotherapy injection
Dexamethasone 0.5 mg/kg	Given if more than two chemotherapy drugs used
Oxymetazoline 0.05 % one spray	Given after intubation to nares ipsilateral to tumor with bottle held upright
Heparin 80 U/kg	Given after femoral catheter placed
Epinephrine 0.5–1 µg/kg	Given as needed for decreased lung compliance
Ondansetron 0.1 mg/kg	Given to all patients regardless of age
Dexmedetomidine 0.5–1 µg/kg	Given after femoral catheter removed
Neostigmine 0.05 mg/kg, glycopyrrolate 0.01 mg/kg for reversal dose of glycopyrrolate	Given to all patients regardless of age may need to be increased if using dexmedetomidine

В 2019 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина предложен и внедрен новый способ профилактики и лечения КРН при СИАХТ. Он включает индукцию и поддержание анестезии севофлураном, миорелаксацию рокуронием, гепаринопрофилактику после пункции и катетеризации бедренной артерии, введение дексаметазона и эпинефрина и отличается тем, что проводится пневмонпротективная искусственная вентиляция легких с превентивным пошаговым увеличением давления на вдохе в верхних дыхательных путях за 2–3 мин до катетеризации *a.ophthalmica*. После катетеризации *a.ophthalmica* в момент первого дыхательного движения со снижением комплайенса легких вводится 0,3–0,5 мкг/кг адреналина болюсом, повышается давление на вдохе Pinsp таким образом, чтобы дыхательный объем был не менее 50 % от исходного, повышается частота дыхания в 1,5–2 раза; при снижении уровня среднего артериального давления ниже 60 мм рт. ст. после разрешения бронхоспазма проводят поддержку гемодинамики инфузией раствора адреналина, придерживаясь целевых показаний 60–65 мм рт. ст. У детей с выраженной степенью реакции при повторных процедурах проводят ретробульбарную блокаду (РББ), что позволяет выполнять процедуру детям, в том числе и младенцам до 6 месяцев, а также проводить профилактику тригеминопульмонального рефлекса и снижать степень его выраженности.

ОРР имеет те же афферентные пути, что и ОКР, но ретранслируется в области контроля дыхания, а эфферентные импульсы распространяются вдоль диафрагмального нерва и других нервов, участвующих в дыхании, для купирования данных нарушений применяют блокирование афферентной части рефлекса, используя ретробульбарный блок [25].

КРН являются жизнеугрожающими осложнениями, до сих пор не найден безопасный и эффективный метод их полного устранения. Поиск такого метода является важным предметом исследований. РББ может безопасно и эффективно уменьшать частоту КРН и риск дальнейших осложнений. У 28,57 % пациентов, по данным исследования Е.И. Белоусовой и соавт., после проведения РББ при выполнении 3-й процедуры СИАХТ развития КРН не отмечалось, а также зафиксировано значительно меньшее повышение сопротивления в дыхательных путях и большая гемодинамическая стабильность при 2-й процедуре с общей анестезией у пациентов при проведении СИАХТ.

Применение РББ 0,5 % ропивакаином в объеме не более 1,5 мл при проведении СИАХТ у детей с РБ в дополнение к общей анестезии может повысить безопасность анестезии у детей с выраженными КРН [26] (рис. 4).

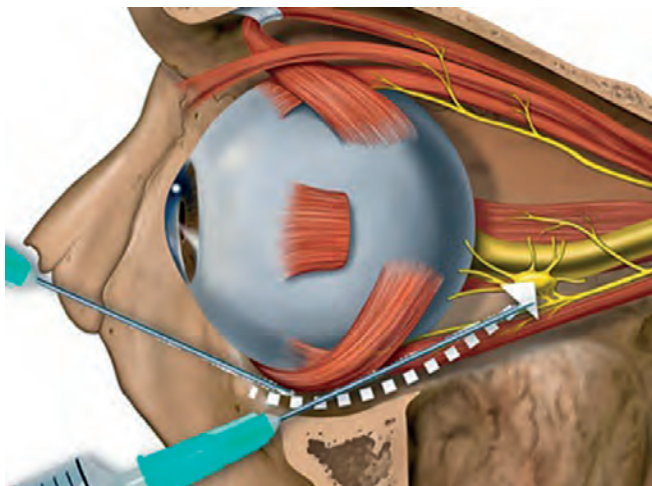


Рис. 4. РББ [27]

Fig. 4. Retrobulbar blockade [27]

Закключение

РБ прошла сложный путь лечения, начиная с энуклеации как первого метода и заканчивая многочисленными органосохраняющими вариантами в течение последнего столетия. Это потенциально

смертельное заболевание в настоящее время достигло высоких показателей выживаемости благодаря мультидисциплинарному лечению и внедрению неоадьювантной и мультимодальной ХТ. Цель лечения направлена на максимальное сохранение глазного яблока и зрения.

Многие прогрессирующие случаи РБ раньше в основном подвергались энуклеации, однако СИАХТ и борьба с внутриглазным отсевом путем местного введения химиотерапевтических препаратов произвели революцию в органосохраняющих методах лечения. Преимущество, заключающееся в отсутствии системных осложнений цитотоксических препаратов, привело к тому, что эти методы завоевали популярность и стали основной частью лечения во многих реферативных центрах. Изначально существовали некоторые сомнения в безопасности этих подходов, однако растущий опыт показал, что они являются относительно безопасными, и многих осложнений можно избежать, изменив выбор препарата и используя некоторые профилактические меры [28].

СИАХТ эффективна, как внутривенная ХТ, но имеющая гораздо меньше побочных эффектов в виде отсутствия нефро-, гепатотоксичности, кардиомиопатии и миелосупрессии. Однако при проведении данной процедуры анестезиологи могут столкнуться с тяжелыми КРН, что существенно ограничивает круг ее применения. Неблагоприятные клинические проявления представляют собой, скорее всего, вегетативную рефлекторную реакцию. Пациентов, планирующих на проведение СИАХТ, надо рассматривать как больных с высокой степенью риска. Эффективное управление анестезией при СИАХТ требует междисциплинарного подхода и тщательного планирования. Важен тесный контакт с командой хирургов и онкологов для обеспечения безопасности пациента и успешного выполнения процедуры. Анестезиолог должен быть готов предвидеть, идентифицировать и эффективно лечить эти осложнения. Любое уменьшение дыхательного объема следует немедленно лечить путем временного прекращения манипуляций с катетером и повышения давления в дыхательных путях. Если эти консервативные меры недостаточны, раннее внутривенное введение адреналина (0,5–1 мкг/кг) быстро становится эффективным и, по-видимому, предотвращает последующее ухудшение гемодинамики. Применение РББ при проведении СИАХТ может повысить безопасность анестезии у детей с выраженными КРН, способствовать снижению их частоты и степени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dimaras H., Kimani K., Dimba E.A., Grondahl P., White A., Chan H.S., Gallie B.L. Retinoblastoma. *Lancet*. 2012;379(9824):1436–46. doi: 10.1016/s0140-6736(11)61137-9.
- Ушакова Т.Л., Поляков В.Г., Родина А.Д., Власова В.Е., Бланкова Т.И., Артеменко Ю.В., Михайлова Е.В., Крылов А.С., Оджарова А.А., Григоренко В.А., Шириков Е.И., Козлов Н.А., Гаспарян Т.Г., Бекяшев А.Х., Докучаева Я.Ю., Варфоломеева С.Р. Экстраокулярная ретинобластома: обзор литературы и клинический случай (интракраниальная ретинобластома с вовлечением зрительных трактов). *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2022;9(2):93–105. doi: 10.21682/2311-1267-2022-9-2-93-105. [Ushakova T.L., Polyakov V.G., Rodina A.D., Vlasova V.E., Blankova T.I., Artemenko Yu.V., Mikhailova E.V., Krylov A.S., Odzharova A.A., Grigorenko V.A., Shirikov E.I., Kozlov N.A., Gasparyan T.G., Bekyashev A.Kh., Dokuchaeva Ya.Yu., Varfolomeeva S.R. Extraocular retinoblastoma: literature review and clinical case (intracranial retinoblastoma involving the visual tracts). *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(2):93–105. (In Russ.)].
- Зеленова Е.Е., Козлова В.М., Югай О.В., Кюн Ю.А., Ушакова Т.Л., Михайлова С.Н., Алексеева Е.А., Мусатова В.В. Особенности молекулярно-генетической диагностики ретинобластомы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО)*. 2023;10(2):34–43. doi: 10.21682/2311-1267-2023-10-2-34-43. [Zelenova E.E., Kozlova V.M., Yugay O.V., Kyun Yu.A., Ushakova T.L., Mikhailova S.N., Alekseeva E.A., Musatova V.V. Features of molecular genetic diagnosis of retinoblastoma. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(2):34–43. (In Russ.)].
- Алексеева Е.А., Бабенко О.В., Козлова В.М., Ушакова Т.Л., Казубская Т.П., Саакян С.В., Танас А.С., Залетаев Д.В., Стрельников В.В. Эффект родительского происхождения мутации в гене *RB1* при наследственной ретинобластоме с низкой пенетрантностью. *Медицинская генетика*. 2019;18(8):21–8. doi: 10.25557/2073-7998.2019.08.21-28. [Alekseeva E.A., Babenko O.V., Kozlova V.M., Ushakova T.L., Kazubskaya T.P., Saakyan S.V., Tanas A.S., Zaletaev D.V., Strelnikov V.V. Effect of parental origin of mutation in the *RB1* gene in hereditary retinoblastoma with low penetrance. *Meditinskaya genetika* = Medical Genetics. 2019;18(8):21–8. (In Russ.)].
- Dimaras H., Corson T.W., Cobrinik D., White A., Zhao J., Munier F.L., Abramson D.H., Shields C.L., Chantada G.L., Njuguna F., Gallie B.L. Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15021. doi: 10.1038/nrdp.2015.21.
- Wiggs J., Nordenskjöld M., Yandell D., Rapaport J., Grondin V., Janson M., Werelius B., Petersen R., Craft A., Riedel K., Liberfarb R., Walton D., Wilson W., Dryja T.P. Prediction of the risk of hereditary retinoblastoma, using DNA polymorphisms within the retinoblastoma gene. *N Engl J Med*. 1988;318(3):151–7. doi: 10.1056/NEJM198801213180305.
- 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.
- Иванова С.В., Кулева С.А., Садовникова Н.Н., Комиссаров М.И., Чистякова М.Н., Хохлова А.В., Щеголева Н.А. Ретинобластома. Часть 2. Принципы терапии интраокулярной ретинобластомы. *Клиническая офтальмология*. 2020;20(4):197–203. doi: 10.32364/2311-7729-2020-20-4-197-203. [Ivanova S.V., Kulyova S.A., Sadovnikova N.N., Komissarov M.I., Chistyakova M.N., Khokhlova A.V., Shchegoleva N.A. Retinoblastoma. Part 2. Principles of therapy for intraocular retinoblastoma. *Klinicheskaya oftal'mologiya* = Clinical Ophthalmology. 2020;20(4):197–203. (In Russ.)].
- Wyse E., Handa J.T., Friedman A.D., Pearl M.S. A review of the literature for intra-arterial chemotherapy used to treat retinoblastoma. *Paediatr Radiol*. 2016;46(9):1223–33. doi: 10.1007/s00247-016-3554-6.
- Долгушин Б.И., Ушакова Т.Л., Погребняков И.В., Трофимов И.А., Кукушкин А.В., Виршке Э.Р., Горовцова О.В., Серов Ю.А., Яровой А.А., Саакян С.В., Поляков В.Г. Роль селективной интраартериальной и интравитреальной химиотерапии в органосохраняющем лечении детей с ретинобластомой. *Забайкальский медицинский вестник*. 2018;1:7–24. doi: 10.52485/19986173_2018_1_7. [Dolgushin B.I., Ushakova T.L., Pogrebnyakov I.V., Trofimov I.A., Kukushkin A.V., Virshke E.R., Gorovtsova O.V., Serov Yu.A., Yarovoy A.A., Saakyan S.V., Polyakov V.G. The role of selective intra-arterial and intravitreal chemotherapy in organ-preserving treatment of children with retinoblastoma. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik* = Transbaikalian Medical Bulletin. 2018;1:7–24. (In Russ.)].
- Горовцова О.В., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Современные возможности органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой. *Онкопедиатрия*. 2018;5(3):175–87. doi: 10.15690/onco.v5i3.1935. [Gorovtsova O.V., Ushakova T.L., Polyakov V.G. Modern Possibilities of Organ-Preserving Treatment in Children with Intraocular Retinoblastoma. *Onkopediatria* = Oncoepidemiology. 2018;5(3):175–87. (In Russ.)].
- Silvera V.M., Guerin J.B., Brinjikji W., Dalvin L.A. Retinoblastoma: What the Neuroradiologist Needs to Know. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021;42(4):618–26. doi: 10.3174/ajnr.A6949.
- Phillips T.J., McGuirk S.P., Chahal H.K., Kingston J., Robertson F., Brew S., Roebuck D., Hungerford J.L., Herod J. Autonomic cardio-respiratory reflex reactions and superselective ophthalmic arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Paediatr Anaesth*. 2013;23(10):940–5. doi: 10.1111/pan.12162.
- Kato M.A., Green N., O'Connell K., Till S.D., Kramer D.J., Al-Khelaifi M., Han J.H., Pryor K.O., Gobin Y.P., Proekt A. A retrospective analysis of severe intraoperative respiratory compliance changes during ophthalmic arterial chemosurgery for retinoblastoma. *Paediatr Anaesth*. 2015;25(6):595–602. doi: 10.1111/pan.12603.
- Harris E.A. Letter to the Editor regarding 'Autonomic cardio-respiratory reflex reactions and superselective ophthalmic arterial chemotherapy for retinoblastoma' by Phillips, McGuirk, Chahal, et al. *Paediatr Anaesth*. 2014;24(2):229–30. doi: 10.1111/pan.12318.
- Ушакова Т.Л., Волкова А.С., Горовцова О.В., Яровой А.А., Яровая В.А., Котова Е.С., Матинян Н.В., Цинцадзе А.А., Трофимов И.А., Погребняков И.В., Долгушин Б.И., Поляков В.Г. Роль трехкомпонентной селективной интраартериальной химиотерапии при неудачах стандартного органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2020;7(4):15–34. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-4-15-34. [Ushakova T.L., Volkova A.S., Gorovtsova O.V., Yarovoy A.A., Yarovaya V.A., Kotova E.S., Matinyan N.V., Tsintsadze A.A., Trofimov I.A., Pogrebnyakov I.V., Dolgushin B.I., Polyakov V.G. The role of three-component selective intra-arterial chemotherapy in the failure of standard organ-preserving treatment in children with intraocular retinoblastoma. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2020;7(4):15–34. (In Russ.)].
- Nghe M.C., Godier A., Shaffii A., Leblanc I., Picard H., Blanc R., Lumbroso-LeRouic L., Devys J.M. Prospective analysis of serious cardiorespiratory events in children during ophthalmic artery chemotherapy for retinoblastoma under a deep standardized anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2018;28(2):120–6. doi: 10.1111/pan.13294.
- Scharoun J.H., Han J.H., Gobin Y.P. Anesthesia for Ophthalmic Artery Chemosurgery. *Anesthesiology*. 2017;126(1):165–72. doi: 10.1097/ALN.0000000000001381.
- Blanc V.F., Jacob J.L., Milot J., Cyrenne L. The oculorespiratory reflex revisited. *Can J Anaesth*. 1988;35(5):468–72. doi: 10.1007/BF03026892.
- Khurana A.K., Khurana I., Yadav R.N., Singh P.I., Gombar K.K., Ahluwalia B.K. An experimental model of oculorespiratory reflex. *Br J Ophthalmol*. 1992;76(2):76–8. doi: 10.1136/bjo.76.2.76.
- Blanc V.F. Trigemino-cardiac reflexes. *Can J Anaesth*. 1991;38(6):696–9. doi: 10.1007/BF03008444. PMID: 1914051.

22. Klumpp S., Jorge L.M., Aziz-Sultan M.A. Hemodynamic instability induced by superselective angiography of the ophthalmic artery. *Case Rep Anesthesiol.* 2013;2013:408670. doi: 10.1155/2013/408670.
23. Матинян Н.В., Белоусова Е.И., Мартынов Л.А., Лetyagin И.А., Поляков В.Г., Трофимов И.А., Ушакова Т.Л. Способ анестезиологического обеспечения при селективной доставке химиопрепарата к сетчатке глаза при лечении интраокулярной ретинобластомы у детей. Патент № RU 2 713 838 C1. [Matinyan N.V., Belousova E.I., Martynov L.A., Letyagin I.A., Polyakov V.G., Trofimov I.A., Ushakova T.L. Method of anesthetic support during selective delivery of a chemotherapeutic drug to the retina of the eye in the treatment of intraocular retinoblastoma in children. Patent No. RU 2 713 838 C1. (In Russ.)].
24. Martinez-Ávila M.C., Carrasquilla R., Oyola A., Rodriguez J., Castro-Dager A., Almeida Pérez R., De la Rosa G., Orozco-Gómez F., Quintero-Consuegra M. Cardiorespiratory Events in Children During Chemoembolization of Ophthalmic Artery for Retinoblastoma. *Cureus.* 2021;13(7):e16630. doi: 10.7759/cureus.16630.
25. Eke T., Thompson J.R. The national survey of local anesthesia for ocular surgery II. Safety profiles of local anaesthesia techniques. *Eye.* 1999;13(Pt 2):196–204. doi: 10.1038/eye.1999.50.
26. Белоусова Е.И., Матинян Н.В., Мартынов Л.А., Лetyagin И.А., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Эффективность и безопасность ретробульбарной блокады ропивакаином при проведении селективной интраартериальной химиотерапии у детей с ретинобластомой. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2019;3:58–64. [Belousova E.I., Matinyan N.V., Martynov L.A., Letyagin I.A., Ushakova T.L., Polyakov V.G. Efficacy and safety of retrobulbar blockade with ropivacaine during selective intraarterial chemotherapy in children with retinoblastoma. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova = Bulletin of Intensive Therapy named after A.I. Saltanov.* 2019;3:58–64. (In Russ.)].
27. Местная анестезия: практическое руководство. М.Ф. Малрой и др. Пер. с англ. под ред. проф. Е.А. Евдокимова. 4-е изд. М.: БИНОМ, 2014. [A Practical Approach to Regional Anesthesia. Ed. by Malroy M.F. et al. Translation from English under the ed. of Prof. E.A. Evdokimov. 4th ed. M.: BINOM, 2014. (In Russ.)].
28. Naseripour M., Mirshahi R., Kasraei H., Sedaghat A., Azimi F. Spotlight on Targeted Chemotherapy in Retinoblastoma: Safety, Efficacy, and Patient Outcomes. *Onco Targets Ther.* 2022;15:1545–61. doi: 10.2147/OTT.S370878.

Статья поступила в редакцию: 02.11.2024. Принята в печать: 18.11.2024.

Article was received by the editorial staff: 02.11.2024. Accepted for publication: 18.11.2024.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-4-89-97>

К вопросу об актуальности молекулярно-генетической диагностики β-талассемии в Российской Федерации

А.Г. Хачатурян¹, В.Д. Назаров², И.А. Дубина², С.В. Лапин², Д.В. Сидоренко²,
А.А. Вильгельми³, М.Ю. Первакова², В.Л. Эмануэль²

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

²Научно-методический центр по молекулярной медицине Минздрава России ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;

³ООО «НПФ «Хеликс»; Россия, 194044, Санкт-Петербург, Большой Сампсониевский просп., 20, лит. А

Контактные данные: Алина Грениковна Хачатурян khachaturianalina@gmail.com

β-талассемия, являясь одним из наиболее распространенных моногенных заболеваний в мире, характеризуется мутациями в гене HBB, приводящими к количественному снижению синтеза β-цепей гемоглобина. Несмотря на специфичную лабораторную картину β-талассемии, постановка диагноза может представлять трудности, особенно в ситуации малых форм/носительства β-талассемии. Общепринятый стандарт обследования включает общий анализ крови с оценкой эритроцитарных индексов, исключение железодефицитной анемии и анализ фракционного состава гемоглобина. Завершающим и ключевым этапом диагностики является проведение молекулярно-генетического исследования гена HBB, позволяющего достоверно верифицировать диагноз. В данном обзоре рассмотрены вопросы патогенеза β-талассемии, приведена обширная классификация патогенных aberrаций в гене HBB и обсуждены различные лабораторные методы каждого этапа диагностики указанного состояния с акцентом на молекулярно-генетические исследования. Имеется большой массив данных о распространенности β-талассемии в эндемичных странах, однако эпидемиологические данные в неэндемичных регионах, в частности в России, ограничены. Тем не менее, учитывая многонациональность нашей страны, исследование распространенности β-талассемии, как клинически значимых форм, так и носительства, является актуальным. В данном обзоре представлены результаты пилотного исследования минимальной распространенности β-талассемии по разработанному нами алгоритму, включающему верификацию состояния с использованием автоматического секвенирования гена HBB по Сэнгеру. По полученным данным, возможная минимальная распространенность β-талассемии в Москве составляет 0,16 %.

Ключевые слова: β-талассемия, ген HBB, мутации, секвенирование по Сэнгеру, распространенность, гемоглобин, гемоглобинопатии

Для цитирования: Хачатурян А.Г., Назаров В.Д., Дубина И.А., Лапин С.В., Сидоренко Д.В., Вильгельми А.А., Первакова М.Ю., Эмануэль В.Л. К вопросу об актуальности молекулярно-генетической диагностики β-талассемии в Российской Федерации. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(4):89–97.

Информация об авторах

А.Г. Хачатурян: клинический ординатор по гематологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: khachaturianalina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3666-1508>

В.Д. Назаров: к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики, лабораторный генетик лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦММ Минздрава России ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: nazarov19932@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>, SPIN-код: 5072-7229

И.А. Дубина: врач клинической лабораторной диагностики лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦММ Минздрава России ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: Befunny2008@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5256-7066>, SPIN-код: 1257-4002

С.В. Лапин: к.м.н., заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦММ Минздрава России ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: svlapin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>, SPIN-код: 9852-7501

Д.В. Сидоренко: врач клинической лабораторной диагностики лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦММ Минздрава России ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: 45epic@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8503-0759>, SPIN-код: 4978-3190

А.А. Вильгельми: и. о. руководителя лабораторного комплекса ООО «НПФ «Хеликс» (Санкт-Петербург), e-mail: Vilgelmi.a@helix.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3142-694X>

М.Ю. Первакова: врач клинической лабораторной диагностики лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦММ Минздрава России ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: margaritalerner@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9630-257X>, SPIN-код: 8820-5850

В.Л. Эмануэль: д.м.н., профессор, вице-президент Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики, главный специалист-эксперт по клинической лабораторной диагностике Росздравнадзора по Северо-Западному федеральному округу, академик Российской метрологической академии, директор НМЦММ Минздрава России ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: vladimirem1@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>, SPIN-код: 1177-4802

Вклад авторов

А.Г. Хачатурян: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала и полученных данных, написание текста рукописи

В.Д. Назаров: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала и полученных данных, написание текста рукописи, научная редакция статьи

И.А. Дубина: анализ научного материала, написание текста рукописи

С.В. Лапин: разработка дизайна статьи, научная редакция статьи

Д.В. Сидоренко, М.Ю. Первакова: анализ научного материала

А.А. Вильгельми: сбор данных

В.Л. Эмануэль: научная редакция статьи

The relevance of beta-thalassemia molecular-genetic diagnostics in Russian Federation

A.G. Khachaturian¹, V.D. Nazarov², I.A. Dubina², S.V. Lapin², D.V. Sidorenko², A.A. Vilgelmi³,M.Yu. Pervakova², V.L. Emanuel²¹Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia;²Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine of the Ministry of Health of the Russia at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., S.-Petersburg, 197022, Russia;³LLC "SPC "Helix"; lit. A, 20 Bolshoy Sampsonievsky Prosp., S.-Petersburg, 194044, Russia

Beta-thalassemia being one of the most widespread monogenic diseases in the world is characterized by the HBB gene mutations leading to beta-globin chain decrease. Despite of the specific laboratory features diagnosis of beta-thalassemia may seem difficult especially when speaking of minor forms and carriers. The common diagnostic standard includes complete blood count with analysis of hematological indices, iron deficiency exclusion and examination of hemoglobin fractions. The last and the crucial step is providing molecular-genetic study of HBB gene as the method allowing to verify the diagnosis. The beta-thalassemia pathogenesis, comprehensive genetic classification and various laboratory diagnostics tools are discussed in this review. There exists huge knowledge about beta-thalassemia prevalence in endemic regions but little is known of beta-thalassemia incidence in nonendemic countries, e.g., Russian Federation. Nevertheless, studying beta-thalassemia prevalence in Russia remains relevant considering multi ethnicity of Russian Federation. This review presents the diagnostics algorithm with the use of HBB gene Sanger sequencing and the results of beta-thalassemia prevalence pilot research. According to the data obtained the minimal possible beta-thalassemia incidence in Moscow accounts for 0.16 %.

Key words: beta-thalassemia, HBB gene, mutations, Sanger sequencing, prevalence, hemoglobin, hemoglobinopathies

For citation: Khachaturian A.G., Nazarov V.D., Dubina I.A., Lapin S.V., Sidorenko D.V., Vilgelmi A.A., Pervakova M.Yu., Emanuel V.L. The relevance of beta-thalassemia molecular-genetic diagnostics in Russian Federation. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(4):89–97.

Information about the authors

A.G. Khachaturian: Clinical Resident in Hematology at Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia,

e-mail: khachaturianalina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3666-1508>V.D. Nazarov: Cand. of Sci. (Med.), Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Laboratory Geneticist of the Autoimmune Disease Diagnostics Laboratory of the Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine of the Ministry of Health of the Russia at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: nazarov19932@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>, SPIN-code: 5072-7229I.A. Dubina: Clinical Laboratory Diagnostics Doctor of the Autoimmune Disease Diagnostics Laboratory of the Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine of the Ministry of Health of the Russia at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: Befunny2008@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5256-7066>, SPIN-code: 1257-4002S.V. Lapin: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases of the Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine of the Ministry of Health of the Russia at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: svlapin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>, SPIN-code: 9852-7501D.V. Sidorenko: Clinical Laboratory Diagnostics Doctor of the Autoimmune Disease Diagnostics Laboratory of the Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine of the Ministry of Health of the Russia at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: 45epic@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8503-0759>, SPIN-code: 4978-3190M.Yu. Pervakova: Clinical Laboratory Diagnostics Doctor of the Autoimmune Disease Diagnostics Laboratory of the Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine of the Ministry of Health of the Russia at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: margaritalerner@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9630-257X>, SPIN-code: 8820-5850

A.A. Vilgelmi: Acting Head of Saint-Petersburg Laboratory Complex LLC "SPC "Helix", e-mail: Vilgelmi.a@helix.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-3142-694X>V.L. Emanuel: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Vice President of the Russian Association of Medical Laboratory Diagnostics, Chief Expert in Clinical Laboratory Diagnostics of Roszdravnadzor for the Northwestern Federal District, Academician of the Russian Metrology Academy, Director of the Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine of the Ministry of Health of the Russia at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: vladimirem1@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>, SPIN-code: 1177-4802

Authors' contributions

A.G. Khachaturian: article design development, data collection, analysis of scientific material and data obtained, writing the text of the article

V.D. Nazarov: article design development, data collection, analysis of scientific material and obtained data, scientific editing of the article, writing the text of the article

I.A. Dubina: analysis of scientific material, writing the text of the article

S.V. Lapin: article design development, scientific editing of the article

D.V. Sidorenko, M.Yu. Pervakova: analysis of scientific material

A.A. Vilgelmi: data collection

V.L. Emanuel: scientific editing of the article

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

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

Введение

Талассемии являются группой наиболее распространенных наследуемых моногенных заболеваний — 5 % мировой популяции являются носителями минимум одного аллельного варианта, характерного для этого заболевания [1]. Талассемии характеризуются изменением качественных и количественных характеристик нормального гемоглобина эритроцитов [2].

β-талассемия, являющаяся одной из самых распространенных форм талассемий, связана с количественным нарушением синтеза β-глобина [2]. Распространенность β-талассемии значительно варьирует в мире и напрямую зависит от встречаемости малярии, вызываемой различными представителями *Plasmodium*, количество случаев которой в мире в 2022 г. составило 249 млн [3]. Изменение структуры гемоглобина или

его функциональных особенностей при талассемиях снижает вероятность проникновения паразита в эритроцит, а также увеличивает скорость клиренса зараженных красных телец, что увеличивает вероятность благоприятного исхода у зараженных [2, 4]. Так, частота носительства β -талассемии на Кипре составляет 12 % [5], являясь одной из самых высоких в мире. Среди других европейских стран по распространенности носительства лидируют страны Средиземноморья [6]: Италия (до 12 %), Греция (8 %), Испания (до 5 %). Высокая частота носительства зарегистрирована в Турции – до 6,8 % [7]. Странами-лидерами на Среднем Востоке [6] являются Египет (до 9 %), Иран (до 8 %), Саудовская Аравия (1–15 %), Объединенные Арабские Эмираты (8,5 %). По результатам крупного метаанализа, средняя частота встречаемости β -талассемии в Китае составляет 2,21 % [8]. В странах, граничащих с Российской Федерацией (РФ) или расположенных географически близко, распространенность талассемии также значительно варьирует: так, в Азербайджане она составляет 4–5 %, в Армении – 2 %, в Грузии – 3 % [9]. Популяционные данные в Киргизии, Таджикистане и Узбекистане отсутствуют. Распространенность талассемии в странах, не эндемичных по заболеваемости малярией, оценивается редко, однако данные польских исследователей, показавших расчетную распространенность β -талассемии, равную 1,4 %, подчеркивают актуальность исследований данной проблемы [10]. Многонациональность и этническое разнообразие РФ дают основание предполагать относительно высокую распространенность талассемий, особенно так называемых легких форм заболевания. Однако данных об истинной распространенности талассемий в РФ крайне мало и существуют только примерные расчеты, указывающие на то, что до 1 % населения могут быть иметь различные формы талассемии [11]. Большое этническое разнообразие граждан РФ также подчеркивает возможность общей высокой распространенности талассемии в стране.

Патогенез β -талассемии

Гемоглобин представляет собой сложную белковую молекулу (гетеротетрамер), состоящую из 2 пар цепей-глобина: α - и β -подобных. α -подобные цепи, такие как дзета (ζ) и альфа (α), кодируются генами, последовательно расположенными в α -кластере короткого плеча 16-й хромосомы: *HBZ* и *HBA2*, *HBA1* соответственно [2]. β -подобные цепи: эмбриональная цепь эILON (ϵ), фетальная цепь гамма (γ) и взрослые цепи дельта (δ) и бета (β) синтезируются последовательно с *HBE*, *HBG2* и *HBG1*, *HBD*, *HBB* генов β -кластера 11-й хромосомы [2].

Смена экспрессии глобиновых генов в β -кластере в течение онтогенеза происходит по достижении определенного возраста и приводит к последовательному образованию различных по глобиновому составу гетеротетрамеров гемоглобина, в которых одна пара цепей глобина является α -подобной, другая – β -подобной (рис. 1). После 2 лет 96,5 % гемоглобина

представлено взрослым типом HbA ($\alpha_2\beta_2$), 3,5 % – минорным взрослым гемоглобином HbA2 ($\alpha_2\delta_2$). Также в норме могут присутствовать следовые количества фетального гемоглобина HbF ($\alpha_2\gamma_2$), но в концентрации не более 1 % [2].

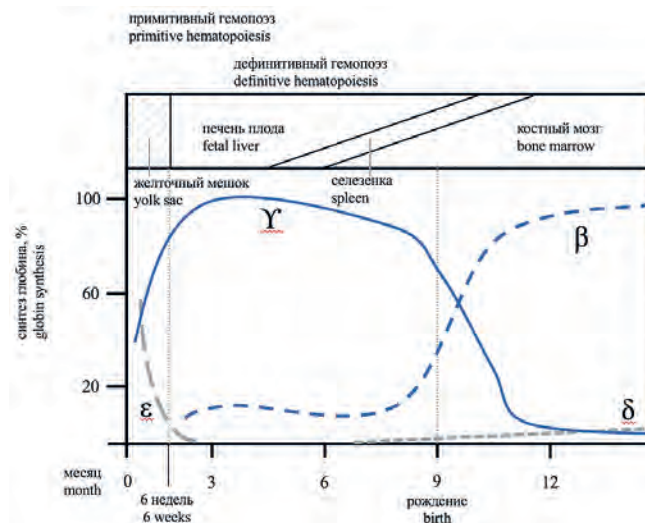


Рис. 1. Схема переключения синтеза различных цепей глобина

Fig. 1. Globin chains switching scheme

Талассемии, характеризующиеся количественным дефицитом синтеза цепей глобина, классифицируются на α -, β -, $\delta\beta$ -, $\epsilon\gamma\delta\beta$ -талассемии и наследственное персистирование фетального гемоглобина, в зависимости от того, синтез каких цепей нарушен [2, 12]. Существует также большая группа заболеваний, ассоциированная с качественными изменениями структуры β -цепей глобина, – качественные гемоглобинопатии, которые, однако, не являются темой данного обзора.

Помимо талассемий к изменению концентраций минорных и мажорной фракций гемоглобина могут приводить различные нарушения его синтеза, связанные с метаболическими дефицитами (гипотиреоз, железодефицит и др.) и онкогематологическими заболеваниями (миелодиспластический синдром, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз и др.) [2].

Талассемии относят к неиммунным гемолитическим анемиям. Патогенез β -талассемии заключается в снижении синтеза β -цепей, приводящем к накоплению избытка α -цепей, которые в отсутствие пары для образования HbA ($2\alpha_2\beta$) формируют нерастворимые преципитаты в клетках эритроидного ростка (тельца включения). Такие преципитаты осаждаются на мембранах клетки, что делает их ригидными. Данные процессы приводят к развитию неэффективного эритропоэза в костном мозге и внутриклеточному гемолизу зрелых эритроцитов в селезенке, что выражается гипохромной микроцитарной анемией. Компенсаторно в ответ на гипоксию увеличивается синтез эритропоэтина, что приводит к гиперплазии эритроидного ростка и, как следствие, к различным скелетным деформациям плоских костей при большой форме β -талассемии [12].

Следует упомянуть, что степень избытка α -цепей напрямую влияет на тяжесть заболевания, поэтому для редких сочетаний α - и β -талассемий характерны более легкие фенотипы по сравнению с изолированной β -талассемией, поскольку наличие α -талассемии компенсирует избыток α -цепей при β -талассемии. Помимо α -талассемии избыток α -цепей может компенсировать повышенный синтез γ -цепей, которые соединяются с α -цепями для образования HbF ($2\alpha 2\gamma$) [2].

Исходя из степени количественного снижения синтеза β -цепей, β -талассемия классифицируется на большую форму (β^0 -талассемию, анемию Кули – уст.), когда синтез β -цепей отсутствует полностью; промежуточную форму (β^+ -талассемию), при которой β -цепи синтезируются, но их количество значительно снижено; и малую форму (β^{++} -талассемию), при которой синтез β -цепей снижен минимально [12, 13]. Большинство классификаций объединяют последнюю форму с носительством β -талассемии. Наиболее клинически значимая классификация выделяет трансфузионно-зависимые (в первую очередь, большая форма) и трансфузионно-независимые формы [12].

Как упомянуто выше, α -цепи глобина являются продуктом экспрессии гена *HBB*, расположенного в β -кластере 11-й хромосомы. Главным регуляторным элементом β -кластера является β -LCR (локус-контролирующий регион), функционирующий как дистальный энхансер (distal strong enhancer) [14]. Данный регион отвечает за связывание факторов транскрипции, и при его отсутствии экспрессия β -глобиновых генов находится на очень низком уровне.

Ген *HBB*, суммарно кодирующий 146 аминокислот, включает 3 экзона и 2 интрона (рис. 2). Ключевыми регуляторными элементами внутри гена являются первая и последняя пары нуклеотидов интронов, обеспечивающие корректность сплайсинга РНК; консервативные консенсусные последовательности; 5'UTR (нетранслируемый регион); 3'UTR, ответственный за посттранскрипционное полиаденилирование и поли(А)-хвост, стабилизирующий молекулу РНК после процессинга, а также участвующий в трансляции [14].

Появление aberrаций в описанных регионах гена *HBB*, а также в цис- и трансрегуляторных элементах специфически влияет на синтез β -цепей, приводя как к количественным, так и к качественным изменениям гемоглобина [2].

Все aberrации, приводящие к развитию β -талассемии, можно разделить на 2 группы: делеционные и недеletionные [13].

Недеletionные варианты количественно преобладают над крупными делециями и включают в себя нуклеотидные замены, а также небольшие инсерции и делеции в пределах кодирующей области гена, приводящие к сдвигу рамки считывания. Данную группу можно классифицировать исходя из того, какой этап экспрессии нарушается – транскрипция, процессинг РНК или трансляция [13].

Транскрипционные варианты включают изменения в цис-регуляторных элементах промотора, что приводит к нарушению связывания их с факторами транскрипции, сбоем взаимодействия с β -LCR и формированию комплекса инициации транскрипции. Помимо изменений в промоторах к нарушению транскрипции могут приводить aberrации в 5'UTR. Все перечисленные варианты ассоциированы с незначительным снижением синтеза β -цепей (β^+/β^{++}) [2, 13, 15].

К aberrациям, приводящим к нарушению процессинга РНК, относятся изменения в местах стыка экзона и интрона (splice sites junction), приводящие к прекращению нормального сплайсинга интронов. К нарушению сплайсинга также приводят изменения в консенсусных последовательностях гена, которые активируют предсуществующие «криптические» места сплайсинга (последовательности, имитирующие оригинальные места сплайсинга, но в норме не используемые), а также приводящие к нарушению нормального вырезания интронов. Помимо активации «криптических» мест сплайсинга возможно также образование новых альтернативных мест сплайсинга, которые могут возникать как в интронах, так и в экзонах. Уровень снижения синтеза β -цепей при aberrациях, приводящих к нарушению процессинга РНК, значительно варьирует даже в одной семье и может характеризоваться либо полным отсутствием синтеза глобина, либо его небольшим снижением [2, 13, 15].

Помимо сплайсинга в ходе процессинга возможно нарушение полиаденилирования, связанное с aberrациями в консервативной последовательности ААТААА в составе 3'UTR. Возможны как точечные замены нуклеотидов и делеции в пределах последовательности, так и делеция всех 6 нуклеотидов. Перечисленные варианты снижают эффективность отщепления 3'-конца и полиаденилирования, но не прекращают их полностью, что обуславливает β^+ -синтез цепей [2, 13, 15].

К нарушению трансляции приводят aberrации в кодоне инициации АТГ и варианты, ведущие к преждевременному появлению стоп-кодона, что вызывает в большинстве случаев полное отсутствие синтеза β -глобина (β^0), а также наиболее многочисленные различные небольшие инсерции и делеции,



Рис. 2. Нормальная структура гена *HBB*

Fig. 2. *HBB* gene normal structure

приводящие к сдвигу рамки считывания. Уровень снижения синтеза цепей при преждевременном прекращении трансляции зависит от места появления стоп-кодона. Для нонсенс-мутаций или сдвигов рамки считывания, сопровождающихся появлением стоп-кодона в 1-м или 2-м экзоне, характерны рецессивное наследование и легкое снижение синтеза цепей у гетерозигот, поскольку с мутантных аллелей не идет синтез β -глобина. Таким образом, все β -глобиновые цепи имеют нормальную структуру, но их количество снижено. Если стоп-кодон возникает в 3-м экзоне, синтезируются нестабильные нефункционирующие варианты β -глобинов, что в сочетании с избытком α -цепей приводит к перегрузке протеолитических механизмов и развитию тяжелого доминантно наследуемого фенотипа [2, 13, 15].

Делеционные формы встречаются значительно реже, чем недеletionные. Их можно разделить на 2 типа: делеции только гена *HBB* и делеции β -LCR [2]. Делеции гена *HBB* в большинстве случаев затрагивают промоторную зону с CACCC, CCAAT и TATA боксами и приводят к ограничению транскрипции *HBB* и усилению взаимодействия промоторных зон γ - и δ -генов с β -LCR за счет снижения конкурентной способности промоторов *HBB*. В результате данный вариант β -талассемии характеризуется нетипично высокими уровнями HbA2 и HbF и в большинстве случаев тяжелым фенотипом у гомозигот [2].

Наиболее редкими являются делеции β -LCR. Они могут затрагивать как регуляторный регион в сочетании с геном *HBB* и приводить к делеции всего β -кластера, так и оставлять *HBB* интактным. Делеции всего β -кластера сопровождаются развитием $(\epsilon\gamma\delta\beta)^0$ -талассемии, причем жизнеспособными являются только гетерозиготы [2, 13].

Как было упомянуто выше, β -талассемия имеет различные фенотипические проявления в зависимости от количества и качества синтезируемых β -цепей глобина, что объясняется рецессивным типом наследования с гаплонедастачностью (неполным доминированием) [2]. Гомозиготы имеют наиболее клинически и лабораторно выраженные фенотипы в связи с тем, что синтез β -глобиновых цепей либо отсутствует вовсе (β^0 -талассемия), либо значительно снижен (β^+ -талассемия). Понятие «гаплонедастачность» относится к гетерозиготам и означает, что наличие только одной функциональной аллели не может обеспечить нормальный фенотип. Так, например, у носителей гетерозиготных аллелей синтез β -глобинов идет только с интактной аллели, в то время как мутированная аллель является нефункциональной. Таким образом, количество образуемых β -цепей недостаточно для образования пар со всеми синтезированными α -цепями. При таком типе наследования гетерозиготы имеют легкий фенотип или бессимптомный, проявляющийся исключительно лабораторно (β^{++} -талассемия). Помимо гомо- и гетерозигот существуют компаундные гетерозиготы, чей

фенотип зависит от комбинации патологических вариантов на разных аллелях и обычно соответствует тяжелому. Выделяют также доминантно-наследуемые формы β -талассемии, характеризующиеся синтезом нестабильных β -цепей [2].

Лабораторная диагностика β -талассемии

Развитие анемии при β -талассемии имеет 2 патогенетических компонента — неэффективный эритропоэз и внутриклеточный гемолиз. Последний имеет такие лабораторные проявления, как ретикулоцитоз, повышение концентрации непрямого билирубина и лактатдегидрогеназы. Однако для легких и промежуточных форм заболевания ключевым патогенетическим звеном является неэффективный эритропоэз, нежели гемолиз, в связи с чем маркеры гемолиза у данной категории пациентов могут быть отрицательными, что не исключает диагноз β -талассемии [2].

Основным лабораторным проявлением β -талассемии является гипохромная микроцитарная анемия, которая характеризуется следующими показателями гемограммы: концентрация гемоглобина (Hb) < 130 г/л у мужчин и < 120 г/л у женщин при любом количестве эритроцитов (red blood cells, RBC), средний объем эритроцита (mean cell volume, MCV) < 80 фл и среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean cell hemoglobin, MCH) < 27 пг [12]. Для β -талассемии даже при легких формах характерно значимое снижение показателей MCV (50–70 фл) и MCH (20–22 пг) [2, 12]. Важно отметить, что при β -талассемии часто наблюдается эритроцитоз, который является компенсаторным ответом на неэффективный эритропоэз [2]. Нужно подчеркнуть, что описанные изменения не являются специфическими и также могут присутствовать при других причинах анемии.

При микроскопии мазка периферической крови возможно обнаружение неспецифических проявлений неэффективного эритропоэза: анизоцитоз, пойкилоцитоз, мишеневидные эритроциты и нормобласты. Кроме этого, указанные морфологические особенности, в первую очередь нормобласты, выявляются не у всех пациентов и коррелируют со степенью тяжести заболевания [12, 16].

Учитывая высокую распространенность β -талассемии в некоторых регионах мира (Индия, страны Персидского залива), возможность сосуществования данного заболевания с железодефицитной анемией, также со схожей лабораторной картиной, были предприняты попытки создания расчетных индексов, позволяющих дифференцировать 2 данных состояния с использованием показателей общего анализа крови. Наибольшими чувствительностью и специфичностью обладают индексы, приведенные в табл. 1 [17].

Однако требуется отметить, что диагностическая точность данных индексов показывает высокий уровень вариабельности в разных популяциях. Кроме того, данные индексы разработаны для дифферен-

Таблица 1. Расчетные эритроцитарные индексы

Table 1. RBC indices

Эритроцитарный индекс <i>Erythrocytic index</i>	Формула <i>Formula</i>	Пороговое значение <i>Reference</i>	Чувствительность <i>Sensitivity</i>	Специфичность <i>Specificity</i>
Mentzner	MCV/RBC	< 13,0	98,7 %	82,3 %
Ehsani	MCV × (10 × RBC)	< 15,0	94,8 %	73,5 %
Srivastava	MCH/RBC	< 3,8	85,7 %	72,0 %
Sirdah	MCV – RBC – (3 × Hb)	< 27,0	85,7 %	79,4 %
RDWI	MCV × RDW/RBC	< 220,0	83,1 %	76,4 %
Green and King	MCV ² × RDW/Hb × 100	< 65,0	83,1 %	73,5 %
Shine and Lal	MCV ² × MCH/100	< 1530,0	100,0 %	10,2 %
England and Fraser	MCV – RBC – (0,5 × Hb) – 3,4	< 0	66,2 %	85,3 %

Примечание. RDW – ширина распределения эритроцитов.

Note. RDW – red cell distribution width.

циальной диагностики между разными причинами гипохромной микроцитарной анемии, а не для рутинного скрининга β-талассемии среди условно здорового населения.

Характерным признаком β-талассемии является изменение соотношения HbA, HbA₂ и HbF, отражающее снижение продукции β-цепей и компенсаторное увеличение синтеза δ-цепей и/или γ-цепей. Обычно при β-талассемии наблюдается умеренное повышение HbA₂ (3,5–7,0 %) или сочетанное повышение HbA₂ и HbF. В некоторых случаях, например при δβ-талассемиях или наследственной персистенции фетального гемоглобина, может наблюдаться изолированное повышение HbF [18]. Данный феномен количественных изменений нормальных фракций гемоглобина также используется в качестве инструмента для определения пациентов с высокой вероятностью наличия β-талассемии.

Гель-электрофорез в агарозном геле в щелочных (pH = 8,4) и кислых (pH = 6,2) условиях с последующей окраской белковыми красителями и денситометрией является довольно устаревшим методом с низким уровнем разрешающей способности и отсутствием возможности высокоточной оценки концентрации нормальных фракций гемоглобинов [19, 20].

Методы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и капиллярного электрофореза (КЭФ) являются более современными подходами оценки качественного и количественного состава фракций гемоглобина. Разделение гемоглобинов на фракции методом ВЭЖХ заключается в предварительной сорбции всех вариантов гемоглобина на катионообменной колонке с последующим разделением на фракции элюирующим буфером. При этом каждый вариант гемоглобина имеет свое уникальное значение величины, называемой «время удержания». Однако многие варианты гемоглобинов имеют схожее время удержания, что может усложнять оценку концентраций нормальных фракций гемоглобина. Усложняет задачу и тот факт, что в этом методе также разделяются на фракции гликозилированные формы и другие производные гемоглобина [20]. Большинство исследователей склоняются к тому, что ВЭЖХ не следует использовать как самостоятельный метод окончательной идентификации варианта гемоглобина [21, 22].

При использовании КЭФ различные варианты гемоглобина характеризуются определенными зонами миграции в зависимости от их электрофоретической подвижности. Данные миграционные зоны менее специфичны, чем время удержания в ВЭЖХ: иногда эти зоны шире и включают в себя несколько вариантов гемоглобина с близкой электрофоретической подвижностью, что также усложняет интерпретацию результатов и снижает точность оценки нормальных фракций гемоглобина [23].

В некоторых регионах мира с особенно высокой распространенностью β-талассемии используется специфическое определение концентрации HbA₂ и HbF для скрининга на данное состояние [24, 25]. Однако данный подход обладает значительными недостатками: невозможность определения структурных гемоглобинопатий и сложных форм структурных и количественных гемоглобинопатий, существование большого количества других причин повышения нормальных вариантов гемоглобина (B₁₂-дефицит, беременность, гипертиреоз, диабет и др.).

Диагностическим лабораторным тестом, позволяющим верифицировать диагноз, является проведение молекулярно-генетического исследования гена *HBB* для обнаружения патогенных вариантов, что делает данный тест «золотым стандартом» диагностики β-талассемии. Методы молекулярно-генетической диагностики β-талассемии могут быть основаны на методе полимеразной цепной реакции (ПЦР), секвенировании по Сэнгеру, а также на методе массового параллельного секвенирования.

Международная федерация по талассемиям рекомендует для генодиагностики ПЦР-методику с использованием готовых тест-систем с наборами проб/праймеров для выявления наиболее частых мутаций в регионе [12]. Указанный метод высоко актуален для эндемичных регионов, тем не менее в таких многонациональных неэндемичных странах, как РФ, использование данных наборов не может обеспечить гарантированное выявление заболевания в связи с высоким разнообразием возможных патогенных aberrаций в гене *HBB*.

Как было описано ранее, к развитию заболевания могут приводить aberrации в любом участке гена, включая регуляторные и некодирующие области.

В связи с этим необходимым условием полноценного молекулярно-генетического поиска является анализ промоторной зоны, кодирующих участков, интронов, а также 3'UTR нетранслируемого региона гена *HBB*. Одним из наиболее точных и эффективных методов определения патогенных вариантов в гене *HBB* является прямое автоматическое секвенирование по Сэнгеру, позволяющее идентифицировать практически все известные на данный момент aberrации при использовании праймеров, направленных на исследование всех участков гена [12].

На рис. 3 представлен предпочтительный охват областей гена *HBB* при использовании секвенирования по Сэнгеру.

Ограничением использования данной методики является невозможность обнаружения крупных делеций, однако данные aberrации характеризуются развитием большой формы β -талассемии с выраженной клинико-лабораторной картиной, что при получении отрицательного результата секвенирования является основанием для проведения другого молекулярно-генетического исследования — множественной амплификации лигированных проб (MLPA) [26]. Тем не менее встречаемость делеционных форм крайне низка, в связи с чем необходимость выполнения MLPA для диагностики β -талассемии носит исключительный характер.

Сегодня все больше в рутинной клинической практике при диагностике наследственных заболеваний используются методы массового параллельного секвенирования (секвенирование следующего поколения, NGS). Однако, как и другие лабораторные и молекулярно-генетические методы, данные тесты имеют ряд ограничений. Непонимание особенностей NGS-технологий при генетическом подтверждении β -талассемии может привести к ложноотрицательным результатам. Так, использование полноэкзомного секвенирования не позволяет выявить весь спектр патогенных вариантов, которые, как было упомянуто ранее, могут встречаться и в некодирующих, и в регуляторных областях гена *HBB*. Это заставляет разрабатывать таргетные панели, которые будут анализировать все диагностически важные регионы данного гена. Также наличие псевдогена *HBBP1* еще больше усложняет молекулярно-генетическую диагностику

β -талассемии с использованием метода NGS и подчеркивает важность учета данного феномена при дизайне таргетных панелей.

Собственный опыт оценки минимальной распространенности β -талассемии с использованием молекулярно-генетического метода диагностики

Данные о частоте встречаемости β -талассемии в РФ немногочисленны [11, 27], а имеющиеся публикации указывают на вероятное увеличение заболеваемости в связи с активными миграционными процессами [11]. Для оценки минимальной распространенности β -талассемии было проведено пилотное исследование. Его схема визуализирована на рис. 4.

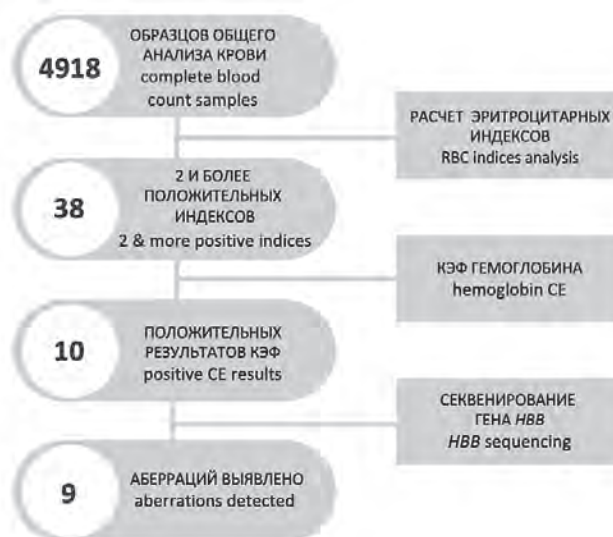


Рис. 4. Дизайн исследования

Fig. 4. Study design. CE — capillary electrophoresis

На 1-м этапе были проанализированы гематологические данные (RBC, Hb, MCV, MCH) 4918 обезличенных уникальных образцов общего анализа крови. Нами были использованы остаточные образцы крови пациентов, проходивших обследование по различным неуточненным причинам в лаборатории г. Москвы в период с 22.05.2022 по 23.05.2022. Наличие анемии не являлось критерием включения. Нужно отметить, что данное исследование не следует рассматривать как популяционное, так как большое количество образ-

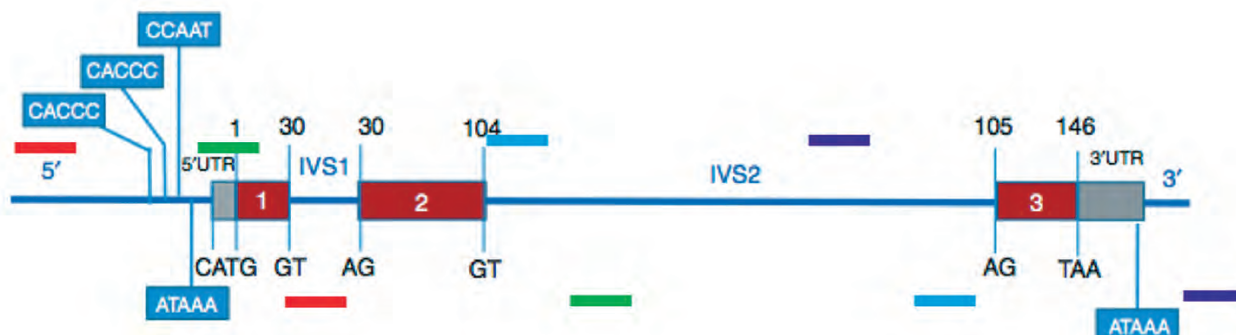


Рис. 3. Расположение праймеров при секвенировании по Сэнгеру

Fig. 3. Sanger sequencing primers location

цов, поступивших в лабораторию, могло быть сдано по медицинским показаниям. Мы также принимаем во внимание тот факт, что медицинские состояния, помимо искомой нами β -талассемии, явившиеся причиной обращения пациентов в лабораторию самостоятельно, могли привести к изменению анализируемых показателей. Тем не менее этапность исследования и повышение как чувствительности, так и специфичности каждого последующего использованного метода позволили исключить попадание пациентов без искомого состояния в полученную итоговую выборку.

Для всех образцов были рассчитаны 6 эритроцитарных индексов Mentzner, Ehsani, Srivastava, Sirdah, Shine and Lal, England and Fraser [17, 28]. Мы принимаем во внимание, что указанные индексы не являются общепринятым методом скрининга и направлены в первую очередь на дифференциальную диагностику β -талассемии и железодефицитной анемии при наличии гипохромной микроцитарной анемии, что может значительно снижать истинную чувствительность данных индексов в скрининговых исследованиях. Учитывая, что наличие анемии, гипохромии и микроцитоза не являлись критериями включения, в ходе исследования мы говорим о минимально возможной распространенности β -талассемии, осознавая возможность ложноотрицательных результатов индексов.

Учитывая возможную низкую чувствительность и специфичность каждого отдельного индекса, в дальнейшее исследование были включены пациенты с 2 положительными индексами и более, их число составило 38 человек.

На 2-м этапе отобранным пациентам была проведена оценка фракционного состава гемоглобинов методом КЭФ, по результатам которой у 10 из них были выявлены изменения (табл. 2). Учитывая, что отбор по эритроцитарным индексам практически исключает возможность обнаружения качественных гемоглобинопатий, интересной находкой оказалось обнаружение аномального варианта гемоглобина (31,4 % HbC) в отсутствие повышения HbA2 и HbF.

Третий и заключительный этап включал проведение генотипирования гена *HBB* методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. У 9 из 10 пациентов были выявлены aberrации: у 8 обна-

Таблица 2. Результаты КЭФ гемоглобина у 38 пациентов

Table 2. CE results in 38 patients

Результат Result	Число, n Number, n
Норма Reference	28
Повышение HbA2 (> 3,5 %) HbA2 elevation	7
Повышение HbF ($\geq$ 2,0 %) HbF elevation	1
Повышение HbA2 (> 3,5 %) и HbF ($\geq$ 2,0 %) Both HbA2 & HbF elevation	1
Аномальный вариант HbC Abnormal Hb variant	1

ружены варианты, характерные для β -талассемии, что составило 0,16 % от общего числа обследованных пациентов, у 1 – aberrация, определяющая HbC-гемоглобинопатию.

Среди пациентов с β -талассемией первым по частоте выявления являлся вариант c.25_26delAA, остальные aberrации были обнаружены однократно: c.93-21G>A, c.315+1G>A, c.92+6T>C, c.92+5G>A, p.Lys9Arg. Распределение aberrаций указано на рис. 5.

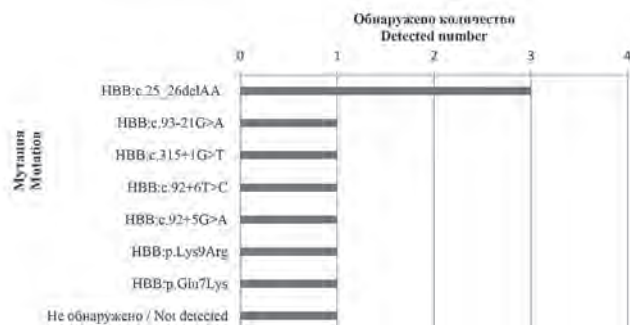


Рис. 5. Результаты секвенирования гена *HBB*

Fig. 5. *HBB* gene sequencing results

По полученным нами данным, минимальная распространенность β -талассемии в исследованной выборке составляет 0,16 %. Мы принимаем во внимание, что пациенты, включенные в исследование, сдавали общий анализ крови по различным неизвестным нам причинам и не являются точным отражением всей популяции РФ. Также требуется уточнить, что использованные индексы не имеют 100 % чувствительности и были разработаны для дифференциальной диагностики железодефицитной анемии и β -талассемии. Необходимо повторно отметить, что в исследование не были включены носители aberrаций без лабораторных симптомов. Для подтверждения полученных данных в будущем планируется значительно расширить группу обследованных.

Выводы

β -талассемия представляет собой одно из самых распространенных наследственных заболеваний и во многих регионах мира ее распространенность недооценена. Она характеризуется генетическим и фенотипическим разнообразием, что делает ее диагностику в ситуациях с легкой и средней степенью тяжести крайне сложной задачей. Классические лабораторные тесты, такие как общий анализ крови, исследование ретикулоцитов, микроскопия мазков периферической крови, не имеют достаточной чувствительности и специфичности для высокоточной диагностики β -талассемии. Методы, связанные с разделением различных фракций нормального и патологического гемоглобинов, характеризуются рядом недостатков, которые часто не позволяют верифицировать диагноз. Молекулярно-генетические методы диагностики являются единственным подходом высокоточного подтверждения β -талассемии любой степени тяжести.

Учитывая гено- и фенотипическое многообразие β -талассемии, верификация диагноза должна проводиться с использованием молекулярно-генетических методик, позволяющих проанализировать все участки гена *HBB*.

Точная распространенность β -талассемии в РФ и в отдельных регионах неизвестна. По полученным

пилотным данным, возможная минимальная распространенность заболевания в Москве составляет 0,16 %. Указанная распространенность является относительно высокой для неэндемичного региона, в связи с чем необходима повышенная настороженность в отношении выявления β -талассемии, в особенности на амбулаторном этапе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2015. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545–602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
- Steinberg M.H., Forget B.G., Higgs D.R., editors. Disorders of Hemoglobin. Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management. Cambridge: Cambridge University Press, 2009. doi: 10.1017/CBO9780511596582.
- World malaria report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [Электронный ресурс]. URL: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/world-malaria-report-2022.pdf?sfvrsn=40bfc53a_4.
- Fowkes F.J., Allen S.J., Allen A., Alpers M.P., Weatherall D.J., Day K.P. Increased microerythrocyte count in homozygous alpha(+)-thalassaemia contributes to protection against severe malarial anaemia. *PLoS Med*. 2008;5(3):e56. doi: 10.1371/journal.pmed.0050056.
- Kountouris P., Kousiappa I., Papasavva T., Christopoulos G., Pavlou E., Petrou M., Feleki X., Karitzie E., Phylactides M., Fanis P., Lederer C.W., Kyrii A.R., Kalogerou E., Makariou C., Ioannou C., Kythreotis L., Hadjilambi G., Andreou N., Pangalou E., Savvidou I., Angastiniotis M., Hadjigavriel M., Sitarou M., Kolnagou A., Kleanthous M., Christou S. The molecular spectrum and distribution of haemoglobinopathies in Cyprus: a 20-year retrospective study. *Sci Rep*. 2016;6:26371. doi: 10.1038/srep26371.
- Kattamis A., Forni G.L., Aydinok Y., Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassaemia. *Eur J Haematol*. 2020;105(6):692–703. doi: 10.1111/ejh.13512.
- Canatan D., Delibas S. Report on ten years' experience of premarital hemoglobinopathy screening at a center in Antalya, Southern Turkey. *Hemoglobin*. 2016;40:273–6. doi: 10.3109/03630269.2016.1170030.
- Lai K., Huang G., Su L., He Y. The prevalence of thalassaemia in mainland China: evidence from epidemiological surveys. *Sci Rep*. 2017;7(1):920. doi: 10.1038/s41598-017-00967-2.
- Бигаева Л.Ю., Колодей С.В. Первичная диагностика гомозиготной бета-талассемии у больной в возрасте 27 лет. Клиническая лабораторная диагностика. 2012;4. PMID: 22768720. [Bighayeva L.Yu., Kolodey S.V. The primary diagnostics of homozygotic beta-thalassaemia in female patient aged 27. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* = Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2012;4. (In Russ.)].
- Kościełak J. Prevalence of b-thalassaemia minor in Poland. *Probl Hig Epidemiol*. 2009;90(3):322–4.
- Сметанина Н.С., Финогонова Н.А., Лохматова М.Е. Эпидемиология гемоглобинопатий в Москве. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2009;88(4):46–50. [Smetanina N.S., Finogenova N.A., Lokhmatoeva M.E. The hemoglobinopathies epidemiology in Moscow. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky. 2009;88(4):46–50. (In Russ.)].
- Cappellini M.D., Cohen A., Porter J., editors. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia, 3rd edition. Cyprus: Thalassaemia International Federation, 2014.
- Lee J.S., Cho S.I., Park S.S., Seong M.W. Molecular basis and diagnosis of thalassaemia. *Blood Res*. 2021;56(S1):S39–43. doi: 10.5045/br.2021.2020332.
- Ho P.J., Thein S.L. Gene regulation and deregulation: a β globin perspective. *Blood Reviews*. 2000;14(2):78–93. doi: 10.1054/blre.2000.0128.
- Thein S.L. Molecular basis of β thalassaemia and potential therapeutic targets. *Blood Cells Mol Dis*. 2018;70:54–65. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.06.001.
- Anderson S.C., Poulsen K.B., eds. Anderson's Atlas of Hematology. Second edition. Wolters Kluwer Health, 2003.
- Vehapoglu A., Ozgurhan G., Demir A.G., Uzuner S., Nursoy M.A., Turkmen S., Kacan A. Hematological Indices for Differential Diagnosis of Beta Thalassaemia Trait and Iron Deficiency Anemia. *Anemia*. 2014;576738. doi: 10.1155/2014/576738.
- Bain B.J. Haemoglobinopathy Diagnosis [Internet]. Wiley, 2020. doi: 10.1002/9781119579977.
- CDC. Hemoglobinopathies: Current Practices for Screening , Confirmation and Follow-up. Assoc Public Heal Lab [Internet]. 2015;5–57. [Электронный ресурс]. URL: https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/documents/nbs_hemoglobinopathy-testing_122015.pdf.
- Ryan K., Bain B.J., Worthington D., James J., Plews D., Mason A., Roper D., Rees D.C., de la Salle B., Streetly A.; British Committee for Standards in Haematology. Significant haemoglobinopathies: Guidelines for screening and diagnosis. *Br J Haematol*. 2010;149(1):35–49. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08054.x.
- Szuberski J., Oliveira J.L., Hoyer J.D. A comprehensive analysis of hemoglobin variants by high-performance liquid chromatography (HPLC). *Int J Lab Hematol*. 2012;34(6):594–604. doi: 10.1111/j.1751-553X.2012.01440.x.
- Hoyer J.D., Scheidt R.M. Identification of Hemoglobin Variants by HPLC. *Clin Chem*. 2005;51(7):1303–4. doi: 10.1373/clinchem.2005.049577.
- Riou J., Szuberski J., Godart C., Wajcman H., Oliveira J.L., Hoyer J.D., Bardakdjian-Michau J. Precision of CAPILLARYS 2 for the detection of hemoglobin variants based on their migration positions. *Am J Clin Pathol*. 2018;149(2):172–80. doi: 10.1093/ajcp/aqx148.
- Topal Y., Topal H., Ceyhan M.N., Azik F., Çapanoğlu M., Kocabaş C.N. The Prevalence of Hemoglobinopathies in Young Adolescents in the Province of Muğla in Turkey: Results of a Screening Program. *Hemoglobin*. 2015;39(4):247–50. doi: 10.3109/03630269.2015.1046185.
- Li D., Liao C., Li J., Xie X., Huang Y., Zhong H., Wei J. Prenatal diagnosis of beta-thalassaemia in Southern China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;128(1–2):81–5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.11.016.
- Minaidou A., Tamana S., Stephanou C., Xenophontos M., Harteveld C.L., Bento C., Kleanthous M., Kountouris P. A Novel Tool for the Analysis and Detection of Copy Number Variants Associated with Haemoglobinopathies. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):15920. doi: 10.3390/ijms232415920.
- Юшкова Н.М., Саллах А. Гемоглобинопатии среди студентов РУДН и наблюдение за взрослым больным из Танзании, страдающим серповидно-клеточной анемией (HbSS). Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2008;4:106–8. [Ushkova N.M., Sallah A. Haemoglobinopathies among students of the Peoples' Friendship University of Russia (PFUR) and observation of a unique case of sickle cell anaemia (patient from Tanzania). *Vestnik RUDN* = Bulletin RUDN. Series: Medicine. 2008;4:106–8. (In Russ.)].
- Demir A., Yarli N., Fisgin T., Duru F., Kara A. Most reliable indices in differentiation between thalassaemia trait and iron deficiency anemia. *Pediatr Int*. 2002;44(6):612–6. doi: 10.1046/j.1442-200x.2002.01636.x.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-4-98-103>

Применение малообъемного метода экстракорпоральной фотохимиотерапии. Описание клинических случаев

И.Б. Кумукова¹⁻³, Е.Е. Курникова¹, П.Е. Трахтман^{1,3}

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

²ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 108814, Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

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

Контактные данные: Ирина Борисовна Кумукова irina_kumukova@mail.ru

Экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) доказал свою эффективность при лечении ряда заболеваний, включая острую и хроническую реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В стандартном исполнении ЭКФ требует лейкофереза для получения фракции мононуклеарных клеток. Возможность применения лейкофереза ограничена требованиями к сосудистому доступу и соматическим статусом больного.

В ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России разработан и запатентован новый метод малообъемного ЭКФ (мо-ЭКФ), не требующий лейкофереза. В статье представлено описание 2 клинических случаев тяжелой рефрактерной РТПХ, при которой пациенты получали терапию методом мо-ЭКФ.

Ключевые слова: экстракорпоральный фотоферез, реакция «трансплантат против хозяина», трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, острая РТПХ, хроническая РТПХ

Для цитирования: Кумукова И.Б., Курникова Е.Е., Трахтман П.Е. Применение малообъемного метода экстракорпоральной фотохимиотерапии. Описание клинических случаев. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(4):98–103.

Информация об авторах

И.Б. Кумукова: к.м.н., научный сотрудник НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, заведующий отделением трансфузиологии ММКЦ «Коммунарка», доцент кафедры гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева РМАНПО, e-mail: irina_kumukova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9881-1041>

Е.Е. Курникова: к.м.н., врач-трансфузиолог НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: ekurnikova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4767-5382>

П.Е. Трахтман: д.м.н., заведующий отделением трансфузиологии заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, профессор кафедры гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева РМАНПО, e-mail: trakhtman@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0231-1617>

Вклад авторов

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Using a low-volume method of extracorporeal photochemotherapy. Description of clinical cases

I.B. Kumukova¹⁻³, E.E. Kurnikova¹, P.E. Trakhtman^{1,3}

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²“Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center” of the Department of Health in Moscow; 8 Sosensky Stan St., Kommunarka, Moscow, 108814, Russia; ³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Extracorporeal photopheresis (ECP) has proven effective in the treatment of several diseases, including acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In its standard version, ECP requires leukapheresis to obtain a fraction of mononuclear cells. The possibility of using leukapheresis is limited by the requirements for vascular access and the somatic status of the patient.

In the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia was developed a new ECP method that does not require leukapheresis. This paper presents a description of two clinical cases of severe refractory GVHD treated by micro-ECP.

Key words: extracorporeal photopheresis, graft-versus-host disease, hematopoietic stem cell transplantation, acute GVHD, chronic GVHD

For citation: Kumukova I.B., Kurnikova E.E., Trakhtman P.E. Using a low-volume method of extracorporeal photochemotherapy. Description of clinical cases. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(4):98–103.

Information about the authors

I.B. Kumukova: Cand. of Sci. (Med.), Researcher at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Head of the Transfusion Department of the Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center of the Department of Health in Moscow, Docent of the Department of Hematology and Transfusiology named after Academicians I.A. Kassirsky and A.I. Vorobyov, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: Irina_kumukova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9881-1041>

E.E. Kurnikova: Cand. of Sci. (Med.), Transfusiology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ekurnikova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4767-5382>

P.E. Trakhtman: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Transfusiology Department of the Harvesting and Processing of Hemopoietic Stem Cells at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Hematology and Transfusiology named after Academicians I.A. Kassirsky and A.I. Vorobyov, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: trakhtman@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0231-1617>

Authors' contributions

All authors contributed equally to the manuscript, reviewed the final version, and agreed to publication.

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

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

Информированное согласие. От законных представителей пациентов получены письменные добровольные информированные согласия на использование их 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

Экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) — эмпирически разработанный метод аутологичной клеточной терапии, механизм эффективности которого полностью не изучен, с большим потенциалом клинического применения. Возможность достижения иммунорегуляторного эффекта без системной иммуносупрессии является основным преимуществом ЭКФ. Метод успешно применяется при большом количестве различных заболеваний и патологических состояний [1, 2].

Однако в клинической практике возможность использования ЭКФ ограничена необходимостью проведения лейкофереза. Лейкоферез является основным фактором, затрудняющим применение ЭКФ. Наличие противопоказаний и технических трудностей, связанных с лейкоферезом, часто приводит к отказу от этого метода лечения. При этом на сегодняшний день не обнаружено никаких доказательств четкой корреляции между общим количеством повторно введенных лейкоцитов и клинической эффективностью ЭКФ [3]. Поэтому уже более 20 лет изучаются попытки проведения ЭКФ без применения лейкофереза путем получения достаточного для терапевтического эффекта количества лейкоцитов, а именно моноклеарной фракции из малых доз цельной крови [3–5]. Основанием для таких исследований послужили данные о том, что иммунорегуляторные эффекты ЭКФ в большей степени обусловлены индукцией регуляторных Т-клеток и стимуляцией дифференцировки дендритных клеток, а не прямым апоптозом лимфоцитов [6–8]. Как показали S. Celli et al., достаточно всего 85 дендритных клеток, чтобы инициировать Т-клеточный ответ [9].

H.P. van Iperen et al. на животной модели (крысы) продемонстрировали, что лейкоцитов, полученных из 0,2 % объема циркулирующей крови (ОЦК), обработанных ЭКФ, достаточно для достижения желаемой антигенспецифической иммуносупрессии [4]. В этом исследовании авторы указывают, что, возможно, 0,2 % ОЦК — это не предел минимального количества крови, достаточного для достижения клинического эффекта ЭКФ. В клинических условиях лечения взрослых пациентов с аналогичными результатами для достижения клинического эффекта было бы достаточно около 14 мл крови, хотя авторы предостерегают от экстраполяции результатов своего исследования на людей [4].

T. Schreiner et al. в своем исследовании на 3 пациентах с синдромом Сезари ($n = 1$) и грибовидным микозом ($n = 2$) и противопоказаниями к лейкоферезу продемонстрировали, что для достижения клиниче-

ского ответа ЭКФ достаточно обрабатывать лейкоциты, полученные из 50 мл крови, при режиме лечения 2–3 процедуры в неделю. У всех 3 больных был отмечен ответ на терапию ЭКФ [5].

В ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России ЭКФ применяется для лечения пациентов с острой и хронической реакциями «трансплантат против хозяина» (РТПХ), возникающими после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В нашей клинической деятельности также возникали обстоятельства, приводящие к невозможности использования ЭКФ в связи с наличием противопоказаний и технических сложностей в отношении лейкофереза. Изучая современные модификации ЭКФ, в практическую деятельность учреждения был внедрен мини-ЭКФ [10], разработанный H. Hackstein et al. [3, 10].

В 2022 г. мы столкнулись в практической деятельности с крайне сложными клиническими случаями — тяжелой острой РТПХ после алло-ТГСК, рефрактерной к множеству линий иммуносупрессивной терапии (ИСТ), и невозможностью выполнения ЭКФ, в том числе мини-ЭКФ. Оказавшись в сложной клинической ситуации и продолжая изучение механизмов, лежащих в основе эффективности ЭКФ, нами были проведены расчеты. При выполнении мини-ЭКФ получается клеточный продукт, в котором содержится примерно 1/3 от первичного количества лейкоцитов, в том числе лимфоцитов. Таким образом, при эксфузии 100 мл цельной крови мы получаем примерно такое количество лейкоцитов, которое присутствует в 30 мл цельной крови. При этом эксфузия 30 мл цельной крови легче переносится пациентом. Также мы учли важный аспект технологии ЭКФ — чем выше гематокрит, тем меньше возможный объем эксфузии, поскольку максимальное разбавление продукта проводится до 300 мл, а гематокрит конечного продукта должен быть не более 3 %. Таким образом, нами был разработан новый метод терапии — малообъемный метод экстракорпоральной фотохимиотерапии ЭКФ (мо-ЭКФ). Данный метод был запатентован и зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ (патент № 2791659).

Законные представители пациентов дали согласие на проводимую терапию и были уведомлены о том, что перед публикацией материалов фотографии будут анонимизированы. Исследование проведено в соответствии с действующими нормативными правовыми и этическими требованиями, предъявляемыми к клиническим исследованиям с участием детей (Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан

в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ в действующей редакции, Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»), и одобрены Независимым этическим комитетом.

Пациенты и методы

Описание малообъемного метода экстракорпоральной фотохимиотерапии

Выполняется эксфузия 20–30 мл цельной крови пациента в резервуар с антикоагулянтом (5–6 мл ACD-A). Полученную цельную кровь вводят в контейнер для фотообработки (Masopharma, Франция) и добавляют стерильный 0,9 % раствор хлорида натрия до достижения показателей клеточного продукта, удовлетворяющего требованиям ультрафиолетового облучения: объем не менее 100 мл, но не более 300 мл, гематокрит не более 3 %. Также в контейнер с подготовленным клеточным продуктом вводится фотосенсибилизатор — 8-метоксипсорален (Metoxsalene S.A.L.F, Италия), из расчета 0,20–0,22 мг на 1 мл клеточного продукта и проводится облучение клеточного продукта ультрафиолетом спектра А на аппарате MacoGenic G2 (Masopharma, Франция) в дозе 2 Дж/см². После фотообработки клеточный продукт вводят пациенту внутривенно капельно.

Пациенты и оценка ответа на терапию

Характеристики пациентов представлены в табл. 1. График лечения больных — в табл. 2.

Оценка эффективности терапии мо-ЭКФ проводилась по следующим критериям:

1. ПО — полное разрешение всех симптомов РТПХ. Разделяли на ПО с ИСТ и без нее.
2. ЧО — улучшение клинических проявлений РТПХ более чем на 50 % и успешная редукция ИСТ.
3. Минимальный ответ (МО) — облегчение сим-

птомов менее 50 % от начальных проявлений и редукция ИСТ на 20–30 %.

4. Отсутствие ответа (ОО) — отсутствие улучшений симптомов РТПХ.

5. Прогрессия заболевания (ПЗ) — усиление клинических и лабораторных проявлений РТПХ.

Оценка ответа проводилась на 4, 8 и 12-й недели и в конце терапии. Критериями неэффективности метода являлись:

- прогрессия через 4 нед от начала терапии или на любом более позднем сроке терапии;
- отсутствие ответа через 8 нед терапии;
- минимальный ответ к 12-й неделе применения метода с невозможностью дальнейшей редукции интенсивности ИСТ.

Критерием прекращения терапии методом мо-ЭКФ являлась констатация неэффективности, некурабельности пациента или отказа пациента и/или законного представителя от данного вида лечения.

Результаты

Пациент № 1 (рис. 1), мальчик, 15 лет. Была выполнена ТГСК, полученных из периферической крови от гаплоидентичного донора (отца), с TCRαβ⁺/CD19⁺-деплецией по поводу X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома 1-го типа (делеция в экзоне 1 гена SH2D1A в гемизиготном состоянии). В раннем посттрансплантационном периоде (с +12-го дня) у пациента возник «синдром приживления» — пятнисто-папулезная сыпь на туловище и ладонно-подошвенная эритема, эквивалентная острой РТПХ II степени, поражение кожи II степени. Была инициирована ИСТ: метилпреднизолон в дозе 2 мг/кг/сут в течение 3 дней, затем доза была снижена до 1 мг/кг/сут. На фоне снижения дозы метилпреднизолона с +17-го дня отмечено прогрессирование острой РТПХ до III стадии (поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) III степени, кожи —

Таблица 1. Характеристики пациентов, клеточных продуктов и ответов на терапию мо-ЭКФ

Table 1. Characteristics of patients, cellular products and responses to lv-ECP therapy

№	Пол Gender	Возраст, годы Age, years	Диагнозы Diagnoses	Среднее значение Mean				Ответ на 4-й неделе Response at 4 weeks of therapy	Ответ на 8-й неделе Response at 8 weeks of therapy	Ответ на 12-й неделе Response at 12 weeks of therapy	Ответ в конце терапии Response at the end of therapy
				объем, мл volume, ml	содержа- ние лейко- цитов, × 10 ⁶ WBC count, × 10 ⁶	доля монону- клеаров, % proportion of mononuclear cells, %	гемато- крит, % hematocrit, %				
1	Муж- ской Male	15	Острая РТПХ, IV стадия с переходом в хроническую РТПХ Acute GVHD, IV grade with transition to chronic GVHD	25,6	98,1	42,1	2,3	Отсут- ствие про- грессии Lack of progression	ЧО PR	ПО с ИСТ CR + IST	ПО с ИСТ CR + IST
2	Жен- ский Female	2	Острая РТПХ, IV стадия Acute GVHD, IV grade	21	67,7	43,5	2,1	ЧО PR	ПО с ИСТ CR + IST	ПО с ИСТ CR + IST	ПО без ИСТ CR without IST

Примечание. ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ.

Note. GVHD — graft-versus-host disease; PR — partial response; IST — immunosuppressive therapy; CR — complete response.

Таблица 2. График лечения пациентов

Table 2. Patient treatment schedule

Пациент № 1 Patient No. 1									
Частота процедур Frequency of procedures	4 процедуры в неделю 4 procedures per week	2 процедуры в неделю 2 procedures per week	1 процедура в неделю 1 procedure per week	1 процедура в 2 нед 1 procedure every 2 weeks	1 процедура в 4 нед 1 procedure every 4 weeks	1 процедура в неделю 1 procedure per week	1 процедура в 2 нед 1 procedure every 2 weeks	1 процедура в 3 нед 1 procedure every 3 weeks	1 процедура в 4 нед 1 procedure every 4 weeks
№ недели терапии Therapy week number	1–5-я 1–5 th	6–9-я 6–9 th	10–15-я 10–15 th	16–21-я 16–21 st	22–41-я 22–41 st	42–47-я 42–47 th	48–61-я 48–61 st	62–64-я 62–64 th	65–69-я 65–69 th
Пациент № 2 Patient No. 2									
Частота процедур Frequency of procedures	4 процедуры в неделю 4 procedures per week	2 процедуры в неделю 2 procedures per week	1 процедура в неделю 1 procedure per week	1 процедура в 2 нед 1 procedure every 2 weeks					
№ недели терапии Therapy week number	1–7-я 1–7 th	8–15-я 8–15 th	16–23-я 16–23 rd	24–27-я 24–27 th					

III степени), поражение верхних отделов кишечника с развитием выраженной тошноты, рвоты, боли в животе, требующей назначения наркотических анальгетиков (морфин). При выполнении гастродуоденоскопии был выявлен желудочно-кишечный геморрагический синдром. В фекалиях патологических инфекционных агентов не выявлено. Также у пациента отмечалась цитомегаловирусная (ЦМВ) виремия. На +21-й день у больного диагностирована острая РТПХ IV степени (поражение ЖКТ IV степени – геморрагический колит; поражение кожи IV степени – генерализованная эритродермия). В дальнейшем дозу кортикостероидов увеличивали, а также проводили многократную модификацию ИСТ. Руксолинитиб (10 мг/м², однократно), этанерцепт (0,8 мг/кг/сут, 1 раз в неделю), циклоспорин А (1 мг/кг/сут) и алемтузумаб (1 мг/кг, 3 дня подряд) применялись в рекомендованных дозах без улучшения проявлений РТПХ. После

введения алемтузумаба (день +24) наблюдалось снижение количества Т-клеток до 40 кл/мкл, но в последующем их количество возросло до 92 кл/мкл на +28-й день и отмечалась прогрессирующая динамика роста количества Т-клеток.

Множественная лекарственная ИСТ оказалась неэффективной, состояние больного прогрессивно ухудшалось, возник риск тяжелых инфекционных осложнений (наличие ЦМВ-виремии). Применение стандартного ЭКФ было невозможным в связи с тяжестью состояния пациента и наличием противопоказаний к лейкаферезу. В данной клинической ситуации был разработан метод мо-ЭКФ, который не требовал применения лейкафереза в качестве «терапии спасения». Поскольку количество получаемых клеток-мишеней при мо-ЭКФ крайне мало, частота процедур составила 4 раза в неделю. Эскалация лекарственной ИСТ при проведении курса терапии мо-ЭКФ не выполнялась.

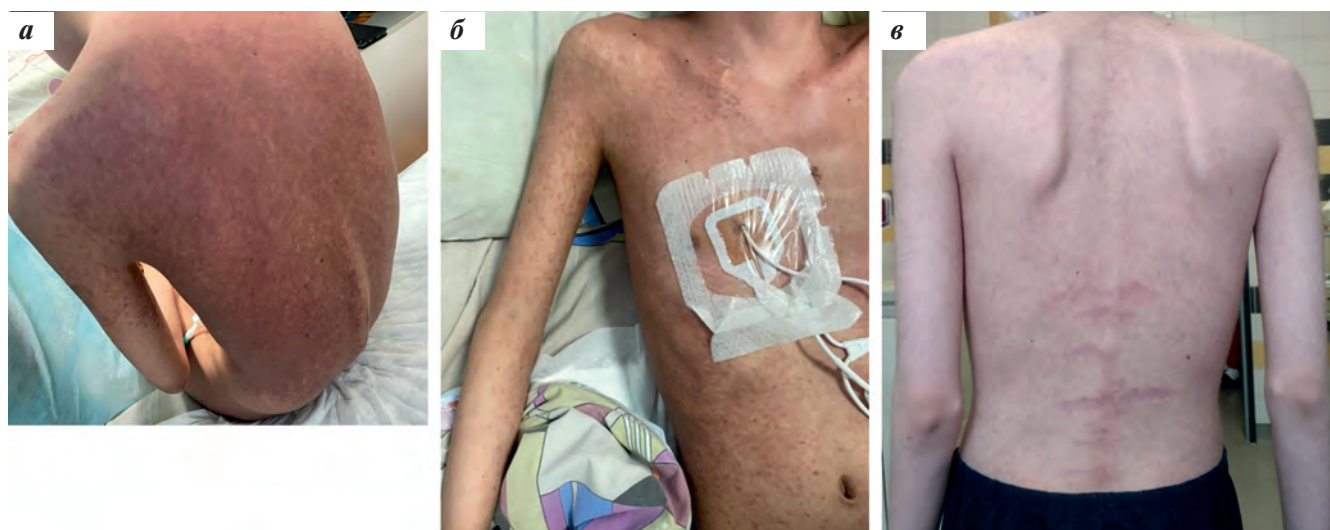


Рис. 1. Ответ на терапию мо-ЭКФ, пациент № 1: а – статус до начала терапии мо-ЭКФ; б – через 2 нед терапии мо-ЭКФ; в – через 4 нед терапии мо-ЭКФ

Fig. 1. Response to lv-ECP therapy, patient № 1: а – status before mo-ECP therapy; б – after 2 weeks of lv-ECP therapy; в – after 4 weeks of lv-ECP therapy

На +29-й день мы начали терапию мо-ЭКФ. На 2-й неделе лечения прогрессирование РТПХ прекратилось, а на 3-й неделе уже наблюдался явный регресс. Кожные проявления улучшились и перешли в гиперпигментацию, полностью исчез геморрагический колит, уменьшился объем стула. На +56-й день (4-я неделя терапии мо-ЭКФ) кожные проявления были представлены в виде остаточной гиперпигментации грудной клетки, живота, спины, верхних конечностей; кишечные проявления — оформленный стул 1 раз в 2–3 дня. К 22-й неделе ИСТ и частоту процедур мо-ЭКФ постепенно снижали до 1 раза в 4 нед. Однако с +320-го дня появилась фолликулитоподобная сыпь на животе, груди и спине. Возникло подозрение на развитие хронической РТПХ, поэтому было принято решение повысить дозу метилпреднизолона (с 0,4 до 0,6 мг/кг/сут), заменить циклоспорин А на руксолитиниб (10 мг/м²). Частота процедур мо-ЭКФ была увеличена до 1 раза в неделю с последующим постепенным снижением до 1 раза в 4 нед к 65-й неделе.

Общая продолжительность терапии мо-ЭКФ составила 69 нед. Функция трансплантата в настоящее время удовлетворительная. Признаков прогрессирования хронической РТПХ нет. ИСТ к моменту окончания курса ЭКФ была представлена руксолитинибом (10 мг/м²) и преднизолоном 0,1 мг/кг/сут.

Пациент № 2 (рис. 2), девочка, 2 года, с диагнозом: острый миелолейкоз (ОМЛ) M2, t(X;11)(q24;q23), ген KMT2A/SEPT6. Была выполнена алло-ТГСК от гаплоидентичного донора (отца). Ранний посттрансплантационный период осложнился мукозитом III степени, нейтропеническим энтероколитом. На +5-й день появились первые признаки острой РТПХ I степени, поражение кожи II степени. Иницирована терапия метилпреднизолоном (1 мг/кг) и этанерцептом (0,8 мг/кг/сут, 1 раз в неделю). Несмотря на проводимое лечение, с +12-го дня отмечено прогрессирование острой РТПХ с увеличением поражения кожи до III степени и повышением уровня билирубина (острая РТПХ

III степени). ИСТ была модифицирована: короткий курс высоких доз метилпреднизолона (5 мг/кг) с последующим постепенным снижением дозы; на 3-й день к терапии был добавлен руксолитиниб (10 мг/м²) и выполнена однократная инъекция тоцилизумаба (162 мг). На фоне проводимой терапии РТПХ прогрессировала в генерализованную эритродермию с образованием нескольких мелких булл (IV степень поражения кожи).

Пациентка также имела множественные инфекционные осложнения: ЦМВ-виремия (день +18), по поводу которой была назначена терапия ганцикловиром 10 мг/кг с последующим переводом на фоскарнет (со 2-й недели) из-за снижения концентрации нейтрофилов в периферической крови. С +24-го дня возникла пневмония, вызванная SARS-CoV-2, по поводу которой ребенок получал ремдесивир. Учитывая необходимость контроля РТПХ и снижения интенсивности ИСТ (вирусные инфекции, ОМЛ высокого риска), был показан курс ЭКФ. Было принято решение начать лечение мо-ЭКФ с +27-го дня. При проведении курса терапии мо-ЭКФ лекарственная ИСТ не усиливалась. Ответ на мо-ЭКФ был получен на 1-й неделе в виде отсутствия прогрессирования РТПХ, на 2-й неделе — в виде регрессии РТПХ кожи и печени. На 4-й неделе терапии мо-ЭКФ признаки активной РТПХ отсутствовали. В дальнейшем ИСТ была редуцирована, а частота процедур мо-ЭКФ постепенно снижалась. Рецидива РТПХ не возникло, и через 27 нед лечения мо-ЭКФ пациентка была выписана из стационара без ИСТ и с полным излечением РТПХ.

Таким образом, у обоих пациентов был отмечен ответ на терапию мо-ЭКФ. Никаких побочных эффектов от процедуры за все время терапии не наблюдалось.

Обсуждение

Метод мо-ЭКФ возник как «терапия отчаяния» в сложной клинической ситуации, когда классическая лекарственная ИСТ РТПХ оказалась неэффективна. Говоря откровенно, быстрый и конечный ПО на курс мо-ЭКФ нами не ожидался. Исходно план терапии



Рис. 2. Ответ на терапию мо-ЭКФ, пациентка № 2: а — статус до начала терапии мо-ЭКФ; б — через 2 нед терапии мо-ЭКФ; в — через 4 нед терапии мо-ЭКФ

Fig. 2. Response to iv-ECP therapy, patient № 2: а — status before mo-ECP therapy; б — after 2 weeks of iv-ECP therapy; в — after 4 weeks of iv-ECP therapy

был продуман так, чтобы начать курс с мо-ЭКФ до улучшения состояния пациента, с последующим переходом к стандартному ЭКФ. Однако этого не потребовалось. Выраженный ответ на терапию, полученный минимальным количеством таргетных клеток, вдохновил нас для продолжения лечения пациентов мо-ЭКФ, что было оправдано. Оба пациента полностью излечились от РТПХ.

Необходимо отметить, что количество клеток, обрабатываемых при мо-ЭКФ, было на порядок меньше, чем при стандартном ЭКФ и даже при мини-ЭКФ [9, 10], что подтверждает литературные данные о возможности достижения иммунорегуляторного эффекта ЭКФ без необходимости сбора большого количества таргетных клеток посредством лейкофереза.

Заключение

Метод мо-ЭКФ позволил достичь эффекта фотохимиотерапии за счет модификации иммунного ответа без применения сложной процедуры афереза. Необходимо оценить мо-ЭКФ в последующих исследованиях. В целом токсичность метода не превышает стандартную при ЭКФ, а побочные эффекты, обусловленные применением лейкофереза, соответственно, будут отсутствовать. В перспективе, если мо-ЭКФ позволит достичь эквивалентного результата, его применение по сравнению со стандартным ЭКФ и даже мини-ЭКФ будет более безопасным и экономически выгодным, поскольку исключает применение дорогостоящих систем для афереза и эксфузии крови и снижает нагрузку на персонал.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aquilino N., Balogun R.A., Klingel R., Meyer E., Pham H.P., Schneiderman J., Witt V., Wu Y., Zantek N.D., Dunbar N.M., Schwartz G.E.J. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher.* 2019;34(3):171–354. doi: 10.1002/jca.21705.
2. Кумукова И.Б., Трахтман П.Е., Курникова Е.Е. Экстракорпоральный фотоферез: как, зачем и для кого? Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023;22(2):159–65. doi: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-159-165. [Kumukova I.B., Trakhtman P.E., Kurnikova E.E. Extracorporeal photopheresis: how, why and for whom? *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023;22(2):159–65. (In Russ.)].
3. Hackstein H., Misterek J., Nockher A., Reiter A., Bein G., Woessmann W. Mini buffy coat photopheresis for children and critically ill patients with extracorporeal photopheresis contraindications. *Transfusion.* 2009;49(11):2366–73. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02289.x.
4. van Iperen H.P., Beijersbergen van Henegouwen G.M. Clinical and mechanistic aspects of photopheresis. *J Photochem Photobiol B.* 1997;39(2):99–109. doi: 10.1016/s1011-1344(96)007432-5.
5. Schreiner T., Gaczowski A., Scharffetter-Kochanek K., Borberg H. Small-scale extracorporeal photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: A report of 3 cases. *Transfus Apher Sci.* 2005;32(2):197–203. doi: 10.1016/j.transci.2004.10.020.
6. Berger C., Hoffmann K., Vasquez J.G., Mane S., Lewis J., Filler R., Lin A., Zhao H., Durazzo T., Baird A., Lin W., Foss F., Christensen I., Girardi M., Tigelaar R., Edelson R. Rapid generation of maturationally synchronized human dendritic cells: contribution to the clinical efficacy of extracorporeal photochemotherapy. *Blood.* 2010;116:4838–47. doi: 10.1182/blood-2009-11-256040.
7. Gatz E., Rogers C.E., Clouthier S.G., Lowler K.P., Tawara I., Liu C., Reddy P., Ferrara J.L. Extracorporeal photopheresis reverses experimental graft-versus-host disease through regulatory T cells. *Blood.* 2008;112:1515–21. doi: 10.1182/blood-2007-11-125542.
8. Maeda A., Schwarz A., Bullinger A., Morita A., Peritt D., Schwarz T. Experimental extracorporeal photopheresis inhibits the sensitization and effector phases of contact hypersensitivity via two mechanisms: generation of IL-10 and induction of regulatory T cells. *J Immunol.* 2008;181:5956–62. doi: 10.4049/jimmunol.181.9.5956.
9. Celli S., Day M., Müller A.J., Molina-Paris C., Lythe G., Bousso P. How many dendritic cells are required to initiate a T-cell response? *Blood.* 2012;120:3945–8. doi: 10.1182/blood-2012-01-408260.
10. Кумукова И.Б., Курникова Е.Е., Илюшина М.А., Трахтман П.Е. Мини-фотоферез – экстракорпоральный фотоферез, не требующий лейкофереза: опыт клинического использования. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021;100(3):69–76. [Kumukova I.B., Kurnikova E.E., Ilyushina M.A., Trakhtman P.E. Mini photopheresis – a non leukapheresis based extracorporeal photopheresis: clinical experience. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky. 2021;100(3):69–76. (In Russ.)].
11. Hackstein H., Amorós J.J., Bein G., Woessmann W. Successful use of miniphotopheresis for the treatment of graft-versus-host disease. *Transfusion.* 2014;54(8):2022–7. doi: 10.1111/trf.12596.

Статья поступила в редакцию: 17.07.2024. Принята в печать: 07.12.2024.

Article was received by the editorial staff: 17.07.2024. Accepted for publication: 07.12.2024.

Аспекты радиологической диагностики нейробластомы у детей

К.М. Голубева, Ю.В. Диникина, Д.В. Рыжкова, О.В. Юдина

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контактные данные: Юлия Валерьевна Диникина dinikinayulia@mail.ru

Нейробластома (НБ) представляет собой самую «загадочную» опухоль в онкопедиатрии и преобладает в структуре онкологической заболеваемости у пациентов раннего возраста. Следует отметить характерную для этого типа опухоли клиническую вариабельность, обусловленную, прежде всего, ее биологическими свойствами, определяющими особенности манифестации, ответ на противоопухолевую терапию и прогноз. На сегодняшний день общепризнанным является риск-адаптированный подход к наблюдению и/или лечению НБ с применением мультимодальной стратегии, включающей хирургическое удаление опухоли, химио-/лучевую/иммунотерапию. Помимо молекулярно-генетических особенностей опухоли, возраста пациента, ключевым в определении тактики является стадирование заболевания. Несмотря на то, что алгоритмы диагностики являются унифицированными, в том числе с применением различных методов визуализации, дискуссионными остаются вопросы наибольшей специфичности, доступности и возможные радиобиологические эффекты современных радионуклидных методов исследования. В данной статье представлены литературные данные в отношении диагностической ценности методов радиоизотопной диагностики НБ, а также собственный опыт их применения в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: нейробластома, дети, скintiграфия с ^{123}I -МИБГ, позитронно-эмиссионная томография, ^{18}F -ДОФА, ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -МФБГ

Для цитирования: Голубева К.М., Диникина Ю.В., Рыжкова Д.В., Юдина О.В. Аспекты радиологической диагностики нейробластомы у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(4):104–13.

Информация об авторах

К.М. Голубева: врач-детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: klavagolubeva@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-7516-9482>

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

Д.В. Рыжкова: профессор РАН, д.м.н., врач-радиолог высшей категории, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела ядерной медицины и тераностики Института онкологии и гематологии, руководитель научно-клинического объединения ядерной медицины, заведующий кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой Института медицинского образования НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: d_ryzhkova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7086-9153>, AuthorID: 424778, ScopusID: 6602541507

О.В. Юдина: к.м.н., врач-радиолог высшей категории, заведующая отделением радиологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: yudina_ov@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0009-0000-1195-4887>

Вклад авторов

К.М. Голубева: разработка дизайна статьи, анализ литературных данных, подготовка списка литературы, написание текста рукописи

Ю.В. Диникина, Д.В. Рыжкова: разработка дизайна статьи, анализ литературных данных, написание текста рукописи, научное редактирование статьи

О.В. Юдина: обследование пациентов, подготовка иллюстративного материала

Aspects of radiologic imaging of neuroblastoma in pediatric patients

K.M. Golubeva, Yu.V. Dinikina, D.V. Ryzhkova, O.V. Yudina

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

Neuroblastoma (NB) is the most “mysterious” tumor in pediatric oncology and predominates in the structure of cancer incidence in young patients. It should be noted that the clinical variability characteristic of this type of tumor is due primarily to its biological properties, which determine the characteristics of manifestation, response to antitumor therapy and prognosis. Today, a risk-adapted approach to the observation and/or treatment of NB using a multimodal strategy, including surgical removal of the tumor, chemotherapy/radiation/immunotherapy, is generally accepted. In addition to the molecular genetic characteristics of the tumor and the patient’s age, the key role of determining the tactics is the disease staging. Despite the fact that diagnostic algorithms are unified, including the use of various imaging methods, the issues of the greatest specificity, accessibility and associated toxicity of modern radionuclide research methods remain debatable. This article presents literature data regarding the diagnostic value of functional diagnostic methods for NB, as well as our own experience of their use in routine clinical practice.

Key words: neuroblastoma, children, ^{123}I -MIBG scintigraphy, positron emission tomography, ^{18}F -DOPA, ^{18}F -FDG and ^{18}F -MFBG

For citation: Golubeva K.M., Dinikina Yu.V., Ryzhkova D.V., Yudina O.V. Aspects of radiologic imaging of neuroblastoma in pediatric patients. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(4):104–13.

Information about the authors

K.M. Golubeva: Pediatric Oncologist of the Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at Almazov National Medical Research Center, e-mail: klavagolubeva@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-7516-9482>

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

D.V. Ryzhkova: Professor of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Radiologist of the Highest Category, Chief Researcher of the Research Department of Nuclear Medicine and Theranostics of the Institute of Oncology and Hematology, Head of the Scientific and Clinical Association of Nuclear Medicine, Head of the Department of Nuclear Medicine and Radiation Technologies with a Clinic of the Institute of Medical Education at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: d_ryzhkova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7086-9153>, AuthorID: 424778, ScopusID: 6602541507

O.V. Yudina: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist of the Highest Category, Head of the Radiology Department at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: yudina_ov@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0009-0000-1195-4887>

Authors' contributions

K.M. Golubeva: development of the article design, literature data analysis, preparation of the list of references, writing the text of the article

Yu.V. Dinikina, D.V. Ryzhkova: development of the article design, literature data analysis, writing the text of the article, scientific editing of the article

O.V. Yudina: examination of patients, preparation of illustrative material

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

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

Введение

Нейробластома (НБ) представляет собой опухоль симпатической нервной системы, источником которой являются клетки примордиального нервного гребня. Этиология развития заболевания до конца не ясна, и большая часть случаев носит спорадический характер. Семейные случаи заболевания встречаются не чаще 1–2 % в популяции [1, 2]. Медиана возраста дебюта НБ соответствует 22 мес, при этом большая часть случаев (80–95 %) диагностируется у детей до 4–5 лет, а оставшиеся 5–15 % до 9-летнего возраста [3, 4]. Наиболее частой локализацией НБ являются надпочечник (40 %), параспинальные ганглии забрюшинного пространства (25 %), средостения (15 %), шеи (5 %) и малого таза (3 %), что будет определять вариабельность ассоциированных симптомов и в ряде случаев трудности верификации диагноза [4]. Особенностью биологического поведения НБ является относительно высокая частота (~ 60–70 %) метастатических стадий заболевания даже у пациентов раннего возраста без длительного анамнеза, что у определенной когорты больных будет определять неблагоприятный прогноз [3]. Метастатический процесс при НБ может протекать мультифокально с вовлечением кожи, костей, костного мозга (КМ), печени, лимфатических узлов (ЛУ), мягких тканей различной локализации, центральной нервной системы, редко — легких, что, в свою очередь, может приводить к развитию жизнеугрожающих осложнений, требующих безотлагательного противоопухолевого лечения [5]. Ключевым аспектом стадирования НБ в целях определения группы риска и выбора подхода в отношении конкретного пациента (от тактики динамического наблюдения до агрессивной противоопухолевой терапии с включением всех существующих опций локального и системного лечения) являются визуализирующие исследования [3, 6].

Все существующие методы визуализации в онкологии можно разделить на 3 группы, включая анатомо-топографические (ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгенография, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)), функциональные (сцинтиграфия, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)) изображения и гибри-

дные, сочетающие оба аспекта (ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ, однофотонная эмиссионная КТ (ОФЭКТ/КТ)). Каждый из перечисленных методов может применяться в целях диагностики и стадирования НБ. Очевидно, что такие методы, как УЗИ, МРТ и КТ, способствуют выявлению опухолевых масс, часто с кальцинатами в их структуре в различных органах и тканях, паравerteбральных очагов с интраспинальным распространением, вовлечения крупных сосудов и нервных стволов, дифференциальному диагнозу с другими опухолевыми заболеваниями, а также имеют принципиальное значение для принятия решения о хирургической тактике [2, 7].

Исключение/верификация метастатического распространения НБ выполняется в комбинации с радионуклидными методами, при этом сцинтиграфия с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{123}I -МЙБГ) на сегодняшний день остается «золотым стандартом» [8]. Несмотря на преимущества сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, следует отметить ряд технических и диагностических сложностей, требующих применения альтернативных методов диагностики НБ, включая ПЭТ с ^{18}F -дигидроксифенилаланином (^{18}F -ДОФА), ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) и ^{18}F -метафторбензилгуанидином (^{18}F -МФБГ). В статье подобно проанализированы существующие функциональные методы диагностики НБ, а также приведены примеры их рутинного успешного применения в клинической практике.

Сцинтиграфия с ^{123}I -метайодбензилгуанидином: преимущества и ограничения метода

Сцинтиграфия с радиофармацевтическим лекарственным препаратом (РФЛП) ^{123}I -МЙБГ используется с начала 1970-х годов для визуализации мозгового вещества надпочечников [9, 10]. Биологическим обоснованием его применения является сходство структуры МЙБГ с норадреналином (НА) и физиологическая тропность к нему клеток нейроэндокринного происхождения [2]. Активное поглощение ими МЙБГ, меченного радиоизотопами ^{123}I или ^{131}I , и его аккумуляция в нейросекреторных гранулах, в отличие от клеток других типов тканей, определяет возможности использования для визуализации таких ново-

образований, как НБ, параганглиома, феохромоцитома, нейроэндокринные опухоли и медуллярный рак щитовидной железы [9]. Причиной более интенсивной аккумуляции ^{123}I -МЙБГ опухолевыми клетками по сравнению со здоровой нейроэндокринной тканью является избыточное количество в них транспортера НА (NET). Для радионуклидной визуализации более предпочтителен ^{123}I -МЙБГ, чем ^{131}I -МЙБГ, так как изотоп ^{123}I имеет более короткий период полураспада (13 ч), чем ^{131}I (8 сут) и преобладающее в спектре гамма-излучение (160 кэВ), что уменьшает радионуклидное воздействие на организм пациента и способствует снижению лучевой нагрузки. Областью применения ^{131}I -МЙБГ является радионуклидная терапия нейроэндокринных опухолей и НБ, так как механизм распада радионуклида представлен не только γ -, но и β -излучением.

На сегодняшний день метод скинтиграфии всего тела с ^{123}I -МЙБГ является международным стандартом диагностики НБ у детей, при этом главным его преимуществом служит высокая специфичность [8]. Важно отметить, что уровень накопления указанного РФЛП не зависит от воспалительных изменений в организме и сроков после проведения химиотерапии, что облегчает выбор оптимального временного периода для выполнения исследования. Кроме того, имеются данные о предикторной способности метода в отношении агрессивного течения заболевания, основанного на оценке асферичности (неравномерности) накопления РФЛП опухолью [11].

К особенностям подготовки пациентов к скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ следует отнести необходимость блокады щитовидной железы препаратами йода за 2 дня до исследования, а также исключение приема ряда лекарственных агентов (бронходилататоры, содержащие фенотерол, сальбутамол, тербуталин; назальные капли и спреи, содержащие ксилометазолин; α/β -блокаторы; блокаторы кальциевых каналов; нейролептики; трициклические антидепрессанты) [12, 13], что связано с механизмами взаимодействия данных препаратов с рецепторами нейроэндокринных клеток и их влиянием на метаболизм НА.

В организме человека ^{123}I -МЙБГ практически не подвергается катаболизму, а активный РФЛП элиминируется преимущественно с мочой в течение 96 ч после введения радионуклида, определяя необходимость изоляции пациента на указанный период времени [14, 15]. В большинстве случаев дети раннего возраста для выполнения качественной диагностики требуют использования медикаментозной седации на период скинтиграфического сканирования.

Ориентировочное количество радионуклидных исследований с ^{123}I -МЙБГ у пациентов, получающих противоопухолевую терапию по поводу НБ за период лечения и последующего наблюдения, варьирует от 3 до 5, что демонстрирует высокую частоту его применения. Доступность указанного объема диагностики ограничивается малым количеством специализированных стационаров, владеющих методикой, что тем

самым не позволяет удовлетворить потребность всех пациентов нашей страны. Также следует отметить, что ограничениями являются технологически сложное производство, высокая стоимость и ограниченная стабильность готового раствора в течение 30 ч (период полураспада ($T_{1/2}$) ^{123}I составляет 13 ч [15, 16], что требует циклотронной наработки радиоизотопа и изготовления РФЛП на его основе незадолго до введения пациенту [17].

Несмотря на ряд абсолютных преимуществ метода для пациентов с НБ, важно отметить, что 10 % случаев будут МЙБГ-негативными, что определяет неэффективность метода у данной категории больных [18]. Ложноотрицательный результат скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ обусловлен особенностью некоторых НБ к сниженной выработке NET, посредством которого осуществляется захват ^{123}I -МЙБГ и его накопление в клетках опухоли [19]. Кроме того, чувствительность метода может снижаться при опухолях малого размера [20]. Альтернативными методиками системной диагностики, обладающими высокой эффективностью и специфичностью, могут быть ПЭТ/КТ с различными РФЛП — ^{18}F -ДОФА, ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -МФБГ.

Скинтиграфия с $^{99\text{m}}$ технеций-фосфатными комплексами

Остеоскинтиграфия с $^{99\text{m}}$ технеций (Тс)-фосфатными комплексами, также как и скинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ, может быть использована в диагностике НБ, но только для оценки метастатического поражения костей. Чувствительность метода для обнаружения костных метастазов составляет ~ 70–78 %, а специфичность ~ 51 % [21, 22]. Степень накопления данного РФЛП зависит от соотношения локальной остеобластической и остеокластической активностей в костной ткани, интенсивности кровотока в этой области. Более высокий уровень аккумуляции отмечается в остеобластических метастазах, более низкий — в литических метастазах. Физиологическое накопление РФЛП в зонах роста костей (метафизы), особенно у маленьких детей, не дает возможности достоверно идентифицировать патогенез изменений, что может способствовать ложноположительным результатам сканирования [23]. Следует помнить, что проведение скинтиграфии костей скелета с $^{99\text{m}}$ Тс-фосфатными комплексами имеет высокую лучевую нагрузку, тем самым является резервным методом диагностики и может быть использован только при стадировании НБ в случае недоступности скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ или ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА/ ^{18}F -ФДГ, а также в случаях МЙБГ-негативной НБ [8].

Альтернативные технологии радионуклидной диагностики нейробластомы у детей

В настоящее время ПЭТ/КТ с различными РФЛП вошла в рутинную клиническую практику обследования при многих опухолевых заболеваниях как у взрослых, так и у детей, при этом для диагностики и стадирования НБ рекомендованы ^{18}F -ДОФА

и ^{18}F -ФДГ. Метод ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ широко используется в диагностике с 1970-х годов [24]. Субстратом РФЛП является синтетический аналог глюкозы с включением в его структуру радиоактивного атома ^{18}F . Интенсивное поглощение глюкозы в опухолевых клетках связано с ускорением ее метаболизма и осуществляется преимущественно за счет анаэробного гликолиза. Данный феномен известен как эффект Варбурга. Транспорт глюкозы и ^{18}F -ФДГ осуществляется при помощи глюкозотранспортных белков (GLUT), концентрация которых резко увеличена в опухолевой клетке [25]. В отличие от обычной глюкозы в цитоплазме клетки ^{18}F -ФДГ претерпевает лишь одно метаболическое превращение в ^{18}F -ФДГ-6-фосфат, и в виде этого соединения аккумулируется в опухолевой клетке, оказываясь в так называемой метаболической ловушке [26] (рис. 1). Интенсивность аккумуляции РФЛП в опухолевой клетке измеряется его относительной локальной концентрацией в опухолевом очаге, определяемой как стандартизованное значение аккумуляции РФЛП (standardized uptake value, SUV) [27].



Рис. 1. Схема метаболизма глюкозы в нормальной клетке (слева) и схема аккумуляции РФЛП ^{18}F -ФДГ в атипичной клетке (справа)

Fig. 1. Scheme of glucose metabolism in a normal cell (left) and scheme of accumulation of the radiopharmaceutical drug ^{18}F -FDG in an atypical cell (right)

Следует отметить, что поглощение ^{18}F -ФДГ опухолевыми клетками зависит от концентрации инсулина в плазме крови, что требует строгого соблюдения правил подготовки пациента к исследованию, включая период голода до введения РФЛП не менее 6 ч [28, 29]. После введения РФЛП следует избегать физических упражнений, разговоров (может усилить накопление гортанными структурами), жевания, желательно пребывание в теплом помещении. Крайне важным является указание точных параметров роста и веса для расчета индивидуальной активности РФЛП и последующего расчета SUV [30, 31].

Определение анатомической локализации опухоли выполняется на основании результатов совмещения ПЭТ- и КТ-изображений, выполненных с контрастным усилением. Определенные сложности при интерпретации ПЭТ-изображений могут возникнуть у пациентов с предшествующим применением колониестимулирующих факторов, на фоне иммунотерапии, после лучевой терапии в случаях несоблюдения установленных сроков назначения ПЭТ (ранее

3 мес от последнего сеанса лучевой терапии), а также с сопутствующими воспалительными заболеваниями, что приводит к получению ложноположительных результатов [29, 32]. Важным преимуществом ПЭТ с ^{18}F -ФДГ может являться предикция неблагоприятного прогноза на основании оценки максимального значения SUV, которое коррелирует с показателями выживаемости пациентов [33–35], а также наличием *MYCN*-амплификации в опухоли [36, 37].

Другим РФЛП, доступным для диагностики нейроэндокринных опухолевых заболеваний, является ^{18}F -ДОФА, который так же, как и ^{123}I -МЙБГ, представляет собой синтетический аналог предшественника НА – фенилаланина. В основе использования метода лежит способность клеток нейроэктодермального происхождения к продукции катехоламинов и их депонированию в секреторных гранулах. Подобно своему биологическому аналогу ^{18}F -ДОФА транспортируется в опухолевую клетку при помощи трансмембранного переносчика аминокислот L-типа, а затем происходит последовательное метаболическое превращение в ^{18}F -фтордофамин под действием ароматической декарбоксилазы и его депонирование в секреторных гранулах (рис. 2) [9].



Рис. 2. Схема транспортирования и метаболизма ^{18}F -ДОФА в нейроэндокринной клетке

Fig. 2. Scheme of transport and metabolism of ^{18}F -dihydroxyphenylalanine in a neuroendocrine cell

Поскольку ^{18}F -ДОФА также является аналогом предшественника нейромедиатора НА, повышенная аккумуляция ^{18}F -ДОФА и ^{123}I -МЙБГ свойственна как первичному опухолевому очагу, так и рецидивной опухоли и метастазам НБ [38]. Стоит отметить, что в случае использования в качестве РФЛП ^{18}F -ДОФА при диагностике НБ, несмотря на схожесть с ^{123}I -МЙБГ, частота ложноотрицательных результатов гораздо ниже [39]. Это также опосредованно различием переносчиков, которые осуществляют транспорт РФЛП в клетку и более высокой разрешающей способностью ПЭТ. Как упоминалось выше, для накопления ^{123}I -МЙБГ в клетке необходима экспрессия NET опухолью, и в случае сниженного количества транспортировщика РФЛП не накапливается.

^{18}F -ДОФА транспортируется в клетку при помощи трансмембранного переносчика аминокислот L-типа и не зависит от степени экспрессии NET, что является причиной положительного результата сканирования с ^{18}F -ДОФА даже в случаях ложноотрицательного исследования с ^{123}I -МЙБГ. Учитывая метаболические особенности ^{18}F -ДОФА, требования к подготовке и проведению диагностики сводятся к отказу от физических нагрузок (за 36 ч), а также ограничению приема пищи за 6 ч до введения РФЛП [40].

Несмотря на имеющиеся убедительные данные о преимуществах скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ для неинвазивного стадирования НБ, ПЭТ-визуализация с использованием ^{18}F -ДОФА обладает большей чувствительностью для идентификации опухолей, синтезирующих катехоламины [41, 42]. Также метод обеспечивает более быстрое получение изображений и тем самым определяет меньшую продолжительность медикаментозной седации (длительность исследования ограничивается 30 мин для 5-летнего ребенка) и возможность завершения обследования в рамках 1 дня [38, 43]. В исследовании Liu et al., также как и в случае применения ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, продемонстрирована корреляция между максимальным значением SUV и клиническим прогнозом [44]. Общее количество исследований по применению ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА на данный момент невелико, при этом относительно крупные обзоры литературы дополняются единичными клиническими случаями, демонстрирующими ее диагностическое превосходство для диагностики НБ [45–48].

Следует отметить еще один высокоперспективный метод радионуклидной диагностики НБ – ПЭТ/КТ с ^{18}F -МФБГ, не имеющий на сегодняшний день распространения в России, но с очевидными преимуществами, по данным международных исследований [49]. К таковым относятся отсутствие необходимости блокады щитовидной железы, поскольку в качестве радионуклида используется ^{18}F , высокая чувствительность и специфичность в сравнении с другими методами, в том числе со скинтиграфией с ^{123}I -МЙБГ. Более короткое время, необходимое для проведения сканирования, уменьшает длительность седации и количество артефактов, связанных с движением пациента [50–52].

Суммируя вышеизложенное, следует отметить, что на сегодняшний день только 2 методики ПЭТ/КТ (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -ДОФА) представляют собой возможную альтернативу скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ. Результаты опубликованных международных сравнительных исследований методов радионуклидной диагностики НБ подтверждают высокую чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА (чувствительность ~ 80–95 %; специфичность – 87–98 %) и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (чувствительность ~ 78–89 %; специфичность – 71–96 %) наравне со скинтиграфией с ^{123}I -МЙБГ (чувствительность ~ 50–90 %; специфичность – 75–100 %) [41, 53–61]. При вероятном вовлечении костей черепа меньшую специфичность может

иметь метод ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, что связано с активным физиологическим накоплением данного РФЛП в сером веществе головного мозга, затрудняющим оценку метастатического поражения костей черепа, в таких случаях предпочтительным остается использование скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ или ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА [41, 59]. Также абсолютным показанием к выполнению ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -ДОФА, как уже было отмечено ранее, будут являться случаи МЙБГ-негативных НБ, число которых составляет около 10 % [61].

В качестве представления клинического опыта применения методов радионуклидной диагностики при НБ у детей, а также сравнительной оценки полученных данных приведено описание 3 клинических случаев.

Клинические случаи применения радионуклидной диагностики при нейробластоме у детей

Клинический случай № 1

Мальчик М., 3 месяца, от 1-й беременности, протекавшей на фоне гестационного сахарного диабета и хориоамнионита, первых срочных родов. Масса тела при рождении 3690 г, неонатальный период протекал без особенностей. После рождения в плановом порядке выполнено УЗИ органов брюшной полости (ОБП) и выявлено образование левого надпочечника размерами 24 × 22 × 25 мм. В целях дополнительной диагностики через неделю после рождения выполнена МРТ ОБП и забрюшинного пространства с контрастным усилением, по результатам которой подтверждено наличие солидного образования левого надпочечника размерами 24 × 22 × 25 мм, интенсивно накапливающего контрастный препарат. Лабораторно отмечалось только незначительное повышение уровня нейронспецифической енолазы (НСЕ) – 45,2 нг/мл, другие лабораторные маркеры НБ (фerrитин, метаболиты катехоламинов в моче) повышены не были. Учитывая возраст ребенка, локализацию опухоли, результаты обследования, пациент был оставлен под динамическим наблюдением, в ходе которого к 3-му месяцу жизни было отмечено увеличение опухоли по данным МРТ на 78 % (42 × 36 × 39 мм). Учитывая возраст ребенка, наличие крупного образования надпочечника, подозрительного в отношении НБ, была выполнена лапароскопическая левосторонняя адреналэктомия с опухолью, удаление парааортального ЛУ. Вифицирована недифференцированная НБ без делеции 1р36 и ампликации MYCN, с поражением парааортальных ЛУ. По результатам трепанобиопсии подвздошных костей и аспирационной биопсии КМ метастатического поражения не выявлено. Для исключения отдаленного метастазирования была выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, где выявлены метаболически активный участок уплотнения забрюшинной клетчатки и метаболически активные забрюшинные ЛУ (рис. 3а). В целях уточнения полученных данных дополнительно проведена скинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ (рис. 3б), при этом гиперфиксация РФЛП в проекции забрюшинных ЛУ в полной мере соответствовала данным ПЭТ/КТ,

однако сцинтиграфических признаков ^{123}I -МЙБГ-позитивной опухолевой ткани в ложе удаленного левого надпочечника не выявлено (см. рис. 3б). Можно предположить, что накопление ^{18}F -ФДГ в зоне забрюшинного пространства было обусловлено послеоперационными изменениями/воспалением.

С учетом полученных результатов обследования мальчику установлен диагноз: НБ левого надпочечника, 2В стадия согласно Международной системе стадирования НБ (International Neuroblastoma Staging System, INSS), без делеции $1p36$ и амплификации $MYCN$, группа низкого риска, что соответствует группе динамического наблюдения.

Клинический случай № 2

Пациентка П., 4 месяца, от 7-й беременности, протекавшей на фоне гестационного сахарного диабета, вируса иммунодефицита человека 4А стадии, третьих срочных родов, с массой тела при рождении 3320 г. В раннем постнатальном периоде диагностировано нарушение дыхания по типу «гаспинг», что потребовало перевода на искусственную вентиляцию легких. В стационаре по месту жительства наблюдалась с диагнозом внутриутробная пневмония до получения данных рентгенологического исследования легких и последующей МРТ, где выявлено образование заднего средостения на уровне С6–Тнбразмерами $20 \times 16 \times 23$ мм с распространением в заднее эпидуральное пространство. В целях получения дальнейшего лечения в возрасте 1 месяца девочка госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Лабораторно отмечалось повышение уровня НСЕ ($141,4$ нг/мл) и ферритина ($838,2$ нг/мл), в динамике выявлены МР-признаки увеличения образования заднего средостения на 94 % ($52 \times 48 \times 53$ мм), с оттеснением верхушки левого легкого, смещением трахеи и сужением ее просвета, вовлечением дуги аорты и легочных артерий, сдавлением сердца, инвазией в межпозвоночные отверстия, а также наблюдались увеличение надключичных ЛУ с интенсивным накоплением контрастного вещества и множественные

очаговые образования в печени. Диагноз низкодифференцированной НБ без делеции $1p36$ и амплификации $MYCN$ верифицирован на основании биопсии надключичных ЛУ слева. По результатам трепанобиопсии и аспирационной биопсии КМ опухолевого поражения выявлено не было. В связи с тяжелым состоянием ребенка необходимый объем диагностики для стадирования заболевания выполнен не был, но уже имеющиеся данные позволили установить 4-ю стадию по INSS. По жизненным показаниям инициирована системная химиотерапия для детей до года жизни [8]. На фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось, что позволило выполнить ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА в целях полноценного стадирования заболевания (сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ не проводилась в связи с недоступностью РФЛП в летний период времени). Полученные данные свидетельствовали о наличии гиперфиксации РФЛП в надключичных ЛУ справа, в верхнем средостении слева, контактное поражение 1-го ребра слева, повторяя структурные изменения по данным МРТ (рис. 4а). Противоопухолевая терапия была продолжена в прежнем объеме. Оценка ответа на проводимое лечение выполнялась на основании повторной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА. Тем не менее, учитывая вероятно большую специфичность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в отношении поражения костей, была выполнена дополнительная диагностика (рис. 4б). Полученные результаты были абсолютно идентичными в отношении остаточного объема поражения.

Клинический случай № 3

Мальчик П., 4 года, от 2-й беременности, протекавшей на фоне хронического пиелонефрита, угрозы прерывания на сроке 26–27 недель, первых срочных родов, с массой тела при рождении 3460 г. Неонатальный период протекал без особенностей. В 3 года эпизод острой вирусной инфекции с болями в области тазобедренных суставов. По данным УЗИ суставов установлен диагноз реактивного артрита, получал симптоматическую терапию без эффекта. В динамике появились боли в области шеи, что послужило причиной проведения КТ

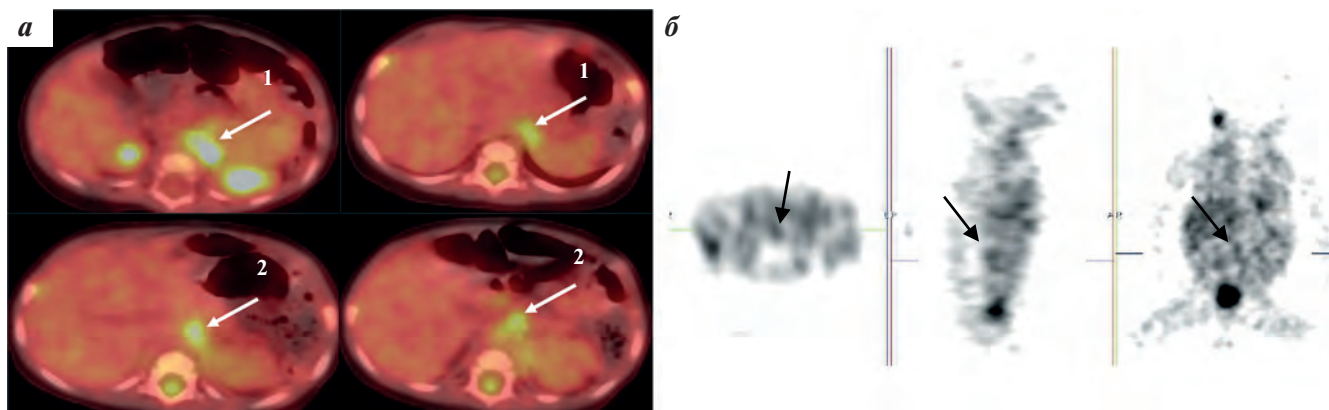


Рис. 3. Пациент М.: а — ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ, стрелками отмечены накопление РФЛП в области забрюшинной клетчатки (1) и метаболически активные забрюшинные ЛУ (2); б — сцинтиграфия всего тела с ^{123}I -МЙБГ, стрелками отмечены очаги гиперфиксации РФЛП в проекции забрюшинных ЛУ

Fig. 3. Patient M.: a — whole body PET/CT with ^{18}F -FDG, arrows indicate accumulation of the radiopharmaceutical drug in the retroperitoneal tissue (1) and metabolically active retroperitoneal lymph nodes (2); б — whole body scintigraphy with ^{123}I -MIBG, arrows indicate foci of the radiopharmaceutical drug hyperfixation in the projection of retroperitoneal lymph nodes

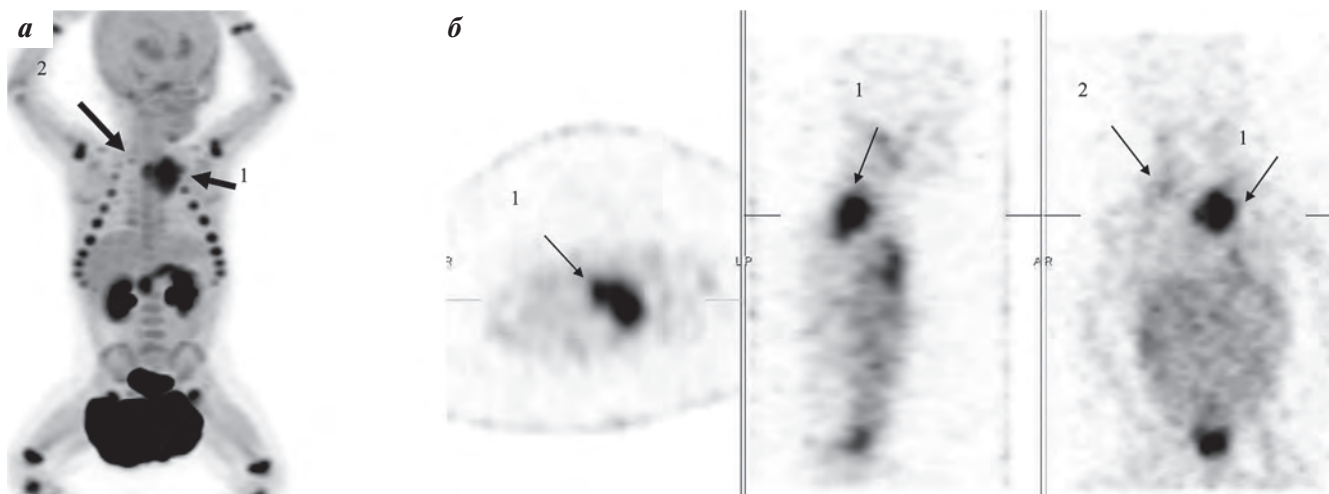


Рис. 4. Пациентка П.: а – ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА, стрелками отмечено накопление РФЛП в области образования заднего средостения (1), метаболически активные ЛУ шеи (2); б – сканиграфия всего тела с ^{123}I -МЙБГ, стрелками отмечены очаги гиперфиксации РФЛП в области образования заднего средостения (1), метаболически активные ЛУ шеи (2)

Fig. 4. Patient P.: а – PET/CT with ^{18}F -DOPA, arrows indicate accumulation of the radiopharmaceutical drug in the area of the posterior mediastinal mass (1), metabolically active lymph nodes of the neck (2); б – whole-body scintigraphy with ^{123}I -MIBG, arrows indicate foci of the radiopharmaceutical drug hyperfixation in the area of the posterior mediastinal mass (1), metabolically active lymph nodes of the neck (2)

указанной области. По результатам выявлено изменение структуры и плотности тел грудных позвонков (Th7–9), множественные литические очаги сливного характера в области костей таза и нижних конечностей. Лабораторно имели место анемия III степени, повышение ферритина (2777 нг/мл), лактатдегидрогеназы (512 Ед/л) и HCE (120 нг/мл). По данным МРТ диагностировано солидное образование, прилегающее к левой почке, размерами $28 \times 35 \times 67$ мм, а также многоочаговое поражение позвонков (шейных, грудных, поясничных, крестцовых). Специфическое множественное поражение костей было установлено на основании остеосцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (гиперфиксация РФЛП в проекции крыла левой подвздошной кости, левого тазобедренного сустава, повышенный захват в области грудного отдела позвоночника Th8–11). Радионуклидное исследование с ^{123}I -МЙБГ изначально не проводилось по техническим причинам. Диагноз низкодифференцированной НБ NMYC(–), dell 1p(–), dell 11q(+) верифицирован на основании биопсии увеличенного ЛУ. С учетом установленной 4-й стадии заболевания по INSS с метастатическим поражением костей, КМ, регионарных ЛУ по месту жительства инициирована полихимиотерапия (ПХТ) для группы высокого риска. После 2 курсов по данным МРТ отмечен регресс образования на 90 % с сохранением очагового поражения костей позвоночника. После 4-го курса ПХТ выполнена сканиграфия с ^{123}I -МЙБГ, где патологического накопления РФЛП в образовании, КМ, костях и ЛУ обнаружено не было. В дальнейшем выполнено оперативное лечение по удалению образования забрюшинного пространства. По результатам гистологического исследования выявлен лечебный патоморфоз II степени. Для выполнения этапа диагностики пациент был направлен в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. При анализе данных анамнеза заболевания, принимая во внимание, что у ребенка, несмотря на негативный результат промежуточной сканигра-

фии с ^{123}I -МЙБГ, имеются основания предполагать отсутствие полной ремиссии заболевания (очаговое поражение костей по данным МРТ, II степень лечебного патоморфоза по результатам гистологического исследования), принято решение о выполнении 2 методов радионуклидной диагностики. По результатам сканиграфии с ^{123}I -МЙБГ получены идентичные данные с ранее проводимым исследованием по месту жительства в виде отсутствия признаков патологического накопления РФЛП. Однако выполнение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволило установить наличие специфического множественного поражения костей (рис. 5), что не дает возможности трактовать достигнутый ответ как полная ремиссия заболевания.

Данное наблюдение указывает на возможность успешного использования ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при диагностике МЙБГ-негативных НБ.

Обсуждение

По результатам представленных клинических наблюдений, а также с учетом опубликованных данных международных исследований, можно сделать следующие выводы:

1. Методы ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -ДОФА имеют высокую диагностическую ценность в случаях МЙБГ-негативных НБ.
2. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА показывает высокую чувствительность и специфичность в диагностике НБ, сопоставимую (по ряду исследований – превосходящую) со сканиграфией с ^{123}I -МЙБГ и может быть рекомендована в качестве основного самостоятельного вида диагностики, в том числе с учетом сложности производства ^{123}I -МЙБГ и его ограниченной доступности.
3. Учитывая высокое значение таких факторов, как стадия заболевания и ответ на проводимую терапию в определении тактики ведения пациента с НБ, строго

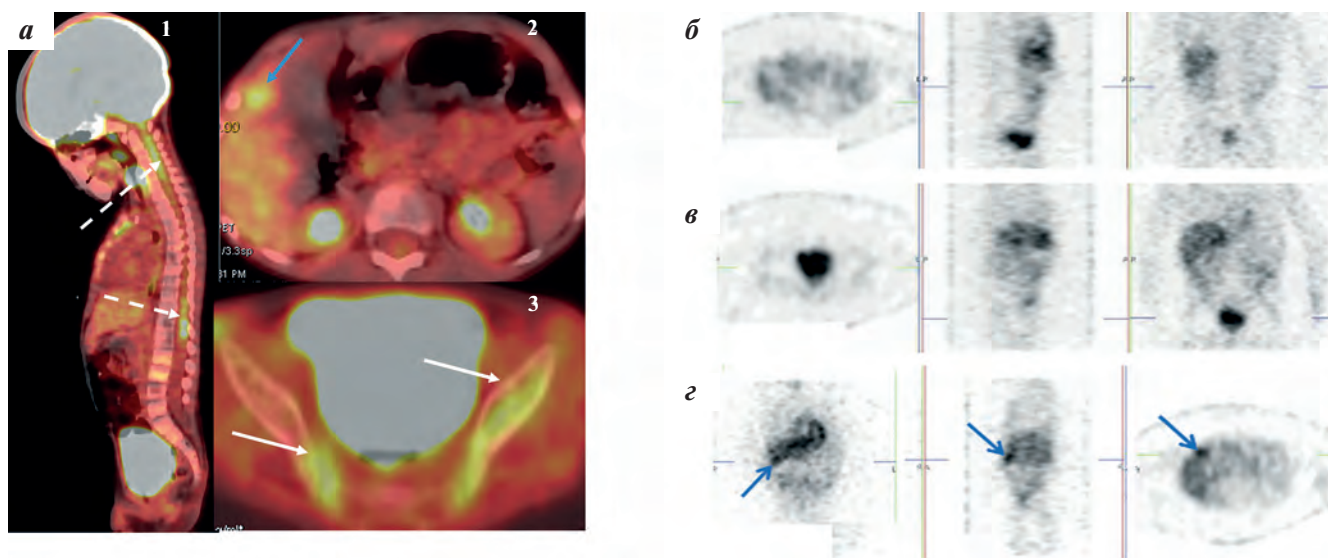


Рис. 5. Пациент П.: а — ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. На изображении (1) пунктирными стрелками отмечено накопление ^{18}F -ФДГ в области позвоночного канала; на изображении (2) синяя стрелка указывает на очаг накопления в печени; на изображении (3) белыми стрелками отмечено накопление РФЛП в костях таза; б, в, г — сцинтиграфия всего тела с ^{123}I -МИБГ, отсутствие накопления РФЛП в проекции позвоночника, стрелками отмечено накопление РФЛП в печени

Fig. 5. Patient P.: а — PET/CT with ^{18}F -FDG. In image (1) the dotted arrows indicate the accumulation of ^{18}F -FDG in the spinal canal; in image (2) the blue arrow indicates the accumulation site in the liver; in image (3) the white arrows indicate the accumulation of the radiopharmaceutical drug in the pelvic bones; б, в, г — whole-body scintigraphy with ^{123}I -MIBG, absence of accumulation of the radiopharmaceutical drug in the projection of the spine, arrows indicate accumulation of the radiopharmaceutical drug in the liver

рекомендовано инициальное использование одного из наиболее доступных методов радионуклидной диагностики, доказавших свою высокую чувствительность и специфичность: сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА или ^{18}F -ФДГ. При этом важно подчеркнуть необходимость использования одного и того же метода в процессе всего периода наблюдения за пациентом для адекватного сопоставления получаемых данных.

5. В диагностически сложных клинических случаях следует рассматривать использование нескольких видов радионуклидной диагностики в сочетании с анатомо-топографическими методами исследований.

Заключение

Представленные в статье клинические случаи демонстрируют сопоставимую информативность

различных радионуклидных методов диагностики при соблюдении всех необходимых требований во время их проведения, позволяющих выполнять стадирование НБ/оценку эффективности на любом из этапов терапии или наблюдения. Очевидным преимуществом обладает методика ПЭТ/КТ в случаях МИБГ-негативных опухолей. Полученные данные, а также результаты проводимых международных исследований указывают на взаимозаменяемость представленных методов диагностики и позволяют рекомендовать к использованию любой из наиболее доступных методов для пациентов с НБ с учетом оптимальных сроков диагностики в каждом конкретном случае. Важно отметить, что инициальное исследование, а также последующий мониторинг статуса заболевания и оценка эффективности проводимой терапии должны выполняться с применением одного и того же радионуклидного метода диагностики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Weinstein J.L., Katzenstein H.M., Cohn S.L. Advances in the diagnosis and treatment of neuroblastoma. *Oncologist*. 2003;8(3):278–92. doi: 10.1634/theoncologist.8-3-278.
- Kembhavi S.A., Shah S., Rangarajan V., Qureshi S., Popat P., Kurkure P. Imaging in neuroblastoma: An update. *Indian J Radiol Imaging*. 2015;25(2):129–36. doi: 10.4103/0971-3026.155844.
- 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;229:147–67. doi: 10.1055/s-0043-103086.
- Papaioannou G., McHugh K. Neuroblastoma in childhood: review and radiological findings. *Cancer Imaging*. 2005;5(1):116–27. doi: 10.1102/1470-7330.2005.0104.
- Monclair T., Brodeur G.M., Ambros P.F., Brisse H.J., Cecchetto G., Holmes K., Kaneko M., London W.B., Matthay K.K., Nuchtern J.G., von Schweinitz D., Simon T., Cohn S.L., Pearson A.D.; INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*. 2009;27(2):298–303. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6876.
- Allolio B., Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2027–37. doi: 10.1210/jc.2005-2639.
- Клинические рекомендации по лечению нейробластомы у детей от 14.04.2020. [Электронный ресурс]: URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/78_1. [Clinical guidelines for the treatment of neuroblastoma in children from 04/14/2020. [Electronic resource]: URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/78_1. (In Russ.)].
- Рыжкова Д.В., Тихонова Д.Н., Гринева Е.Н. Методы ядерной медицины в диагностике нейроэндокринных опухолей. *Сибирский онкологический журнал*. 2013;6(60):56–63. [Ryzhkova D.V., Tikhonova D.N., Grineva E.N. Nuclear medicine technology for diagnosis of neuroendocrine tumors. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2013;6(60):56–63. (In Russ.)].
- Rufini V., Shulkin B. The evolution in the use of MIBG in more than 25 years of experimental and clinical applications. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;52(4):341–50. PMID: 19088689.
- Yadgarov M., Kailash C., Shamanskaya T., Kachanov D., Likar Y. Asphericity of tumor [^{123}I]mIBG uptake as a prognostic factor in high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(11):e29849. doi: 10.1002/pbc.29849.
- Agrawal A., Rangarajan V., Shah S., Puranik A., Purandare N. MIBG (metaiodobenzylguanidine) theranostics in pediatric and adult malignancies. *Br J Radiol*. 2018;91(1091):20180103. doi: 10.1259/bjr.20180103.
- Bombardieri E., Giammarile F., Aktolun C., Baum R.P., Bischof Delaloye A., Maffioli L., Moncayo R., Mortelmans L., Pepe G., Reske S.N., Castellani M.R., Chiti A.; European Association for Nuclear Medicine. $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(12):2436–46. doi: 10.1007/s00259-010-1545-7.
- Lopez Quiñones A.J., Vieira L.S., Wang J. Clinical Applications and the Roles of Transporters in Disposition, Tumor Targeting, and Tissue Toxicity of meta-Iodobenzylguanidine (mIBG). *Drug Metab Dispos*. 2022;50(9):1218–27. doi: 10.1124/dmd.121.000707.
- Taïeb D., Timmers H.J., Hindié E., Guillet B.A., Neumann H.P., Walz M.K., Opocher G., de Herder W.W., Boedeker C.C., de Krijger R.R., Chiti A., Al-Nahhas A., Pacak K., Rubello D.; European Association of Nuclear Medicine. EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(12):1977–95. doi: 10.1007/s00259-012-2215-8.
- Jones J., DeSai C., Chieng R. MIBG. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 24 Mar 2024). doi: 10.53347/rid-9024.
- Коган С.А., Серик Т.Г., Ердмаева Я.А., Киргизов К.И. Информационный бюллетень. Проведение МИБГ-диагностики детскому населению на территории РФ. РОО НОДГО Институт управления и трансляционной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. [Электронный ресурс]: URL: https://nodgo.org/sites/default/files/MIBG_512.pdf. [Kogan S.A., Serik T.G., Erdmaeva Ya.A., Kirgizov K.I. Information ballot. Conducting MIBG diagnostics of the child population in the territory of the Russian Federation. ROO NODGO Institute of Management and Translational Medicine of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology and Immunology. [Electronic resource]: URL: https://nodgo.org/sites/default/files/MIBG_512.pdf. (In Russ.)].
- Samim A., Tytgat G.A.M., Bleeker G., Wenker S.T.M., Chatalic K.L.S., Poot A.J., Tolboom N., van Noesel M.M., Lam M.G.E.H., de Keizer B. Nuclear Medicine Imaging in Neuroblastoma: Current Status and New Developments. *J Pers Med*. 2021;11(4):270. doi: 10.3390/jpm11040270.
- Vik T.A., Pfluger T., Kadota R., Castel V., Tulchinsky M., Farto J.C., Heiba S., Serafini A., Tumei S., Khutoryansky N., Jacobson A.F. (^{123}I)mIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: Results from a prospective multicenter trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(7):784–90. doi: 10.1002/pbc.21932.
- Кайлаш А., Ликарь Ю.Н. Преимущества и недостатки методов ядерной медицины, используемых при диагностике у пациентов с нейробластомой (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2016;3(2):50–6. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-50-56. [Kailash A., Likar Yu.N. Advantages and disadvantages of nuclear medicine methods used in diagnostics in patients with neuroblastoma (literature review). *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2016;3(2):50–6. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-50-56. (In Russ.)].
- Jacobs A., Delree M., Desprechins B., Otten J., Ferster A., Jonckheer M.H., Mertens J., Ham H.R., Piepsz A. Consolidating the role of ^{123}I -MIBG-scintigraphy in childhood neuroblastoma: five years of clinical experience. *Pediatr Radiol*. 1990;20(3):157–9. doi: 10.1007/BF02012960.
- Brisse H.J., McCarville M.B., Granata C., Krug K.B., Wootton-Gorges S.L., Kanegawa K., Giammarile F., Schmidt M., Shulkin B.L., Matthay K.K., Lewington V.J., Sarnacki S., Hero B., Kaneko M., London W.B., Pearson A.D., Cohn S.L., Monclair T.; International Neuroblastoma Risk Group Project. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology*. 2011;261(1):243–57. doi: 10.1148/radiol.11101352.
- Kaufman R.A., Thrall J.H., Keyes J.W. Jr, Brown M.L., Zakem J.F. False negative bone scans in neuroblastoma metastatic to the ends of long bones. *AJR Am J Roentgenol*. 1978;130(1):131–5. doi: 10.2214/ajr.130.1.131.
- Wagner H.N. Jr. A brief history of positron emission tomography (PET). *Semin Nucl Med*. 1998;28(3):213–20. doi: 10.1016/s0001-2998(98)80027-5.
- Pauwels E.K., Ribeiro M.J., Stoot J.H., McCready V.R., Bourguignon M., Mazière B. FDG accumulation and tumor biology. *Nucl Med Biol*. 1998;25(4):317–22. doi: 10.1016/s0969-8051(97)00226-6.
- Rahman W.T., Wale D.J., Viglianti B.L., Townsend D.M., Manganaro M.S., Gross M.D., Wong K.K., Rubello D. The impact of infection and inflammation in oncologic ^{18}F -FDG PET/CT imaging. *Biomed Pharmacother*. 2019;117:109168. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109168.
- Almuhaideb A., Papathanasiou N., Bomanji J. ^{18}F -FDG PET/CT imaging in oncology. *Ann Saudi Med*. 2011;31(1):3–13. doi: 10.4103/0256-4947.75771.
- Mbakaza O., Vangu M.-D.-T.W. ^{18}F -FDG PET/CT Imaging: Normal Variants, Pitfalls, and Artifacts Musculoskeletal, Infection, and Inflammation. *Front Nucl Med*. 2022;2:847810. doi: 10.3389/fnume.2022.847810.
- Pijl J.P., Glaudemans A.W.J.M., Gheysens O., Slart R.H.J.A., Kwee T.C. Importance of Blood Glucose Management Before ^{18}F -FDG PET/CT in 322 Patients with Bacteremia of Unknown Origin. *J Nucl Med*. 2023;64(8):1287–94. doi: 10.2967/jnumed.122.264839.
- Surasi D.S., Bhambhani P., Baldwin J.A., Almodovar S.E., O'Malley J.P. ^{18}F -FDG PET and PET/CT patient preparation: a review of the literature. *J Nucl Med Technol*. 2014;42(1):5–13. doi: 10.2967/jnmt.113.132621.
- Shammas A., Lim R., Charron M. Pediatric FDG PET/CT: physiologic uptake, normal variants, and benign conditions. *Radiographics*. 2009;29(5):1467–86. doi: 10.1148/rg.295085247.
- Agrawal A., Rangarajan V. Appropriateness criteria of FDG PET/CT in oncology. *Indian J Radiol Imaging*. 2015;25(2):88–101. doi: 10.4103/0971-3026.155823.

32. Li C., Zhang J., Chen S., Huang S., Wu S., Zhang L., Zhang F., Wang H. Prognostic value of metabolic indices and bone marrow uptake pattern on preoperative ¹⁸F-FDG PET/CT in pediatric patients with neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(2):306–15. doi: 10.1007/s00259-017-3851-9.
33. Hu R., Zhang Y., Liu S., Lee P., Liu C., Liu A. Prognostic prediction by ¹⁸F-FDG-PET/CT parameters in patients with neuroblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2023;13:1208531. doi: 10.3389/fonc.2023.1208531.
34. Lee J.W., Cho A., Yun M., Lee J.D., Lyu C.J., Kang W.J. Prognostic value of pretreatment FDG PET in pediatric neuroblastoma. *Eur J Radiol*. 2015;84(12):2633–9. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.09.027.
35. Ren J., Fu Z., Zhao Y. Clinical value of ¹⁸F-FDG PET/CT to predict MYCN gene, chromosome 1p36 and 11q status in pediatric neuroblastoma and ganglioneuroblastoma. *Front Oncol*. 2023;13:1099290. doi: 10.3389/fonc.2023.1099290.
36. Li S., Liu J., Wang G., Feng L., Yang X., Kan Y., Wang W., Yang J. Predictive value of 2-deoxy-2-fluorine-18-fluoro-D-glucose positron emission tomography/computed tomography parameters for MYCN amplification in high-risk neuroblastoma. *Eur J Radiol*. 2024;170:111243. doi: 10.1016/j.ejrad.2023.111243.
37. Piccardo A., Lopci E. Potential role of ¹⁸F-DOPA PET in neuroblastoma. *Clin Transl Imaging*. 2016;4:79–86. doi: 10.1007/s40336-016-0162-2.
38. Piccardo A., Lopci E., Conte M., Garaventa A., Foppiani L., Altrinetti V., Nanni C., Bianchi P., Cistaro A., Sorrentino S., Cabria M., Pession A., Puntoni M., Villavecchia G., Fanti S. Comparison of ¹⁸F-dopa PET/CT and ¹²³I-MIBG scintigraphy in stage 3 and 4 neuroblastoma: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(1):57–71. doi: 10.1007/s00259-011-1938-2.
39. Samim A., Tytgat G.A.M., Bleeker G., Wenker S.T.M., Chatalic K.L.S., Poot A.J., Tolboom N., van Noesel M.M., Lam M.G.E.H., de Keizer B. Nuclear Medicine Imaging in Neuroblastoma: Current Status and New Developments. *J Pers Med*. 2021;11(4):270. doi: 10.3390/jpm11040270.
40. Pfluger T., Piccardo A. Neuroblastoma: MIBG Imaging and New Tracers. *Semin Nucl Med*. 2017;47(2):143–57. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2016.10.007.
41. Fiebrich H.B., Brouwers A.H., Kerstens M.N., Pijl M.E., Kema I.P., de Jong J.R., Jager P.L., Elsinga P.H., Dierckx R.A., van der Wal J.E., Sluiter W.J., de Vries E.G., Links T.P. 6-[F-18]Fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to conventional imaging with (123)I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, computer tomography, and magnetic resonance imaging in localizing tumors causing catecholamine excess. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3922–30. doi: 10.1210/jc.2009.1054.
42. Piccardo A., Treglia G., Fiz F., Bar-Sever Z., Bottoni G., Biassoni L., Borgwardt L., de Keizer B., Jehanno N., Lopci E., Kurch L., Massollo M., Nadel H., Roca Bielsa I., Shulkin B., Vali R., De Palma D., Cecchin D., Santos A.I., Zucchetta P. The evidence-based role of catecholaminergic PET tracers in Neuroblastoma. A systematic review and a head-to-head comparison with mIBG scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024;51(3):756–67. doi: 10.1007/s00259-023-06486-9.
43. Liu C.J., Lu M.Y., Liu Y.L., Ko C.L., Ko K.Y., Tzen K.Y., Chang H.H., Yang Y.L., Jou S.T., Hsu W.M., Yen R.F. Risk Stratification of Pediatric Patients With Neuroblastoma Using Volumetric Parameters of ¹⁸F-FDG and ¹⁸F-DOPA PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2017;42(3):e142–8. doi: 10.1097/RLU.0000000000001529.
44. O'Brien S.R., States L.J., Zhuang H. Neuroblastoma Shown on ¹⁸F-DOPA PET/CT Performed to Evaluate Congenital Hyperinsulinism. *Clin Nucl Med*. 2021;46(11):927–8. doi: 10.1097/RLU.0000000000003689.
45. Bacca A., Chiacchio S., Zampa V., Carrara D., Duce V., Congregati C., Simi P., Taddei S., Materazzi G., Volterrani D., Mariani G., Bernini G. Role of ¹⁸F-DOPA PET/CT in diagnosis and follow-up of adrenal and extra-adrenal paragangliomas. *Clin Nucl Med*. 2014;39(1):14–20. doi: 10.1097/RLU.0000000000000242.
46. Piccardo A., Lopci E., Conte M., Cabria M., Cistaro A., Garaventa A., Villavecchia G. Bone and lymph node metastases from neuroblastoma detected by ¹⁸F-DOPA-PET/CT and confirmed by posttherapy ¹³¹I-MIBG but negative on diagnostic ¹²³I-MIBG scan. *Clin Nucl Med*. 2014;39(1):e80–3. doi: 10.1097/RLU.0b013e31827a0002.
47. Piccardo A., Morana G., Puntoni M., Campora S., Sorrentino S., Zucchetta P., Ugolini M., Conte M., Cistaro A., Ferrarazzo G., Pescetto M., Lattuada M., Bottoni G., Garaventa A., Giovannella L., Lopci E. Diagnosis, Treatment Response, and Prognosis: The Role of ¹⁸F-DOPA PET/CT in Children Affected by Neuroblastoma in Comparison with ¹²³I-mIBG Scan: The First Prospective Study. *J Nucl Med*. 2020;61(3):367–74. doi: 10.2967/jnumed.119.232553.
48. Modak S., Mauguen A., Basu E.M., Price A., Behr G., Min R., Lyashchenko S.K., Schwartz J., Pandit-Taskar N. *J Clin Oncol*. 2023;41(suppl 16): abstr. 10046. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.10046.6.
49. Wang P., Li T., Liu Z., Jin M., Su Y., Zhang J., Jing H., Zhuang H., Li F. [¹⁸F]MFBG PET/CT outperforming [¹²³I]MIBG SPECT/CT in the evaluation of neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(10):3097–106. doi: 10.1007/s00259-023-06221-4.
50. Samim A., Blom T., Poot A.J., Windhorst A.D., Fiocco M., Tolboom N., Braat A.J.A.T., Viol S.L.M., van Rooij R., van Noesel M.M., Lam M.G.E.H., Tytgat G.A.M., de Keizer B. [¹⁸F]mFBG PET-CT for detection and localisation of neuroblastoma: a prospective pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(4):1146–57. doi: 10.1007/s00259-022-06063-6. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(5):1541.
51. Pandit-Taskar N., Zanzonico P., Staton K.D., Carrasquillo J.A., Reidy-Lagunes D., Lyashchenko S., Burnazi E., Zhang H., Lewis J.S., Blasberg R., Larson S.M., Weber W.A., Modak S. Biodistribution and Dosimetry of ¹⁸F-Meta-Fluorobenzylguanidine: A First-in-Human PET/CT Imaging Study of Patients with Neuroendocrine Malignancies. *J Nucl Med*. 2018;59(1):147–53. doi: 10.2967/jnumed.117.193169.
52. Sun L., Zhang B., Peng R. Diagnostic Performance of ¹⁸F-FDG PET(CT) in Bone-Bone Marrow Involvement in Pediatric Neuroblastoma: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Contrast Media Mol Imaging*. 2021;2021:8125373. doi: 10.1155/2021/8125373.
53. Ouyard E., Kaseb A., Poterszman N., Porot C., Somme F., Imperiale A. Nuclear medicine imaging for bone metastases assessment: what else besides bone scintigraphy in the era of personalized medicine? *Front Med (Lausanne)*. 2024;10:1320574. doi: 10.3389/fmed.2023.1320574.
54. Wang Y., Xu Y., Kan Y., Wang W., Yang J. Diagnostic Value of Seven Different Imaging Modalities for Patients with Neuroblastic Tumors: A Network Meta-Analysis. *Contrast Media Mol Imaging*. 2021;2021:5333366. doi: 10.1155/2021/5333366.
55. Melzer H.I., Coppenrath E., Schmid I., Albert M.H., von Schweinitz D., Tudball C., Bartenstein P., Pfluger T. ¹²³I-MIBG scintigraphy/SPECT versus ¹⁸F-FDG PET in paediatric neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(9):1648–58. doi: 10.1007/s00259-011-1843-8.
56. Xia J., Zhang H., Hu Q., Liu S.Y., Zhang L.Q., Zhang A., Zhang X.L., Wang Y.Q., Liu A.G. Comparison of diagnosing and staging accuracy of PET (CT) and MIBG on patients with neuroblastoma: Systemic review and meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2017;37(5):649–60. doi: 10.1007/s11596-017-1785-x.
57. Chambers G., Frood R., Patel C., Scarsbrook A. ¹⁸F-FDG PET-CT in paediatric oncology: established and emerging applications. *Br J Radiol*. 2019;92(1094):20180584. doi: 10.1259/bjr.20180584.
58. Sharp S.E., Shulkin B.L., Gelfand M.J., Salisbury S., Furman W.L. ¹²³I-MIBG scintigraphy and ¹⁸F-FDG PET in neuroblastoma. *J Nucl Med*. 2009;50(8):1237–43. doi: 10.2967/jnumed.108.060467.
59. Sun L., Zhang B., Peng R. Diagnostic Performance of ¹⁸F-FDG PET(CT) in Bone-Bone Marrow Involvement in Pediatric Neuroblastoma: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Contrast Media Mol Imaging*. 2021;2021:8125373. doi: 10.1155/2021/8125373.
60. Masselli G., Casciani E., De Angelis C., Sollaku S., Gualdi G. Clinical application of ¹⁸F-DOPA PET/TC in pediatric patients. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;11(2):64–76. PMID: 34079636.
61. Park J.R., Bagatell R., Cohn S.L., Pearson A.D., Villablanca J.G., Berthold F., Burchill S., Boubaker A., McHugh K., Nuchtern J.G., London W.B., Seibel N.L., Lindwasser O.W., Maris J.M., Brock P., Schleiermacher G., Ladenstein R., Matthay K.K., Valteau-Couanet D. Revisions to the International Neuroblastoma Response Criteria: A Consensus Statement From the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. *J Clin Oncol*. 2017;35(22):2580–7. doi: 10.1200/JCO.2016.72.0177.



**Иосиф
Абрамович
Кассирский**

советский терапевт
и гематолог,
академик АМН СССР,
вице-президент
Международного
союза гематологов

один из создателей
науки о лейкозах,
заложил основу
отечественной
онкогематологии



**Лев
Абрамович
Дурнов**

советский учёный
и педагог в области
детской онкологии,
доктор медицинских
наук, профессор,
академик РАМН

более шестисот
научных работ, в том
числе тридцать пять
монографий

.....1925.....1962.....1964.....

Идею создания отделения
гематологии в детской
клинике заложил
академик И.А. Кассирский.

В 1925 году
И.А. Кассирский в рамках
своих работ
по тропической медицине
начал активно заниматься
гематологией.

В 1962 году на ее базе впервые в России
были выделены койки для лечения
солидных опухолей в третьем
хирургическом отделении.
Онкологическое направление в клинике
возглавил Лев Абрамович Дурнов.
В отделении оперировались дети
с доброкачественными опухолями,
злокачественными солидными
новообразованиями, лимфосаркомами.

В 60-е годы произошел взрывной рост эффективности лечения
онкогематологических заболеваний, который был подготовлен
в течение предыдущих тридцати лет отечественными
и зарубежными исследователями

Идею И.А. Кассирского
развила его ученица
Н.С.Кисляк. В 1964 году
открылось первое в СССР
детское гематологическое
отделение, куда
приезжали лечиться дети
практически
со всех уголков страны.

100 лет отечественной



**Наталья
Сергеевна
Кисляк**

советский
и российский
гематолог,
член-корреспондент
РАМН, заведующая
кафедрой педиатрии
2-й МОЛГМИ
им. Н. И. Пирогова,
заместитель министра
здравоохранения РСФСР

автор более
400 научных работ

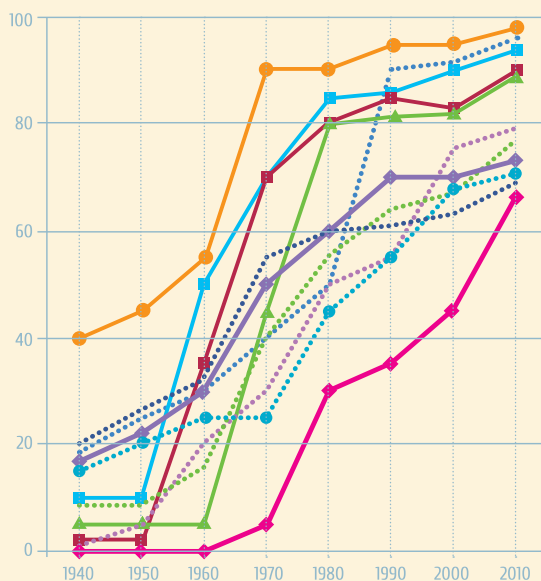


**Лидия
Алексеевна
Маখনова**

аслуженный врач
Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор, организатор
и первая заведующая
отделением детской
гематологии в СССР
на базе Морозовской
детской больницы

автор более
300 научных работ

..... 1968 1972



В 1968 году на базе Детской городской клинической больницы №1 была создана первая в стране научно-исследовательская лаборатория детской гематологии, а бессменным ее руководителем стала профессор Римма Васильевна Ленская.

В 1972 году отделение в Морозовской больнице сосредоточилось на лечении злокачественных заболеваний крови.

онкогематологии



**Бухны
Аркадий
Ефραίимович**

хирург-онколог,
доктор медицинских наук,
профессор, учёный секретарь
проблемной комиссии
по детской онкологии
при АМН СССР, отличник
здравоохранения,
один из организаторов
детской онкологической
помощи в стране

автор более
387 научных работ,
включая 5 монографий



**Лебедев
Валентин
Иванович**

советский учёный
и ведущий специалист
в области детской
онкологии, врач-хирург,
доктор медицинских
наук, профессор, онколог

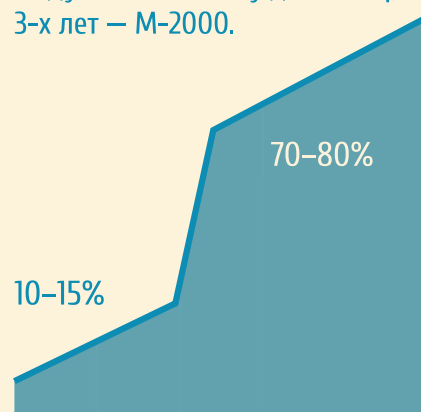
автор более
300 печатных работ
и 6 монографий

..... 1976 1992 2000

Накопленный опыт и собранный коллектив единомышленников во главе с академиком РАМН, профессором Л.А. Дурновым сделали возможными создание и открытие в 1976 году Института детской онкологии как неотъемлемой части Онкологического научного центра РАМН.

С 1992 года впервые в России на базе отделения нейрохирургии МДГКБ начато проведение комплексного лечения опухолей ЦНС, а также катamnестическое наблюдение за этой тяжелой категорией больных.

С 2000 года в практику отделения был внедрен первый российский протокол по комплексному лечению медуллобластомы у детей старше 3-х лет — М-2000.



Успешность лечения напрямую зависит от научной работы. Врачи отделения — ученые. В настоящее время научно-исследовательские работы продолжаются, постоянно повышая шансы пациентов на выздоровление...

Это позволило превратить медуллобластому из фатального заболевания в курабельное и увеличить выживаемость таких детей с 10-15% до 70-80%.



Александр Григорьевич Румянцев

советский и российский врач-педиатр, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, главный внештатный детский специалист-гематолог Минздрава России, президент Национального общества детских гематологов и онкологов, член Президиума РАН, президент НМИЦ ДГОИ им. Д.Рогачева, депутат Государственной думы

автор более 650 научных работ, в том числе 45 монографий и руководств



Поляков Владимир Георгиевич

советский и российский учёный-онколог, специалист в области детской онкологии, академик РАМН, академик РАН, Главный детский онколог Минздрава России

автор более 500 печатных работ, посвященных самым различным аспектам организации, диагностики, дифференциальной диагностики и комплексного лечения детей с онкологическими заболеваниями, автор и соавтор коллективных монографий (в том числе учебников и руководств по детской онкологии), множества методических рекомендаций и медицинских пособий

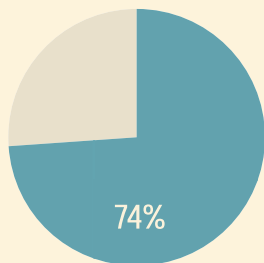
2014

Отделение онкологии сформировано в 2014 году для лечения пациентов с объемными процессами в ЦНС и другими солидными опухолями.

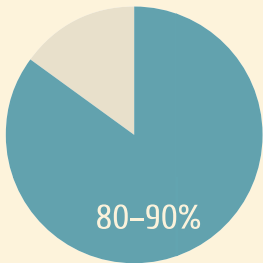
С момента создания центра в 2014 году в клинике прошли лечение около 5000 детей. Ежегодно медицинскую помощь здесь получают от 300 до 500 детей и подростков с онкологической и гематологической патологией.

Благодаря имеющимся новейшим технологиям и методам лечения, применяемым в Центре гематологии и онкологии эти результаты сопоставимы с достижениями ведущих детских клиник развитых стран, а по некоторым показателям превышают их.

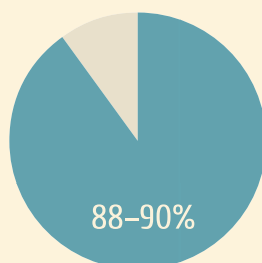
ДОЛГОСРОЧНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ



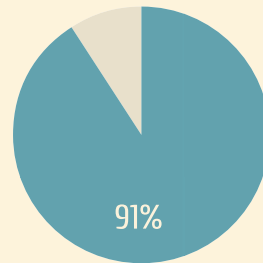
с острыми
нелимфобластными
лейкозами



при отдельных видах
опухолей ЦНС



с острыми
лимфобластными
лейкозами



при лимфомах
Ходжкина

Три юбилея Морозовской детской городской клинической больницы

«Кто болеет за дело, тот должен уметь за него бороться, иначе ему вообще незачем браться за какое-либо дело».

Иоганн Вольфганг Гёте

«Человек без памяти прошлого, поставленный перед необходимостью заново определить свое место в мире, человек, лишенный исторического опыта своего народа и других народов, оказывается вне исторической перспективы и способен жить только сегодняшним днем».

Чингиз Айтматов (роман «И дольше века длится день»)

Последние 2 года первой четверти XXI века ознаменовались тремя юбилеями, являющимися не столько праздниками, связанными с открытием Морозовской больницы и двух ее отделений, сколько с воспоминаниями о становлении столпов отечественной детской онкологии и гематологии, врачей и исследователей, которые стали первопроходцами и основоположниками этих направлений в клинике и науке.

20 января 2022 г. исполнилось 60 лет с момента открытия первого в СССР детского онкологического отделения на базе 3-го хирургического отделения Морозовской больницы (фото 1).



Фото 1

19 января 2023 г. коллектив Морозовской больницы отметил 120-летие клиники, сотрудники которой остаются верными девизу «Милосердие и профессионализм» (фото 2, 3).



Фото 2



Фото 3

1 марта 2024 г. — 10-летие воссозданного (01.03.2014) в Морозовской больнице онкологического отделения.

4 ноября 2024 г. юбиларом стало первое в стране гематологическое отделение, отметившее свое 60-летие (фото 4).



Фото 4

Опухолевые заболевания всегда вызывали исследовательский интерес у врачей древности. Одним из первых дошедших до нас трудов является колоссальный свод медицинских знаний, в котором описывается в том числе и разнообразие опухолей, встречающихся у человека. Этим трудом является вошедший в сокровищницу мировой науки и культуры «Канон врачебной науки» Абу Али Хусейна ибн Абдаллаха ибн Сины (Авиценны), писавший с 1012 по 1024 г. — 1000 лет назад [1].

В средние века продолжали публиковаться описания опухолевых процессов разных видов и локализаций, которые мы встречаем в монографии английского автора Томаса Фэра (1510—1560 гг.) «Книга о детях», в которой изложены характеристики опухоли полости рта. В 1597 г. Равинс привел описание рабдомиосаркомы у ребенка. Другие злокачественные опухоли, в том числе и костные саркомы, были описаны Рудольфом-Людвигом-Карлом Вирховым (Rudolf Ludwig Carl Virchow) [2].

Начало основательного исследования лейкозов как нозологической группы пришлось на середину XIX столетия, когда Альфред-Арман-Луи-Мари Вельпо (Alfred-Armand-Louis-Marie Velpeau) в 1827 г. в Париже описал случай болезни 63-летнего флориста. Микроскопически состав крови другого больного был исследован Альфредом Франсуа Донне (Alfred François Donné) и доложен в публикации о микроскопическом способе изучения клеток крови в 1844 г. Одни из первых наиболее точных клинических описаний лейкоза были сделаны одновременно и независимо друг от друга в 1845 г. Дэвидом Крейги (David Craigie) и Джоном Хьюзом Беннетом (John Hughes Bennett) в Эдинбурге и Рудольфом-Людвигом-Карлом Вирховым в Берлине [3].

Каскад исследований, описывающих клинику, гистологическую и цитологическую картину опухолевых заболеваний, продолжается до наших дней. В рутинную практику современного врача вошли новые методы исследования, сформулированы «золотые стандарты» диагностики и лечения, однако мы снова и снова обращаемся к работам наших предшественников и Учителей.

Через год после открытия Морозовской больницы, в 1904 г., в ее стенах появились первые дети, больные онкологическими заболеваниями. Выдающийся детский хирург, основоположник этого направления, Тихон Петрович Краснобаев, работавший в клинике, публиковал случаи выявления опухолей у детей [2].

К середине XX века в клинике был накоплен большой опыт выявления и ведения злокачественных опухолей с первых дней работы больницы. В 1951 г. в Детской городской клинической больнице (ДГКБ) № 1 (Морозовской) был открыт первый в СССР кабинет для лечения детей, больных злокачественными заболеваниями. В больнице в этот период продолжали работать выдающиеся врачи-хирурги Т.П. Краснобаев, А.Н. Рябинкин, С.Д. Терновский, а И.Э. Сандуковский заметил и пригласил на работу молодого талантливого врача — Льва Абрамовича Дурнова, пробудив истинный интерес к одному из самых бесперспективных в то время разделов педиатрии

(фото 5). В 1959 г. Лев Абрамович был принят на работу врачом-хирургом ДГКБ № 1 (Морозовской) (фото 6). С этого момента началась многолетняя кропотливая работа, связанная не только с организацией отделения, но и с созданием и развитием детской онкологии как направления клинической и прикладной наук.



Фото 5



Фото 6

Отделение было открыто 20 января 1962 г. на базе 3-го хирургического отделения ДГКБ № 1 (Морозовской). Коллегами и единомышленниками Льва Абрамовича в разные периоды становления отделения стали В.И. Лебедев, В.А. Шкаренков, А.И. Рябов, А.Ф. Бухны, А.А. Гончаров, Е.С. Ермаков, Л.Г. Рязанова, А.В. Киселев, Л.В. Платинский, Э.В. Юнисов, Б.М. Белкина, С.В. Дзасохов, А.И. Салтанов, Ю.В. Пашков, В.Г. Поляков, Л.В. Валентей, Т.А. Шароев (фото 7).



Фото 7

Итогом тернистого, но, безусловно, успешного пути было введение Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 263 от 03.09.1997 в номенклатуру врачебных и провизорских специальностей профиля «детская онкология».

4 ноября 1964 г. в ДГКБ № 1 (Морозовской) было открыто также первое в СССР гематологическое отделение, которое принимало детей, больных анемиями, тромбоцитопениями и коагулопатиями, а также пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Клиническое направление возглавила ставшая первой заведующей Лидия Алексеевна Махонова (фото 8), научным руководителем направления была Наталья Сергеевна Кисляк (фото 9). В разные годы отделением заведовали Евгения Александровна Морозова, Александра Александровна Мазо (фото 10), Андрей Михайлович Тимаков, Константин Леонидович Кондратчик (фото 11). За годы существования в отделении работали многие известные в стране специалисты. Важную роль в развитии отделения сыграл академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России Александр Григорьевич Румянцев (фото 12).



Фото 8



Фото 9



Фото 10



Фото 11



Фото 12

В 1968 г. на базе ДГКБ № 1 (Морозовской) была создана первая в стране научно-исследовательская лаборатория детской гематологии, ее бессменным руководителем стала профессор Римма Васильевна Ленская. Благодаря совместной работе сотрудников отделения, кафедры «Факультетской педиатрии № 1» педиатрического факультета 2-го Московского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова под руководством профессора Н.С. Кисляк и сотрудников научно-исследовательской лаборатории изучались механизмы развития, подходы к диагностике и лечению большинства доброкачественных и злокачественных заболеваний у детей, наблюдавшихся в Морозовской больнице.

В 1965 г. отделение онкологии ДГКБ № 1 (Морозовской) стало клинической базой Института экспериментальной и клинической онкологии (ИЭКО), возглавляемого Николаем Николаевичем Блохиным. Фундаментальные исследования, проводившиеся в ИЭКО, позволили, наряду с развитием мировой науки, сделать значительный прорыв в онкопедиатрии.

17 мая 1976 г. большая группа врачей-ученых вошла в состав отдела детской онкологии Онкологического научного центра ФМН СССР, руководителем которого был назначен профессор Л.А. Дурнов.

В ДГКБ № 1 (Морозовской) осталось интенсивно работающее отделение гематологии. В 1992 г. впервые в России на базе отделения нейрохирургии Морозовской больницы было начато проведение комплексного лечения опухолей центральной нервной системы, а также катamnестическое наблюдение за этой тяжелой категорией больных. С 2000 г. в практику отделения был внедрен первый российский протокол по комплексному лечению медуллобластомы у детей старше 3 лет — М-2000.

4 июля 2014 г. в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» приказом Департамента здравоохранения г. Москвы № 608 был организован функциональный Центр гема-

тологии и онкологии, объединяющий 6 отделений: онкологии и гематологии, онкологии, гематологии, дневного стационара для онкологических больных, реанимации и интенсивной терапии для онкологических и гематологических больных, и единственное в московском здравоохранении отделение трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, которое было открыто в 2018 г. С 2020 г. на базе Морозовской больницы создан и успешно функционирует Центр амбулаторной онкологической помощи для своевременной диагностики злокачественных новообразований любых локализаций и доброкачественных образований у детей и подростков. Также осуществляется диспансерное наблюдение пациентов, перенесших онкологические заболевания.

В настоящее время возможности клиники позволяют осуществлять диагностику онкологического и гематологического заболевания у ребенка или подростка в кратчайшие сроки с проведением всех основных визуализирующих и лабораторных методов, включая генетические методы исследования ткани опухоли. В Морозовской больнице проводятся все консервативные методы терапии: комплексная иммуносупрессивная терапия, полихимиотерапия разной степени интенсивности, заместительная факторная терапия, молекулярно-нацеленная (таргетная) терапия, включая иммунотерапию. Детям — жителям г. Москвы — доступны 2 вида лучевой терапии, все виды клеточной терапии.

Врачи-специалисты, работающие в отделениях Центра гематологии и онкологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», следуют традициям, заложенным в клинике великими предшественниками и Учителями, многие из которых не дожили до славных дат нынешних юбилеев. Память о них, об их человеческом и профессиональном подвигах по-прежнему освещает тернистый путь новым поколениям врачей-детских онкологов и гематологов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Абу Али Хусейн ибн Абдаллах ибн Сина (Авиценна). Канон врачебной науки. Под ред. акад. АН УзССР А.С. Садыкова, акад. АН УзССР М.К. Нурмухамедова, акад. АН УзССР У.А. Арипова, чл.-корр. АН УзССР У.И. Каримова, чл.-корр. АМН СССР Б.Д. Петрова, чл.-корр. АН УзССР М.Б. Баратова, чл.-корр. АН УзССР П.Г. Булгакова. 2-е изд. Ташкент: издательство «ФАН» Узбекской ССР, 1981.
2. История детской онкологии. Под ред. М.Ю. Рыкова, В.Г. Полякова. Императорский Фонд исследования онкологических заболеваний. СПб.: Типография Михаила Фурсова, 2015.
3. Marmont A.M., McCulloch E.A., Rees J.K.H., Reizenstein P., Wiernik P.H. New approaches to the treatment of leukemia. Editors E.J. Freireich. Springer-Verlag, 2011.

Виртуальный онкоконсилиум «Молекулярный тумор-борд»

В рамках встреч Евразийской школы детского онколога и гематолога с 14 февраля по 17 декабря 2024 г. прошли онлайн-встречи в формате виртуального онкоконсилиума «Молекулярный тумор-борд» (Molecular Tumor Board, МТВ). За год работы проведено 7 совещаний МТВ и важным аспектом успешной работы виртуального онкоконсилиума является постоянное обновление знаний его участников.

Программа МТВ не только расширяет горизонты знаний детских онкологов, но и значительно повышает качество медицинской помощи, предоставляемой детям со злокачественными новообразованиями. Надеемся, что новые встречи в 2025 г. принесут еще больше полезной информации и стратегий, необходимых для борьбы с болезнью.

Научно-образовательный семинар «Дальние регионы»

29–30 октября 2024 г. состоялся научно-образовательный семинар в области гематологии, онкологии и иммунологии у детей и молодых взрослых по программе «Дальние регионы» для специалистов, работающих в Волгоградской области. Мероприятие прошло в различных форматах — очно и онлайн. В его рамках с научными докладами выступили ведущие специалисты НИИ ДООГ имени акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени

Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, НИИ ДОГиТ имени Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова Минздрава России и других медицинских учреждений. Состоялось обсуждение возможностей развития службы детской онкологии и гематологии в субъектах Российской Федерации и создания окружных центров.

III Школа по ретинобластоме с международным участием

17 октября 2024 г. состоялась III Школа по ретинобластоме с международным участием. Мероприятие прошло на базе НИИ ДООГ имени акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени

Н.Н. Блохина» Минздрава России в гибридном формате. Его слушателями стали более 109 врачей. Доклады были представлены ведущими специалистами по данной проблеме из России, Израиля и Индии.

IV встреча «Российской группы BFM»

12 ноября 2024 г. состоялась IV встреча «Российской группы BFM». Мероприятие проходило на базе НИИ ДООГ имени акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава

России в гибридном формате. Его слушателями стали более 120 врачей. Доклады были представлены ведущими специалистами из России.

Собрание в рамках встречи BRICS в детской онкологии и гематологии

20 ноября 2024 г. прошла первая онлайн-встреча BRICS в детской онкологии и гематологии. Ее участниками стали: К.И. Киргизов (Россия), С.Р. Варфоломеева (Россия), В.Г. Поляков (Россия), Г.Н. Таманян (Армения), Р. Арора (Индия), Ф. Ченг (Китай), Т. Кутлук (Турция), Т. Нуген (Вьетнам), Д. Рейндерс (ЮАР).

В рамках мероприятия специалисты представили доклады об организации службы детской онкологии и гематологии в своих странах. После длительных обсуждений принято решение о проведении очной встречи в Санкт-Петербурге в марте 2025 г.

V объединенный Конгресс РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2024»

21–23 ноября 2024 г. состоялся V объединенный Конгресс РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2024», который позволил нам всем поддержать друг друга и укрепить дружеские и научные связи. Конгресс проводился в гибридном формате и собрал более 2000 делегатов практически из всех субъектов Российской Федерации, очно присутствовали 574 человека из 78 регионов страны. В работе мероприятия в качестве лекторов принимали участие представители Всемирной организации здравоохранения (Европейский офис, г. Копенгаген, Дания), Международного общества детской онкологии (SIOP) из США. Очно в Конгрессе участвовал президент SIOP Asia профессор Г.Н. Тамаян (Армения).



Победители премии «За верность профессии – 2024»

Уважаемые коллеги! В этом году в очередной раз была вручена премия «За верность профессии». И в этом году впервые за всю нашу историю не было отбора кандидатов и голосования за победителей. Президиум РОДОГ единогласно принял решение вручить Премию всем врачам-детским онкологам и гематологам из следующих регионов: Белгородской, Брянской и Курской областей, а также Донецкой Народной Республики и Луганской Народной Республики.



Информация для авторов

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. Иллюстративный материал:

- фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;
- фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм);
- все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подписными буквами на русском и английском (по возможности) языках. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписочной подписи. Текст рисунка должен быть переведен на английский язык;

• необходимо предоставить согласие родителей/пациента на использование информации, в том числе фотографий ребенка/пациента в научных исследованиях и публикациях;

• все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице. Следует перевести текстовые данные таблицы на английский язык;

• ссылки на таблицы и рисунки приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках (рис. 1, табл. 1 и т. д.).

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

Названия генов выделяются курсивом, названия белков пишутся обычным шрифтом.

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

• список ссылок приводится в порядке цитирования. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются;

• для каждого источника необходимо указать фамилии и инициалы всех авторов;

• при ссылке на статьи из журналов указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, номера страниц. Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef) или PMID (код статьи в PubMed). Проверить наличие DOI статьи можно на сайтах <https://search.crossref.org> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке;

• при ссылке на монографии указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания;

• при ссылке на данные, полученные из Интернета, указывают электронный адрес цитируемого источника, например: Детская онкология: 75 % детей выздоравливают. [Электронный ресурс]: <https://www.rakpobedim.ru/forum/blog/38/entry-19> (дата обращения 20.08.2018). [Pediatric oncology: 75 % of children recover. [Electronic resource]: <https://www.rakpobedim.ru/forum/blog/38/entry-19> (appeal date 20.08.2018). (In Russ.)];

• по правилам, учитывающим требования Web of Science и Scopus, библиографические списки входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны быть переведены на английский язык. Англоязычная часть библиографического описания ссылки размещается непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках. Например: [Korman D.B. Fundamentals of antitumor chemotherapy. М.: Prakticheskaya meditsina, 2006. 512 p. (In Russ.)] или [Osipova A.A., Semenova E.V., Morozova E.V. et al. Efficacy allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with different conditioning regimens in pediatric myelodysplastic syndrome. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2017;4(2):70–7. (In Russ.)].

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

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

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

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

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

Все поступающие статьи рецензируются. Присланные материалы обратно не возвращаются.

Авторы, публикующие статьи в журнале, соглашаются на следующее:

• авторы сохраняют за собой авторские права и предоставляют журналу право первой публикации работы, которая по истечении 6 месяцев после публикации автоматически лицензируется на условиях Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале;

• авторы имеют право размещать свою работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения ее редакцией журнала, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (см. The Effect of Open Access).

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

Авторы могут присылать свои материалы на электронный адрес info@nodgo.org с обязательным указанием названия журнала.

Spectra Optia® System

Аппарат для сепарации компонентов крови

Многофункциональный транспортабельный автоматический сепаратор компонентов крови для процедур терапевтического афереза, заготовки и обработки клеток методом центрифугирования и оптического обнаружения (система автоматизированного управления границей раздела САУ)

- Сбор мононуклеарных клеток из периферической крови
- Сбор гранулоцитов из периферической крови
- Удаление лейкоцитов
- Удаление тромбоцитов
- Эритроцитаферез (обмен/удаление)
- Процессинг забранного костного мозга
- Сбор тромбоцитов
- Терапевтический плазмаферез
- Терапевтический плазмаферез с вспомогательным аппаратом для обработки плазмы

Интуитивно-понятный графический интерфейс пользователя

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

Интегрированная система Seal Safe для запаивания магистралей

Готовые к использованию комплекты магистралей,

Предназначенные для процедур различных типов

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

Высоко маневренная система

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

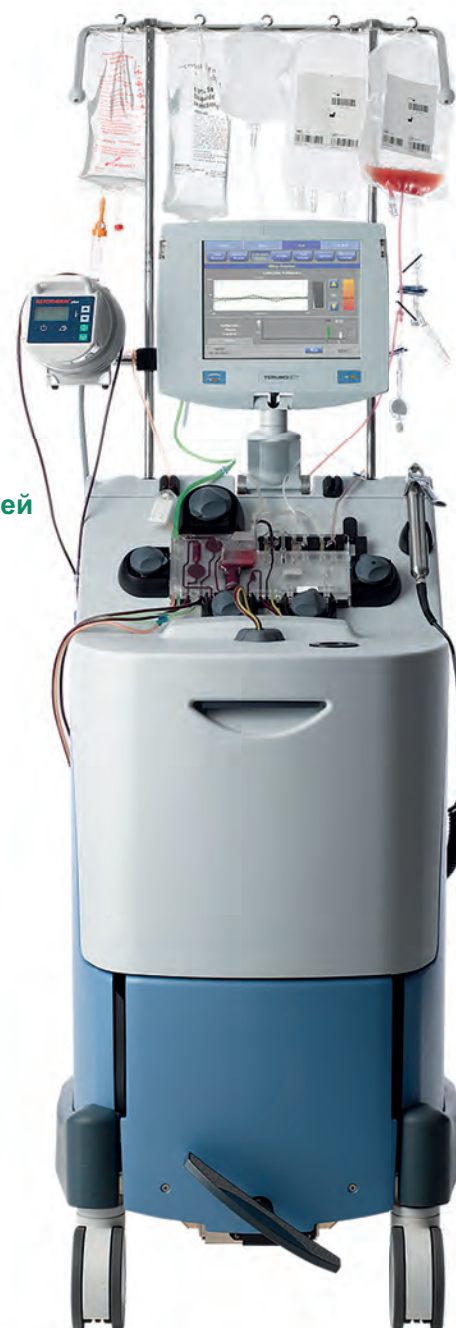


Компания ООО «МП-Медикал»

www.afc-bloodsystems.ru

Тел: +7 (495) 921-45-96

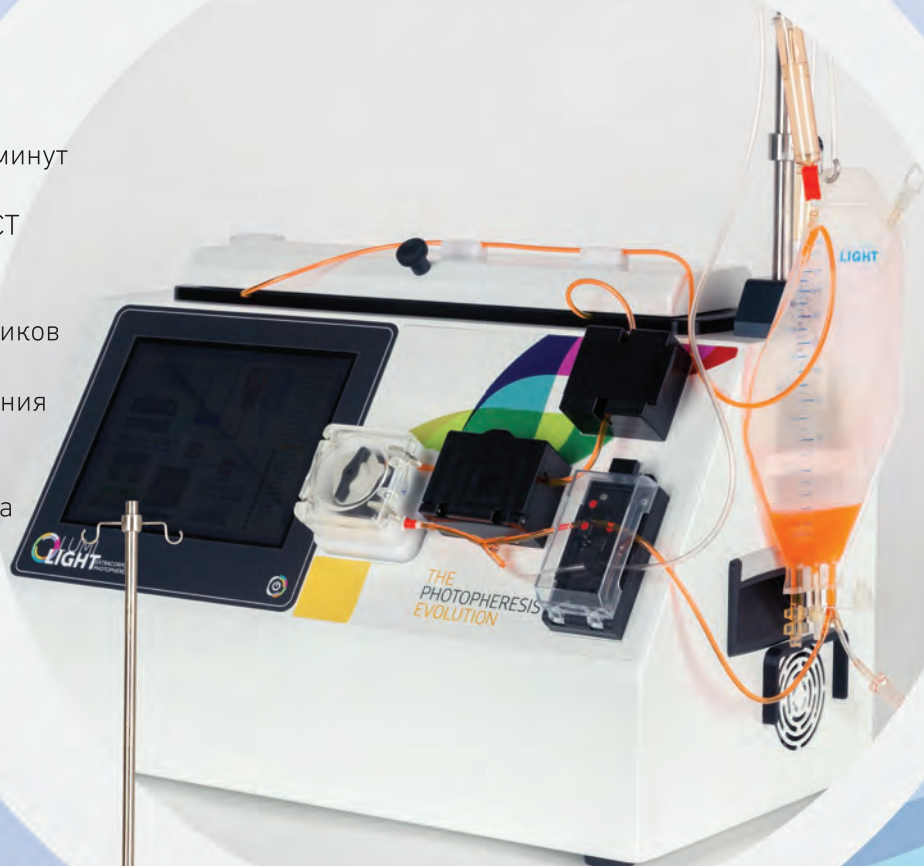
E-mail: med@afc-project.ru



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