

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

4' 2025 ТОМ/VOL. 12

Издаётся с 2014 года

В НОМЕРЕ:

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ
и ОНКОЛОГИИ

Russian Journal of
Pediatric Hematology and Oncology

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

Оригинальные исследования

Original studies

Обзоры литературы

Literature reviews

Клинические наблюдения

Clinical cases

Новости нашего
сообщества

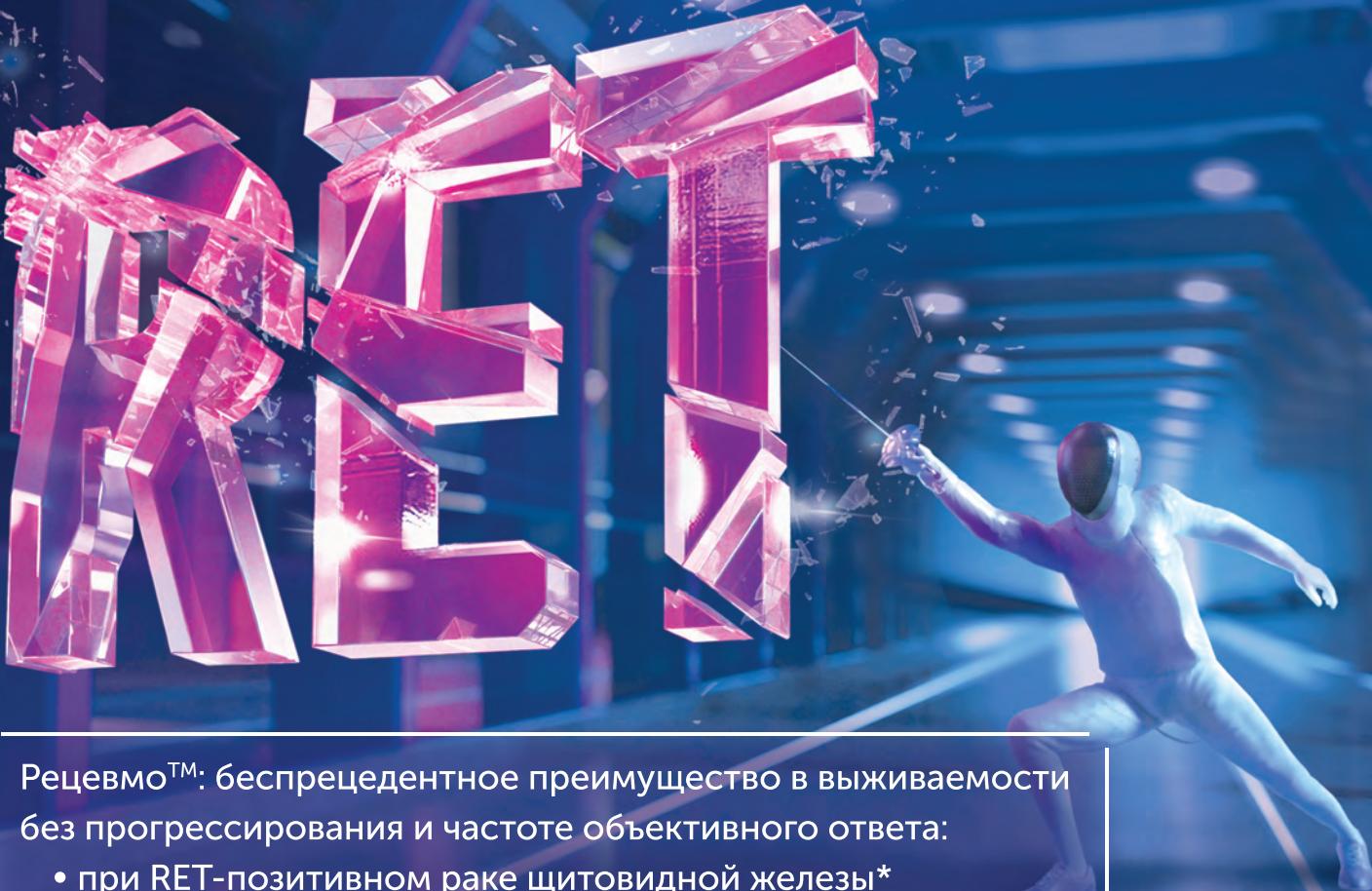
News of our community



Фото к материалу из рубрики
«Наше сообщество — деятельность РОДОГ»



СИЛА И ТОЧНОСТЬ В ОДНОЙ КАПСУЛЕ



Рецевмо[™]: беспрецедентное преимущество в выживаемости
без прогрессирования и частоте объективного ответа:

- при RET-позитивном раке щитовидной железы*
- при RET-позитивном немелкоклеточном раке легкого**

Ген RET (rearranged during transfection) локализуется на длинном плече 10-й хромосомы, являетсяprotoонкогеном, кодирует рецепторную тирозинкиназу RET.¹

*на основании результатов исследования LIBRETTO 531:¹

- мВБП не была достигнута в группе селлеркатиниба и составила 16,8 месяца в контрольной группе (ОР 0,28 (95% ДИ 0,16-0,48; Р <0,001))

- ЧОО для группы селлеркатиниба 69,4% против 38,8% для контрольной группы

**на основании результатов исследования LIBRETTO 431:^{2,3}

- мВБП в группе селлеркатиниба составила 24,8 месяца, в группе сравнения (ХТ±пембролизумаб) 11,2 месяца (ОР 0,48 (95% ДИ: 0,33-0,70; Р <0,001))

- ЧОО для группы селлеркатиниба 84% против 65% для группы сравнения (ХТ±пембролизумаб)

мВБП - медиана выживаемости без прогрессирования, ЧОО - частота объективного ответа.

1. Hadoux J, et al, N Engl J Med. 2023 Nov 16;389(20):1851-1861; 2. Zhou et al. LIBRETTO-431 Trial Investigators. First-Line Selercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC. N Engl J Med. 2023 Nov 16;389(20):1839-1850.; 3. Drilon A, et al. Selercatinib in Patients With RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Safety and Efficacy From the Registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. J Clin Oncol. 2023 Jan 10;41(2):385-394.

Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Рецевмо[™] отсканируйте QR-код и перейдите по ссылке. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Рецевмо[™] №П-№(002482)-(РГ-РУ) от 25.08.2025 г. Данный материал разработан компанией Swixx BioPharma. Компания Eli Lilly не несет никакой ответственности в отношении содержания и использования любых таких материалов. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.





РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ И ГЕМАТОЛОГОВ

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

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, 2025
© ООО «Графика», 2025

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

Статьи направлять по адресу:
127055, Москва, ул. Новолесная, 5.
Тел.: +7 964-584-62-41
www.rodog.ru
E-mail: info@rodog.ru

Ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал

4' 2025

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ (РЖДГиО)

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 Российской 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 Российской 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 Российской общества детских онкологов и гематологов (Москва, Россия)

Учредитель:

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

Руководитель проекта, размещение рекламы

В.А. Клюковкин
E-mail: vak@rodog.ru

Издатель:

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

Заведующая редакцией **В.В. Сорокина**

E-mail: tvk_rodog@mail.ru
Дизайн **Я.В. Свириякина**

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

Российский журнал детской гематологии и онкологии.
2025. Том 12. № 4. 1—126.

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Атауллаханов **Фазоил 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 Теймуразович**, 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)

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

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

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

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

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

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

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

Куслева **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)

Куспинский **Николай Евгеньевич**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клинической биохимии НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Литвинов **Дмитрий Витальевич**, д.м.н., заместитель генерального директора по лечебной работе – главный врач ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Масчан **Александр 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 врач-детский онколог детского онкологического отделения № 3 (химиотерапии 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 (химиотерапии 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, президент 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 трансплантационной 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**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБНУ «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 Джейффи, 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)

Лидирующая фармацевтическая компания*



20
ЛЕТ

ГФС 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.)



"RUSSIAN SOCIETY OF PEDIATRIC
ONCOLOGISTS AND HEMATOLOGISTS"

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, 2025
© JSC "Graphica", 2025

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.rodog.ru
E-mail: info@rodog.ru

Quarterly scientific-and-practical
peer-reviewed journal

4' 2025

RUSSIAN JOURNAL OF PEDIATRIC HEMATOLOGY AND ONCOLOGY

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 V.V. Sorokina
E-mail: tvk_rodog@mail.ru
Designer Ya.V. Sviriyakina
Corrector R.V. Zhuravleva

Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology
2025. Vol. 12. № 4. 1–126.
Printed in JSC "Graphica".
Circulation: 1,000 copies.

**EDITORIAL BOARD**

Ataullakhhanov Fazoi 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 Transplantology 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 Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No. 3 (Chemotherapy for 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 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 (Moscow, Russia)

Rumyantsev Alexander G., Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, President 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., Academician 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)

ОТ РЕДАКЦИИ

Дорогие коллеги, друзья!

10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гепатоцеллюлярная карцинома у детей и подростков: результаты ретроспективного анализа

11

С.Б. Бабаханова, Д.Г. Ахаладзе, Р.А. Моисеенко, Л.Л. Рабаева, П.А. Левин, А.В. Метелин

Референсная оценка планов/протоколов лучевой терапии у детей: результаты и перспективы

27

А.В. Нечеснюк, М.М. Строженков, А.А. Логинова, Ф.Я. Канестри, В.В. Горностаев, А.Г. Румянцев

Отдаленные токсические эффекты химиолучевой терапии у пациентов с медуллобластомой группы стандартного риска

37

А.Н. Флегонтов, А.Е. Друй, А.В. Процветкина, Д.Р. Гайнуллина, М.А. Евдокимова

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Современные подходы к лечению β -талассемии: от переливания крови до генной терапии

56

Е.Н. Долгушина, О.С. Коптева, А.И. Шакирова, К.В. Лепик, Т.А. Быкова, Л.С. Зубаровская, А.Д. Кулагин

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Опыт проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациента с гемолитической анемией вследствие нестабильного гемоглобина *Calgary* (*HBB*: с.194G>T)

68

Л.В. Ольхова, Е.В. Скоробогатова

Оценка иммунного статуса при использовании иммунотерапии у ребенка с GD2-позитивной опухолью Вильмса. Клинический случай

76

С.А. Кулева, Е.А. Просекина, И.А. Балдуева, К.М. Борокшинова, О.Е. Савельева, М.В. Рубанская

Уротелиальная карцинома мочевого пузыря у пациентки 10 лет: клиническое наблюдение и обзор литературы

83

А.С. Федорова, В.А. Мурадова, А.М. Митрофанова, А.В. Тараканова, А.А. Семенов, В.Э. Соколова

Проблемы терапии и поиска куративных опций при младенческом остром В-клеточном лимфобластном лейкозе: клинический случай

89

Е.Б. Мачнева, К.А. Сергеенко, Н.А. Батманова, М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ-ГЕМАТОЛОГИИ**Актуальность научно-практических мероприятий для регионов Российской Федерации****97***Ф.Н. Костин, Н.С. Грачев, А.Г. Румянцев***ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ****Клинико-статистические группы в онкологии и онкогематологии****102***А.А. Иванова, А.А. Малахова, Т.В. Горбунова, В.В. Омельяновский, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева***РЕЗОЛЮЦИИ****Резолюция Совета экспертов по итогам заседания сессии «Место и роль комплексного геномного профилирования в детской онкологии: путь к прецизионному лечению и междисциплинарным решениям»****110****Резолюция Совета экспертов «Геометрия воздействия: контуры иммунотерапии сарком костей и мягких тканей у детей»****113****НАША ИСТОРИЯ****История становления и развития детской онкологической службы в Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете****115***(100-летию Университета и 120-летию Клинической больницы СПбГПМУ посвящается)**Д.О. Иванов, А.В. Подкаменев, В.Б. Силков, В.В. Набоков, Е.В. Терехина***НАШЕ СООБЩЕСТВО — ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РОДОГ****II Российской конгресс «Актуальные вопросы онкологии и хирургии в педиатрии»****125****Научно-образовательный семинар «Дальние регионы»****125****«Легенда специальности»****125****Научно-практическая конференция «Десять лет детской онкологии/гематологии в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России: достижения и перспективы»****125****VI Объединенный конгресс РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2025»****126****Победители премии «За верность профессии – 2025»****127****ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ****128**

FROM EDITION

Dear colleagues, friends!

10

ORIGINAL STUDIES**Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: results of a retrospective analysis**

11

S.B. Babakhanova, D.G. Akhaladze, R.A. Moiseenko, L.L. Rabaeva, P.A. Levin, A.V. Metelin, A.P. Shapochnik, A.N. Zaychikov, D.M. Konovalov, V.Yu. Roshchin, I.N. Skapenkov, A.V. Filin, N.V. Zhukov, N.S. Grachev, D.Yu. Kachanov

A peer review of pediatric radiation therapy planning: results and prospects

27

A.V. Nechesnyuk, M.M. Strozhennov, A.A. Loginova, F.Ya. Kanestri, V.V. Gornostaev, A.G. Rumyantsev

Long-term toxicities of chemoradiotherapy in children with standard-risk medulloblastoma

37

A.N. Flegontov, A.E. Druy, A.V. Protsvetkina, D.R. Gaynullina, M.A. Evdokimova, E.Yu. Ilyina, A.V. Artyomov, V.V. Gornostaev, E.A. Salnikova, A.E. Sysoev, A.A. Merishavyan, M.M. Koldasheva, V.A. Degtyarev, I.N. Kasich, D.A. Emelyanova, I.G. Vilesova, G.A. Novichkova, N.S. Grachev, A.I. Karachunskiy, L.I. Papusha

LITERATURE REVIEWS**Modern therapeutic approaches for β -thalassemia: from blood transfusion to gene therapy**

56

E.N. Dolgushina, O.S. Kopteva, A.I. Shakirova, K.V. Lepik, T.A. Bykova, L.S. Zubarovskaya, A.D. Kulagin

CLINICAL CASES**Experience of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a pediatric patient with hemolytic anemia due to unstable hemoglobin Calgary (HBB: c.194G>T)**

68

L.V. Olkhova, E.V. Skorobogatova

Immunomonitoring in GD2-positive Wilms tumor immunotherapy. A case report

76

S.A. Kulyova, E.A. Prosekina, I.A. Baldueva, K.M. Borokshinova, O.E. Savelieva, M.V. Rubanskaya, S.R. Varfolomeeva

Urothelial carcinoma of the bladder in a 10-year-old female patient: a case report and literature review

83

A.S. Fedorova, V.A. Muradova, A.M. Mitrofanova, A.V. Tarakanova, A.A. Semenov, V.E. Sokolova, D.M. Konovalov

Problems of therapy and search for curative options in infantile acute B-cell lymphoblastic leukemia: a clinical case

89

E.B. Machneva, K.A. Sergeenko, N.A. Batmanova, M.A. Shervashidze, T.T. Valiev, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva

PRACTICAL ISSUES OF PEDIATRIC ONCOLOGY-HEMATOLOGY

Scientific and practical events and their relevance for the regions of the Russian Federation 97

F.N. Kostin, N.S. Grachev, A.G. Rumyantsev

SELECTED LECTURES

Diagnosis-related groups in oncology and oncohematology 102

A.A. Ivanova, A.A. Malakhova, T.V. Gorbunova, V.V. Omelyanovsky, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva

RESOLUTIONS

Resolution of the Council of Experts on the results of the session “The place and role of integrated genomic profiling in pediatric oncology: the path to precision treatment and interdisciplinary solutions” 110

Resolution of the Council of Experts “The geometry of impact: the contours of immunotherapy for pediatric bone and soft tissue sarcomas” 113

OUR HISTORYThe history of the formation and development of the pediatric oncology service at St. Petersburg State Pediatric Medical University (dedicated to the 100th anniversary of the University and the 120th anniversary of the Clinical Hospital of St. Petersburg State Medical University) 115

D.O. Ivanov, A.V. Podkamenev, V.B. Silkov, V.V. Nabokov, E.V. Terekhina

OUR COMMUNITY - ACTIVITIES OF THE RSPONH

II Russian Congress «Current Issues of Oncology and Surgery in Pediatrics» 125

Scientific and educational seminars on the program «Remote regions» 125

«Legend of the Specialty» 125

Scientific and Practical Conference «Ten years of pediatric oncology/hematology at the Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russia: achievements and prospects» 125

VI Joint Congress of the Russian Society of Oncologists and Hematologists «Current problems and prospects for the development of pediatric oncology and hematology in the Russian Federation – 2025» 126

The winners of the award «For loyalty to the profession – 2025» 127

INFORMATION FOR AUTHORS

128

Дорогие коллеги, друзья!

Редакция сердечно поздравляет всех вас с наступающим Новым годом!

Ваш вклад в развитие науки и медицины, ваше стремление к совершенствованию медицинских технологий и улучшению качества медицинской помощи детям делают нашу работу значимой и важной.

Мы благодарим вас за доверие, сотрудничество и поддержку. Ваши исследования, публикации и критический взгляд помогают нам двигаться вперед, вдохновляют на создание новых проектов и решений.

Пусть новый год станет временем исполнения желаний, процветания и успехов в профессиональной деятельности, позволит раскрыть творческий потенциал каждого из вас.

Спасибо за вашу преданность детской онкологии и гематологии, за заботу о подрастающем поколении нашей страны.

С уважением,
редакция РЖДГиО

2026

Гепатоцеллюлярная карцинома у детей и подростков: результаты ретроспективного анализа

С.Б. Бабаханова¹, Д.Г. Ахаладзе¹, Р.А. Моисеенко¹, Л.Л. Рабаева¹, П.А. Левин¹, А.В. Метелин⁴,
А.П. Шапочник², А.Н. Зайчиков³, Д.М. Коновалов¹, В.Ю. Рощин¹, И.Н. Скапенков⁵, А.В. Филин⁴,
Н.В. Жуков¹, Н.С. Грачев¹, Д.Ю. Качанов¹

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

²ГАУЗ «Областная детская клиническая больница»; Россия, 460060, Оренбург, ул. Гараньшина, 22;

³ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32;

⁴ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; Россия, 119991, Москва, Абрикосовский пер., 2;

⁵Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119572, Москва, Ленинский проспект, 117

Контактные данные: Севиль Бабахановна Бабаханова dr.sevil@yandex.ru

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – редкая первичная опухоль печени у детей и подростков, характеризующаяся неблагоприятным прогнозом.

Цель исследования – оценка клинических характеристик, тактики лечения и исходов у детей и подростков с ГЦК, а также выявление факторов, влияющих на выживаемость.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 39 пациентов в возрасте от 4 до 16 лет с гистологически подтвержденной ГЦК, получавших лечение или консультативную помощь в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период 2012–2023 гг. Изучались демографические и клинические особенности, наличие предрасполагающих состояний, лабораторные показатели, распространность опухолевого процесса по системе PRETEXT, характер и объем хирургического вмешательства, а также схемы лекарственного лечения.

Результаты. Медиана возраста составила 133,5 месяца (11,1 года; разброс – 49,7–199,4 месяца). Соотношение мальчики:девочки было равно 1,1:1. У 77 % пациентов ГЦК развилась *de novo*, у 23 % – на фоне предрасполагающих состояний (чаще всего на фоне хронического гепатита В). Клиническая картина была преимущественно неспецифичной, а в 28,9 % случаев опухоль обнаруживалась случайно. Уровень а-фетопротеина был в норме у 45% пациентов, преимущественно при фиброламеллярном варианте.

Стадии PRETEXT III–IV наблюдались у 60 % детей, у 18 % выявлены отдаленные метастазы. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) составила 37 %, бессобытийная выживаемость – 26 %. Наличие метастазов было статистически значимо связано с худшим прогнозом: 5-летняя ОВ при отсутствии метастазов – 45 %, при их наличии – 0 % ($p < 0,001$). Статистически значимого влияния стадии по PRETEXT и гистологического типа опухоли на показатели ОВ и бессобытийной выживаемости не наблюдалось.

Хирургическое лечение (резекция или трансплантация печени) проведено у 66 % пациентов, оно продемонстрировало достоверное влияние на прогноз: 5-летняя ОВ после операции – 54 % против 0 % в группе без хирургического вмешательства ($p < 0,001$). Трансплантация печени продемонстрировала тенденцию к лучшим результатам, однако различия с резекцией не были статистически значимыми. Инициальная лечебная тактика (инициальная операция или биопсия с последующей неoadьювантной терапией) также не продемонстрировала влияния на выживаемость.

Выводы. Гепатоцеллюлярная карцинома у детей характеризуется агрессивным течением и часто диагностируется на поздних стадиях. Радикальное хирургическое вмешательство, включая трансплантацию печени, у части пациентов остается основным фактором, определяющим прогноз. Для улучшения результатов лечения необходимы ранняя диагностика, обсуждение тактики ведения в центрах, специализирующихся на гепатобилиарной хирургии, и участие пациентов детского возраста в многоцентровых клинических исследованиях.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, фиброламеллярная карцинома, дети, подростки, резекция печени, трансплантация печени, химиотерапия

Для цитирования: Бабаханова С.Б., Ахаладзе Д.Г., Моисеенко Р.А., Рабаева Л.Л., Левин П.А., Метелин А.В., Шапочник А.П., Зайчиков А.Н., Коновалов Д.М., Рощин В.Ю., Скапенков И.Н., Филин А.В., Жуков Н.В., Грачев Н.С., Качанов Д.Ю. Гепатоцеллюлярная карцинома у детей и подростков: результаты ретроспективного анализа. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(4):11–26.

Информация об авторах

С.Б. Бабаханова: врач-детский онколог приемного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dr.sevil@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3864-7403>

Д.Г. Ахаладзе: д.м.н., заместитель главного врача по хирургии, директор Института детской хирургии и онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: d.g.akhaladze@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

Р.А. Моисеенко: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: doktor-moiseenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9654-084X>

Л.Л. Рабаева: к.м.н., заведующая отделением онкологии и гематологии старшего возраста НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: lilia.leonidova.kazakova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>

П.А. Левин: заместитель начальника отдела биостатистики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.levin@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2410-1223>

А.В. Метелин: младший научный сотрудник отделения пересадки печени РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, e-mail: alex2799757@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2399-6811>, SPIN-код: 7733-1158, ResearcherID: 1050975

А.П. Шапочник: к.м.н., заведующий детским онкологическим отделением ООКОД, e-mail: shapochnik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0630-9618>

А.Н. Зайчиков: заведующий онкологическим отделением ОДКБ № 1; <https://orcid.org/0000-0002-0462-6591>

Д.М. Коновалов: к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dmk_nadf@mail.ru; <https://orcid.org/0001-7732-8184>

В.Ю. Рошин: врач-патологоанатомист патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: vit1982@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>

И.Н. Скапенков: заведующий онкологическим отделением хирургических методов РДКБ – филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: skapenkoff@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-0606-8954>

А.В. Филин: д.м.н., главный научный сотрудник, заведующий отделением пересадки печени РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, e-mail: docfilin@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4205-5627>, SPIN-код: 6926-5039, ResearcherID: 461517

Н.В. Жуков: д.м.н., заведующий отделом междисциплинарной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, ResearcherID: I-3833-2018, SPIN-код: 8151-9305

Н.С. Грачев: д.м.н., профессор, генеральный директор НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nikolay.grachev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Д.Ю. Качанов: д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины и заведующий отделением клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: denis.kachanov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540

Вклад авторов:

С.Б. Бабаканова: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ полученных данных и научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме

Д.Г. Ахаладзе, А.В. Филин, Н.С. Грачев: разработка концепции научной статьи, обсуждение хирургических аспектов при написании научной статьи, научное редактирование текста рукописи

Р.А. Моисеенко, Л.Л. Рабаева: разработка концепции научной статьи, сбор данных, научное редактирование текста рукописи

П.А. Левин: статистическая обработка полученных данных при написании научной статьи, подготовка иллюстративного материала

И.Н. Скапенков, А.В. Метелин, А.П. Шапочник, А.Н. Зайчиков: сбор данных, научное редактирование текста рукописи

Д.М. Коновалов, В.Ю. Рошин: сбор данных, обсуждение гистологических аспектов при написании научной статьи, научное редактирование текста рукописи

Н.В. Жуков: научное руководство, анализ полученных данных, научное редактирование текста рукописи

Д.Ю. Качанов: разработка концепции и дизайна научной статьи, научное и клиническое руководство, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, научное редактирование текста рукописи

Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: results of a retrospective analysis

S.B. Babakhanova¹, D.G. Akhaladze¹, R.A. Moiseenko¹, L.L. Rabaeva¹, P.A. Levin¹, A.V. Metelin⁴, A.P. Shapochnik², A.N. Zaychikov³, D.M. Konovalov⁴, V.Yu. Roshchin¹, I.N. Skapenkov⁵, A.V. Filin⁴, N.V. Zhukov¹, N.S. Grachev¹, D.Yu. Kachanov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; ¹Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Orenburg Regional Children's Clinical Hospital; 22 Garankina St., Orenburg, 460060, Russia; ³Sverdlovsk Regional Children's Clinical Hospital No. 1; 32 Serafimy Deryabinoy St., Yekaterinburg, 620149, Russia; ⁴Russian Scientific Centre of Surgery named after Academician B.V. Petrovskiy, Ministry of Health of Russia; 2 Abrikosovskiy Per., Moscow, 119991, Russia; ⁵Russian 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

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a rare primary liver malignancy in children and adolescents with poor prognosis.

The aim of the study – to evaluate the clinical characteristics, treatment strategies, and outcomes in pediatric and adolescent patients with HCC, and to identify factors influencing survival.

Materials and methods. A retrospective analysis was conducted on 39 patients aged 4 to 16 years with histologically confirmed HCC treated and consulted at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology between 2012 and 2023. Demographic and clinical features, underlying predisposing conditions, laboratory findings, intrahepatic tumor spread (PRETEXT staging), surgical interventions, and systemic treatment regimens were analyzed.

Results. Median age was 133.5 months (11.1 years; range 49.7–199.4 months). Male to female ratio was 1.1:1. HCC developed de novo in 77 % of patients, while 23 % had predisposing conditions – most commonly chronic hepatitis B. The clinical presentation was predominantly non-specific, and in 28.9 % of cases, the tumor was discovered incidentally. Serum alpha-fetoprotein levels were within normal limits in 45% of patients, particularly in those with fibrolamellar HCC.

Advanced intrahepatic tumor spread (PRETEXT stage III–IV) was observed in 60 % of cases, and distant metastases were present in 18 % of patients. The 5-year overall survival (OS) was 37 %, and the event-free survival was 26 %. The presence of distant metastases was significantly associated with inferior outcomes (5-year OS: 45 % in non-metastatic vs. 0 % in metastatic cases, $p < 0.001$). PRETEXT stage and histological subtype showed no significant impact on OS or event-free survival.

Surgical treatment (hepatic resection or orthotopic liver transplantation) was performed in 66 % of patients and was significantly associated with improved outcomes: 5-year OS was 54 % in the surgical group versus 0 % in those who did not undergo surgery ($p < 0.001$). Liver transplantation showed a trend toward better outcomes compared to resection, although the difference was not statistically significant. Initial treatment strategy (primary resection vs. biopsy with neoadjuvant chemotherapy) had no impact on survival.

Conclusions. Pediatric HCC is a rare but highly aggressive malignancy that is often diagnosed at an advanced stage. Radical surgical resection, including liver transplantation in certain cases, remains the primary determinant of prognosis. Improved outcomes require early diagnosis, early discussion of therapeutic tactics in center specialized in hepatobiliary surgery and inclusion of pediatric patients in multicenter clinical trials.

Key words: hepatocellular carcinoma, fibrolamellar carcinoma, children, adolescents, liver resection, liver transplantation, chemotherapy

For citation: Babakhanova S.B., Akhaladze D.G., Moiseenko R.A., Rabaeva L.L., Levin P.A., Metelin A.V., Shapochnik A.P., Zaychikov A.N., Konovalov D.M., Roshchin V.Yu., Skapenkov I.N., Filin A.V., Zhukov N.V., Grachev N.S., Kachanov D.Yu. Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: results of a retrospective analysis. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(4):11–26.

Information about the authors

S.B. Babakhanova: Pediatric Oncologist of the Admission Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.sevil@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3864-7403>

D.G. Akhaladze: Dr. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgery, Director of the Institute of Pediatric Surgery and Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: d.g.akhaladze@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

R.A. Moiseenko: Pediatric Oncologist Department of Clinical Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: doktor-moiseenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9654-084X>

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

P.A. Levin: Deputy Head of the Biostatistics Department at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology Ministry of Health of Russia, e-mail: pavel.levin@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2410-1223>

A.V. Metelin: Junior Researcher Department of Liver Transplantation at Russian Scientific Centre of Surgery named after Academician B.V. Petrovskiy, Ministry of Health of Russia, e-mail: alex2799757@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2399-6811>, SPIN-code: 7733-1158, ResearcherID: 1050975

A.P. Shapochnik: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Oncology Department at Orenburg Regional Clinical Oncology Hospital, e-mail: shapochnik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0630-9618>

A.N. Zaychikov: Head of Oncology Department Regional Children's Clinical Hospital № 1; <https://orcid.org/0000-0002-0462-6591>

D.M. Konovalov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pathological Anatomical Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dmk_nadaf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

V.Yu. Roshchin: Pathologist of the Pathological Anatomical Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vit1982@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>

I.N. Skapenkov: Head of the Department of Oncology and Surgical Methods of Treatment of the Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: skapenkoff@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-0606-8954>

A.V. Filin: Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Head of the Liver Transplantation Department at Russian Scientific Centre of Surgery named after Academician B.V. Petrovskiy, Ministry of Health of Russia, e-mail: docfilin@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4205-5627>, SPIN-code: 6926-5039, ResearcherID: 461517

N.V. Zhukov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Interdisciplinary Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, ResearcherID: I-3833-2018, SPIN-code: 8151-9305

N.S. Grachev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, General Director at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nikolay.grachev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

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

Authors' contributions

S.B. Babakhanova: study design development, data collection, analysis of obtained data and scientific material, literature review, manuscript drafting, preparation of the reference list, and abstract writing

D.G. Akhaladze, A.V. Filin, N.S. Grachev: development of the article concept, discussion of surgical aspects during manuscript preparation, and scientific editing of the text

R.A. Moiseenko, L.L. Rabaeva: development of the article concept, data collection, and scientific editing of the manuscript

P.A. Levin: statistical analysis of the obtained data and preparation of illustrative material

I.N. Skapenkov, A.V. Metelin, A.P. Shapochnik, A.N. Zaychikov: data collection and scientific editing of the manuscript

D.M. Konovalov, V.Yu. Roshchin: data collection, discussion of histological aspects during manuscript preparation, and scientific editing of the text

N.V. Zhukov: scientific supervision, data analysis, and scientific editing of the manuscript

D.Yu. Kachanov: development of the concept and design of the study, scientific and clinical supervision, data collection, analysis of scientific material, data analysis, literature review, preparation of the reference list, and scientific editing of the manuscript

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

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

Введение

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) относится к редким злокачественным опухолям печени у детей и подростков и уступает по частоте встречаемости только гепатобластоме [1]. У детей в возрасте старше 15 лет ГЦК становится ведущей формой первичных злокачественных опухолей печени и встречается в 87 % случаев [1]. Заболеваемость ГЦК у детей старшего возраста и подростков оценивается как 0,04–0,14 на 100 000 детского населения и повышается по мере

взросления [1, 2]. Прогноз при педиатрической ГЦК остается крайне неблагоприятным. По данным различных источников, 5-летняя выживаемость не превышает 20–30 % для всей группы пациентов [1, 3].

У детей и взрослых пациентов заболевание отличается по этиологическим факторам, в частности его развитие реже сопряжено с предсуществующими заболеваниями печени [1–4]. У взрослых ГЦК в большинстве случаев формируется на фоне хронической патологии печени (вирусные гепатиты В и С, цирроз,

автоиммунные и токсические поражения печени), тогда как у детей примерно 70 % случаев возникают *de novo* на фоне здоровой ткани печени [4].

В настоящее время алгоритм лечения педиатрической ГЦК основывается на протоколе PHITT (Paediatric Hepatic International Tumour Trial), который представляет собой международное многоцентровое исследование, направленное на оптимизацию лечения злокачественных опухолей печени у детей [5]. Протокол основан на 3 ключевых клинических исследованиях: COG (Children's Oncology Group), SIOPEL-1 (International Childhood Liver Tumors Strategy Group) и SIOPEL-3 High Risk, которые продемонстрировали ограниченную эффективность химиотерапии при отсутствии радикальной резекции и подчеркнули важность хирургического лечения [6–8]. Несмотря на различия в подходах, все 3 исследования легли в основу современного алгоритма лечения, учитывая резектабельность опухоли, наличие/отсутствие метастазов и фоновую патологию печени [5].

Данные о пациентах детского возраста с ГЦК и результатах их лечения в Российской Федерации ограничены и представлены или описанием отдельных клинических случаев, или когортными исследованиями, включающими как взрослых пациентов, так и детей с определенными гистологическими вариантами образования [9–12].

В настоящей статье представлены результаты ретроспективного анализа когорты пациентов с ГЦК, наблюдавшихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Цель исследования – оценка клинических характеристик, тактики лечения и исходов у детей и подростков с ГЦК, а также выявление факторов, влияющих на выживаемость.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с гистологически подтвержденным диагнозом ГЦК, получавшие лечение или консультативную помощь в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с января 2012 г. по декабрь 2023 г. (144 мес). Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 39 пациентов, клинические данные были доступны в 38 случаях. Морфологический диагноз ГЦК был подтвержден в условиях патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, являющегося официальным референс-центром по патоморфологии детских опухолей в Российской Федерации. При верификации диагноза ГЦК использовалась консенсусная морфологическая классификация опухолей печени у детей, опубликованная в 2014 г. [13]. В рамках данной классификации выделяли классический, фиброламеллярный варианты ГЦК и гепатоцеллюлярную неоплазию без дополнительного уточнения (БДУ). Последняя рассматривается как промежуточный морфологический вариант между гепатобластомой и классической ГЦК.

Выполнен анализ сведений о возрастно-половых характеристиках, наличии предрасполагающих заболеваний, клинических проявлениях, лабораторных показателях, морфологическом варианте опухоли, распространенности процесса и проведенном лечении. Распространенность опухоли печени до начала лечения оценивалась по системе PRETEXT (Pre-Treatment Extent of Disease) [14]. У пациентов, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, оценка PRETEXT проводилась на этапе установки диагноза, в ряде случаев оценка распространенности была выполнена ретроспективно на основании пересмотра исходных данных визуализации. При расчете объема образования учитывался размер наиболее крупного опухолевого узла. Наличие отдаленных метастазов определяли по результатам лучевых методов диагностики.

Стандарты лечения детей с ГЦК в Российской Федерации в указанный период времени отсутствовали. Выбор схемы лечения и режимов химиотерапии зависел от доступных на тот момент международных данных и практики, принятой в конкретном медицинском центре. В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева использовались рекомендации группы SIOPEL, преимущественно основанные на протоколе SIOPEL-1 (схема PLADO: цисплатин + доксорубицин) [6], с 2018 г. пациенты получали лечение в рамках рекомендаций протокола PHITT [5]. У ряда пациентов, включенных в анализ, применялась схема superPLADO (комбинация цисплатина и карбоплатина + доксорубицин) в рамках рекомендаций протокола SIOPEL-3 High Risk [8]. Также у части пациентов в первой линии терапии применялся сорафениб, основываясь на результатах исследований, проведенных немецкой группой [3].

Статистический анализ выполняли с использованием методов описательной статистики. Общую (ОВ) и бессобытийную (БСВ) выживаемость оценивали методом Каплана–Майера. В качестве события при оценке БСВ учитывали прогрессирование и рецидив заболевания, развитие второй опухоли или смерть от любой причины. Пациенты цензурировались на дату последнего наблюдения. При сравнении показателей выживаемости в различных группах использовался тест log-rank. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ проведен по состоянию на 01.12.2024.

Результаты

За период 2012–2023 гг. выявлены 39 пациентов с гистологически верифицированной ГЦК в возрасте от 4 до 16 лет. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 133,5 месяца (11,1 года; разброс – 49,7–199,4 месяца). Распределение по полу было практически равным: 21 (54%) мальчик и 18 (46%) девочек. Соотношение мальчики:девочки составило 1,1:1. Клинические данные были доступны в 38 случаях.

У 9 (23,1 %) пациентов ГЦК развилась на фоне предрасполагающих состояний. У 2/3 пациентов ($n = 6$) имела место хроническая вирусная инфекция (гепатит В). По одному клиническому случаю было представлено такими редкими состояниями, как первичный иммунодефицит – дефицит аденоzindezaminазы, наследственная тирозинемия, хроническая сердечная недостаточность с развитием кардиального цирроза печени. У 30 (76,9 %) пациентов предсуществующих заболеваний не отмечалось, что свидетельствовало о развитии опухоли *de novo*.

У 16 (42,1 %) детей первые проявления ГЦК характеризовались болями в животе. У 6 (15,8 %) пациентов заболеванию сопутствовала лихорадка. В 5 (13,2 %) случаях опухоль была выявлена при плановом обследовании по поводу другого сопутствующего заболевания. Примечательно, что у 11 (28,9 %) пациентов ГЦК была обнаружена при проведении профилактических осмотров как случайная находка.

Медиана от появления первых симптомов или выявления объемного образования до установления окончательного диагноза у 38 пациентов составила 3 мес (разброс – 0,4–43,2 мес).

Показатели онкомаркера α -фетопротеина (АФП) варьировали, медиана на момент диагностики во всей группе ($n = 38$) составила 186 МЕ/мл (разброс – 1,15–2 000 000 МЕ/мл). У 17 пациентов уровень АФП оставался в пределах нормы. Объем опухоли по данным визуализации был рассчитан у 24 пациентов, медиана составила 362 см³ (разброс – 11–1537 см³).

Оценка распространенности процесса по системе PRETEXT выполнена у 32 (82 %) из 39 пациентов. В 7 (18 %) случаях стадирование не проводилось ввиду отсутствия инициальных данных визуализации. Среди пациентов с проведенным стадированием по системе PRETEXT ($n = 32$) распределение по стадиям было следующим: стадия I – 2 (6,2%) пациента, стадия II – 11 (34,4 %), стадия III – 8 (25 %), стадия IV – 11 (34,4 %).

При постановке диагноза отдаленные метастазы были выявлены у 7 (17,9 %) из 39 пациентов. Наиболее частой локализацией метастатических очагов были легкие и лимфатические узлы брюшной полости, реже встречались метастазы в кости (позвонки), брюшину, сальник, а также поражение поджелудочной железы.

Морфологическая верификация диагноза проведена во всех случаях ($n = 39$). Пациенты распределялись по гистологическому варианту опухоли следующим образом: в 24 (61,5 %) случаях диагностирована классическая ГЦК (в том числе случаи, отнесенные к ГЦК БДУ), в 14 (35,9 %) – фиброламеллярная ГЦК, и в 1 (2,6 %) – гепатоцеллюлярная неоплазия БДУ.

Отдельного внимания заслуживает подгруппа пациентов с фиброламеллярной ГЦК. Медиана возраста в этой группе составила 152,3 месяца (12,7 года; разброс – 77,5–199,4 месяца), что несколько выше, чем во всей группе в целом. Соотношение по полу среди больных с фиброламеллярной ГЦК было сопо-

ставимо с распределением в общей группе и составило 8 мальчиков и 6 девочек (мальчики:девочки – 1,3:1). Следует отметить, что у 11 (78,6 %) из 14 пациентов с фиброламеллярной ГЦК уровень АФП оставался в пределах нормы (≤ 15 МЕ/мл). Повышение уровня АФП было зафиксировано лишь у 3 (21,4 %) пациентов, в то время как в группе с классической ГЦК повышение уровня АФП отмечено в 73,9 % ($n = 17$) случаев, а у 6 (26,1 %) детей значения АФП оставались в пределах нормы.

Медианный объем опухоли у пациентов с фиброламеллярной ГЦК был 455 см³ (разброс – 16–1313 см³), что превышает таковой при классической форме – 297,5 см³ (разброс – 11–1536 см³). Отдаленные метастазы имелись у 3 (21,4 %) из 14 пациентов с фиброламеллярной ГЦК, несколько превышая частоту отдаленного метастазирования у пациентов с классической формой заболевания ($n = 4/24$; 16,7 %).

Характеристика пациентов с ГЦК, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Выбор первоначальной тактики лечения зависел от операбельности опухоли и общего состояния пациента. Для целей настоящего анализа все больные с наличием информации о терапии ($n = 38$) были разделены на 3 группы в зависимости от начального этапа терапии (рис. 1).

Как видно из рис. 1, специфическое лечение не проводилось 3 (7,9 %) пациентам. Первичная резекция после проведенной биопсии ($n = 12$) или без биопсии ($n = 7$) выполнялась 19 (50 %) пациентам (табл. 2). В данной группе адьювантная терапия проведена в 13 случаях, наиболее частыми режимами адьювантной терапии были PLADO ($n = 4$) и комбинация PLADO и сорафениба ($n = 6$). У 6 пациентов адьювантная терапия по решению лечащих врачей не проводилась с учетом верифицированной фиброламеллярной ГЦК после радикальной резекции R0, наличия сопутствующей патологии, а также летального исхода в ранние сроки после операции.

Первичная биопсия с последующим проведением неoadьювантной химиотерапии выполнена 16 (42,1 %) пациентам (табл. 3). Наиболее частые режимы неoadьювантной терапии включали классическую схему PLADO ($n = 5$), у 3 детей этот режим сочетался с сорафенибом, в 1 случае – одновременно с сорафенибом, а в последующем с ленватинибом, еще в 1 случае – с предшествующей монотерапией цисплатином. Режим SuperPLADO использовался у 3 пациентов, причем у 2 из них он комбинировался с сорафенибом. Кроме того, использовались следующие схемы: A1 – у 2 пациентов, модифицированный протокол SIOPEL-4 с карбоплатином и доксорубицином – у 1 пациента. Таким образом, 14 (87,5 %) из 16 пациентов в качестве основы неoadьювантного лечения получали режимы, включающие производные платины и антрациклины. Ответ на неoadьювантную химиотерапию оценивался по динамике сокращения объема опухоли и уровню АФП.

Таблица 1. Характеристика пациентов с ГЦК, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) included in the study

Параметр Parametr	Значение Value
Всего пациентов <i>Total number of patients</i>	39
Медиана возраста (разброс), месяцы <i>Median age (range), months</i>	133,5 (49,7–199,4)
Пол (мужской/женский), <i>n</i> (%) <i>Sex (male/female), n (%)</i>	21 (54)/18 (46)
Предрасполагающие состояния, <i>n</i> (%) <i>Predisposing conditions, n (%)</i>	9 (23,1)
вирусный гепатит В <i>viral hepatitis B</i>	6 (66,7; от предрасполагающих/ <i>of predisposing cases</i>)
редкие состояния <i>rare conditions</i>	3 (33,3; от предрасполагающих/ <i>of predisposing cases</i>)
<i>De novo, n (%)</i>	30 (76,9)
Первые симптомы, <i>n</i> (%) <i>Initial symptoms, n (%)</i>	
боль в животе <i>abdominal pain</i>	16 (42,1)
лихорадка <i>fever</i>	6 (15,8)
выявление при плановом обследовании <i>detected during routine examination</i>	5 (13,2)
случайная находка <i>incidental finding</i>	11 (28,9)
Медиана времени от симптомов до диагноза (разброс), мес <i>Median time from symptoms to diagnosis (range), months</i>	3 (0,4–43,2)
Медиана АФП (разброс), МЕ/мл <i>Median AFP (range), IU/mL</i>	186 (1,15–2 000 000)
Нормальный уровень АФП, <i>n</i> (%) <i>Normal AFP level, n (%)</i>	17/38 (44,7)
Медиана объема опухоли (разброс), см ³ <i>Median tumor volume (range), cm³</i>	362 (11–1537)
PRETEXT I/II/III/IV, <i>n</i>	2/11/8/11
Отдаленные метастазы, <i>n</i> (%) <i>Distant metastases, n (%)</i>	7 (17,95)
Локализация метастазов, <i>n</i> : <i>Sites of distant metastases, n:</i>	
позвоночник (L4) <i>spine (L4)</i>	1
легкие, забрюшинные, надключичные лимфоузлы <i>lungs, retroperitoneal, supraclavicular lymph nodes</i>	1
сальник, канцероматоз <i>omentum, carcinomatosis</i>	1
лимфоузлы брюшной полости и забрюшинного пространства, легкие <i>abdominal and retroperitoneal lymph nodes, lungs</i>	1
сальник, поджелудочная железа <i>omentum, pancreas</i>	1
малый таз <i>pelvis</i>	1
сальник, внутрибрюшные лимфоузлы, легкие <i>omentum, intra-abdominal lymph nodes, lungs</i>	1
Гистологический вариант, <i>n</i> (%) <i>Histological subtype, n (%)</i>	
классическая ГЦК <i>classic HCC</i>	24 (61,5)
фиброламеллярная ГЦК <i>fibrolamellar HCC</i>	14 (35,9)
неоплазия БДУ <i>neoplasm, NOS</i>	1 (2,6)

Note. AFP – alfa-fetoprotein; NOS – not otherwise specified.

У 5 пациентов с отдаленными метастазами выполнение отсроченного хирургического вмешательства оказалось невозможным. Несмотря на проведение неоадьювантной химиотерапии, 2 из них продемонстрировали лишь частичное сокращение опухоли и снижение уровня АФП, однако оба случая завершились летальным исходом вследствие тяжелых осложнений: у одного пациента развился спонтанный разрыв опухоли с тромбозом правой ветви воротной вены, у второго – печеночная недостаточность. Таким образом, ни одному из 5 пациентов проведение резекции не представлялось возможным, а наличие метастатического процесса определяло крайне неблагоприятный прогноз, несмотря на попытки системной терапии (см. табл. 3).

Хирургическое вмешательство, направленное на удаление первичной опухоли, было выполнено у 26 (68,4 %) пациентов: в 17 случаях проведена резекция печени, в 9 – ортоптическая трансплантация. Среди пациентов, получивших неоадьювантную терапию (*n* = 16), 7 (43,7 %) были прооперированы после стабилизации или уменьшения размеров опухоли (3 – резекция, 4 – трансплантация), в то время как у 9 пациентов опухоль оставалась нерезектабельной, несмотря на проведенное лечение, все пациенты, не подвергшиеся хирургическому лечению, умерли. Пациенты, которые не получали специфическую терапию (*n* = 3), также умерли от прогрессирования заболевания.

Полученные данные демонстрируют, что хирургическое лечение остается ключевым компонентом терапии педиатрической ГЦК. При этом неоадьювантная терапия может быть эффективной для перевода нерезектабельных опухолей в резектабельные у части пациентов или контроля опухолевого процесса до момента трансплантации печени.

При анализе объема хирургического лечения, направленного на удаление первичной опухоли, было показано, что наилучший вариант – радикальная операция с достижением чистых краев (R0) путем резекции или тотальной гепатэктомии с последующей трансплантацией – была выполнена у 25 (96,2 %) из 26 пациентов; в 1 (3,8 %) случае выполнена нерадикальная операция с макроскопически остаточной опухолью (R2-резекция).

Биопсия без последующего удаления опухоли проведена в 13 (34,2 %) случаях. Следует отметить, что длительная выживаемость была отмечена только у пациентов, которым было проведено радикальное хирургическое лечение.

Медиана времени наблюдения за всей когортой составила 6,1 года (73,2 мес; разброс – 0,02–9,90 года). Медиана времени наблюдения за живущими – 5,5 лет (66 мес; разброс – 0,9–9,9 года).

В анализируемой когорте из 38 пациентов с ГЦК ОВ и БСВ оставались низкими и отражали агрессивное течение заболевания. Трехлетняя ОВ составила 41 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 27–60),

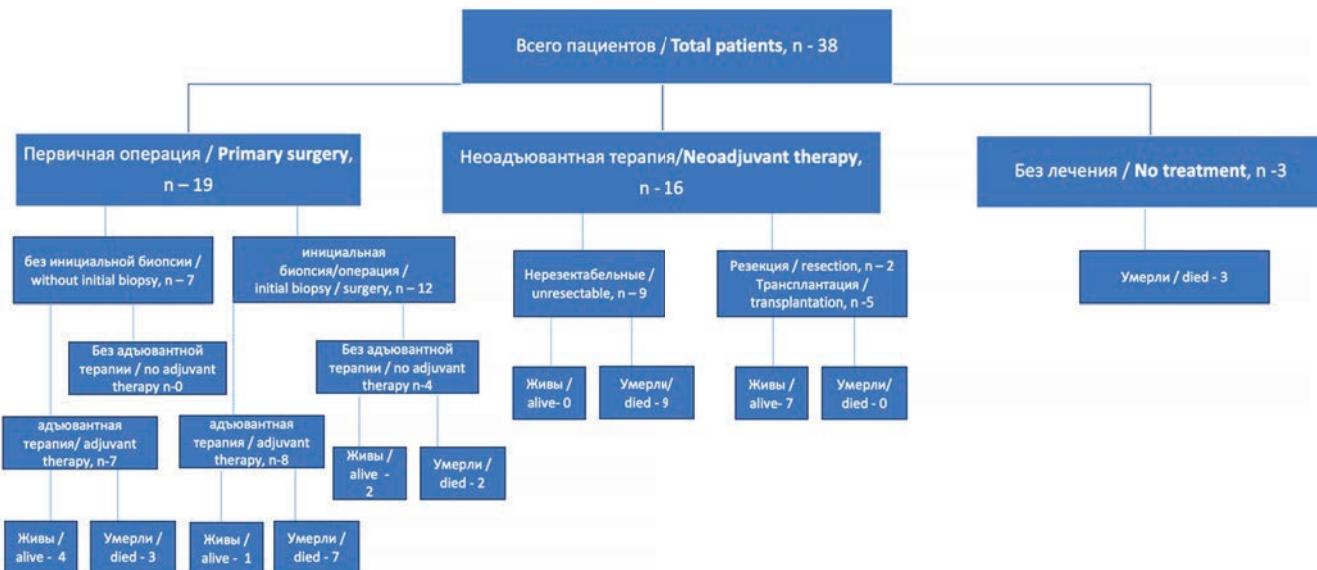


Рис. 1. Распределение пациентов с ГЦК в зависимости от объема инициального лечения

Fig. 1. Distribution of patients with HCC according to the extent of initial treatment

а 5-летняя ОВ – 37 % (95 % ДИ 24–57). Медиана времени до события была равна 2,1 года (95 % ДИ 1,2 – невозможно оценить) (рис. 2).

Трех- и 5-летняя БСВ составила 26 % (95 % ДИ 15–45), а медиана времени до события – 0,9 года (95 % ДИ 0,6–2,7).

Для оценки прогностической значимости отдаленных метастазов на момент постановки диагноза был проведен сравнительный анализ выживаемости в зависимости от их наличия. Согласно полученным результатам выживаемость была статистически значимо ассоциирована с фактом наличия метастазов ($p < 0,001$). У пациентов без метастазов 3- и 5-летняя ОВ составила 50 % (95 % ДИ 35–72) и 45 % (95 % ДИ 30–68) соответственно. В группе с метастазами 3- и 5-летняя ОВ была равна 0 %, что свидетельствует об абсолютно неблагоприятном прогнозе (рис. 3).

Медиана времени до события у пациентов без метастазов составила 4,7 года, в то время как при наличии метастазов – всего 0,82 года.

Сходные результаты были получены и при анализе БСВ: в группе без метастазов 3- и 5-летние показатели составили 32 % (95 % ДИ 19–53), тогда как в группе с метастазами – 0 % ($p = 0,044$).

В подгруппе пациентов с установленной стадией по системе PRETEXT ($n = 32$) была проведена сравнительная оценка выживаемости в зависимости от распространенности опухоли на момент постановки диагноза. Согласно результатам анализа 3-летняя ОВ составила 50 % для стадии I, 55 % для II, 38 % для III и 38 % для IV. Пятилетняя ОВ была равна 50 %, 41 %, 38 % и 38 % соответственно ($p = 0,6$). Медианы времени до события составляли 4,2 года, 4,7 года, 1,2 года и 2,7 года соответственно. При объединении стадий I–III и сравнении их с IV стадией 3- и 5-летняя ОВ составила 48% и 41% против 38% и 38% соответственно, различия также оказались недостоверными ($p > 0,9$). Таким образом, в представленной когорте статистически значимых различий в выживаемости выявлено не было (рис. 4).

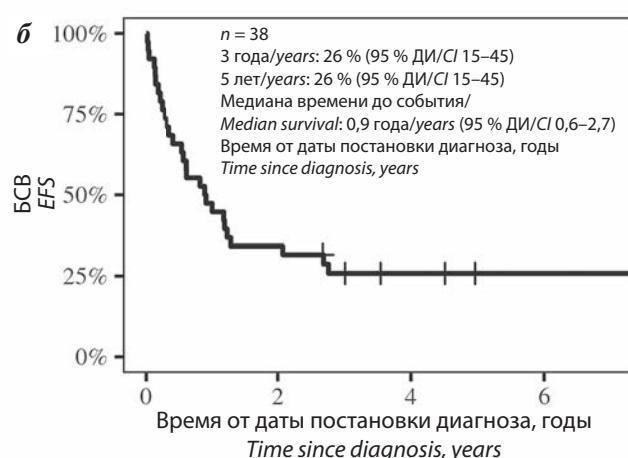
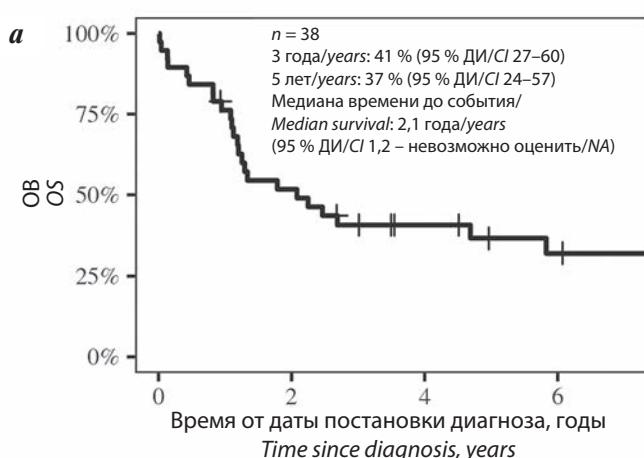


Рис. 2. Показатели ОВ (а) и БСВ (б) пациентов исследуемой группы ($n = 38$)

Fig. 2. Overall survival (OS; a) and event-free survival (EFS; б) of patients in the study group ($n = 38$). CI – confidence interval

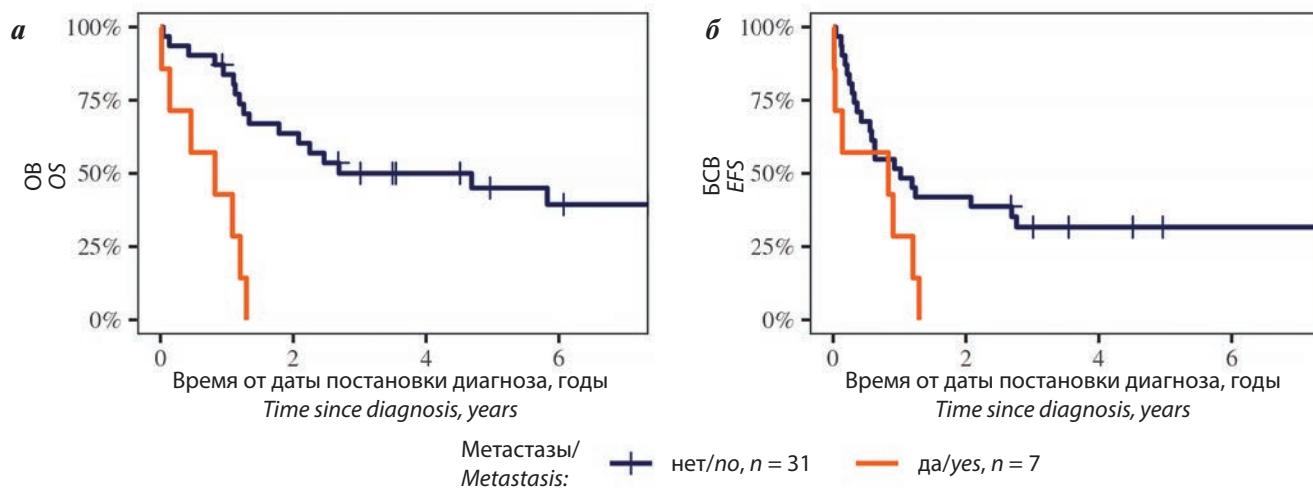


Рис. 3. ОВ (а) и БСВ (б) у пациентов с ГЦК в зависимости от наличия отдаленных метастазов на момент постановки диагноза
Fig. 3. OS (a) and EFS (b) in patients with HCC depending on the presence of distant metastases at diagnosis

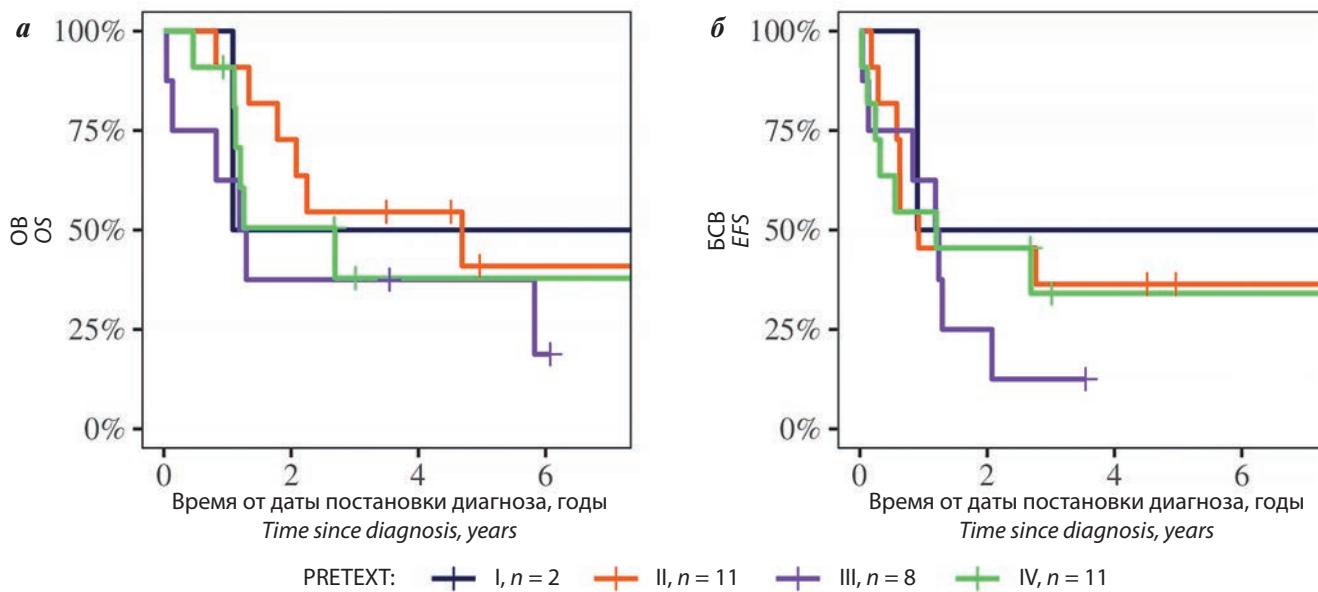


Рис. 4. ОВ (а) и БСВ (б) у пациентов с ГЦК в зависимости от стадии PRETEXT на момент постановки диагноза
Fig. 4. OS (a) and EFS (b) in patients with HCC according to PRETEXT stage at diagnosis

Анализ БСВ также не выявил статистически значимых различий в зависимости от стадии PRETEXT ($p = 0,8$). Так, 3-летняя БСВ составляла 50 % при PRETEXT I, 36 % при PRETEXT II, 13 % при PRETEXT III и 34 % при PRETEXT IV. Медианы времени до события составили 4,2 года, 0,9 года, 1,2 года и 1,2 года соответственно.

Дополнительно был проведен сравнительный анализ выживаемости между сгруппированными стадиями PRETEXT I–III и IV. Согласно полученным данным ОВ через 3 года составила 48 % (95 % ДИ 30–75) в группе I–III и 38 % (95 % ДИ 16–87) при стадии IV. Пятилетняя выживаемость сохранялась на уровне 41 % (95 % ДИ 24–70) и 38 % (95 % ДИ 16–87) соответственно. Медиана времени до события составила 2,2 года в при стадиях I–III и 2,7 года при IV стадии (рис. 5).

Трех- и 5-летняя БСВ составила 29 % (95 % ДИ 15–56) при стадиях I–III и 34 % (95 % ДИ 14–81)

при IV стадии. Медианное время до события было одинаковым – 1,2 года. Статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p > 0,9$).

После исключения из анализа 5 пациентов ($n = 27$) с отдаленными метастазами стадия PRETEXT не имела статистически значимого влияния на показатели выживаемости. Трехлетняя ОВ составила 100 % для стадии I, 55 % для стадии II, 50 % для стадии III и 47 % для стадии IV. Пятилетняя выживаемость сохранялась на уровне 100 %, 41 %, 50 % и 47 % соответственно ($p = 0,7$). Медиана времени до события варьировалась от 4,7 года при PRETEXT II до 2,7 года при PRETEXT IV (рис. 6).

Анализ БСВ также не выявил достоверных различий между стадиями ($p = 0,6$). Трех- и 5-летняя БСВ составила 100 % для стадии I, 36 % для стадии II, 17 % для стадии III и 42 % для стадии IV. Медианное время до события при II–IV стадиях варьировало от 0,9 до 2,7 года.

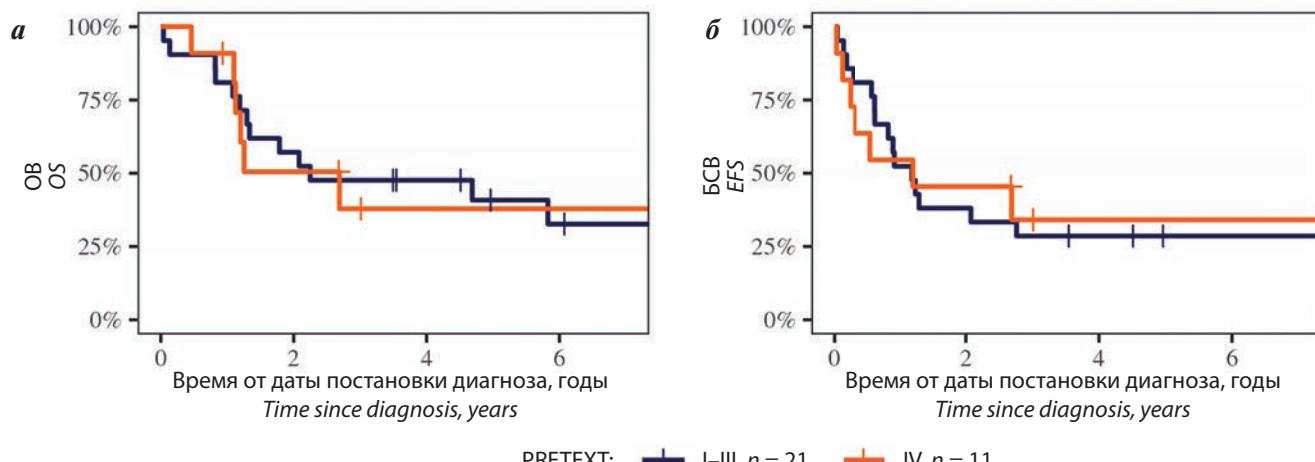


Рис. 5. ОВ (а) и БСВ (б) у пациентов с ГЦК в зависимости от от группированных стадий PRETEXT (I-III против IV)

Fig. 5. OS (a) and EFS (b) in patients with HCC according to grouped PRETEXT stages (I-III vs IV)

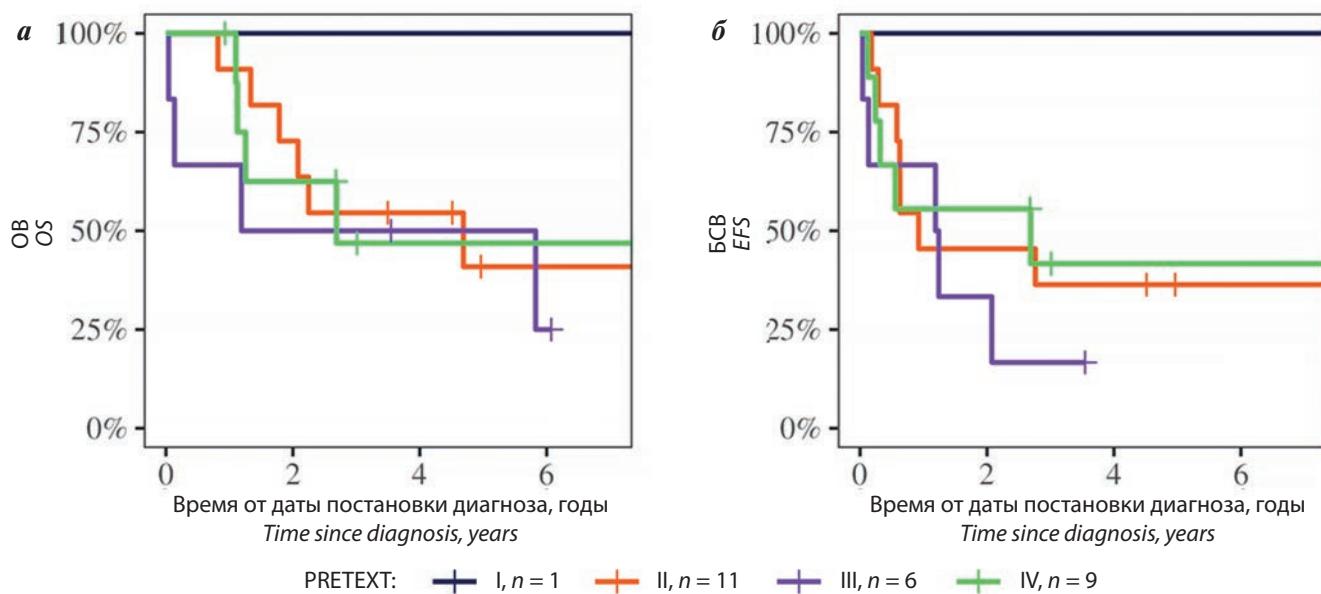


Рис. 6. ОВ (а) и БСВ (б) у пациентов с ГЦК без отдаленных метастазов в зависимости от стадии PRETEXT

Fig. 6. OS (a) and EFS (b) in patients with HCC without distant metastases according to PRETEXT stage

При дополнительной группировке стадий I–III и сравнении их с IV стадией в группе без отдаленных метастазов ($n = 27$) различия показателей ОВ и БСВ также не были статистически значимыми. Трехлетняя ОВ составила 56 % в при стадиях I–III и 47 % при стадии IV, 5-летняя – 48 % и 47 % соответственно ($p = 0,9$). Медиана времени до события составила 4,7 года для стадий I–III и 2,7 года для стадии IV (рис. 7). Анализ БСВ также не выявил достоверных различий ($p = 0,8$): 3- и 5-летняя БСВ составила 33 % (95 % ДИ 17–64) и 42 % (95 % ДИ 18–94) соответственно, медиана времени до события – 1,2 года против 2,7 года.

Анализ в зависимости от гистологического варианта ГЦК показал, что у пациентов с фиброламеллярным вариантом наблюдались более высокие показатели выживаемости по сравнению с пациентами с классическим, однако статистически значимые различия не выявлены.

Так, 3- и 5-летняя ОВ у пациентов с классическим вариантом составила 32 % (95 % ДИ 17–59), медиана – 1,3 года (95 % ДИ 1,2–невозможно оценить). У пациентов с фиброламеллярной формой эти показатели были выше: 3-летняя ОВ – 50 % (95 % ДИ 30–84), 5-летняя – 42 % (95 % ДИ 22–79), медиана – 3,5 года (рис. 8). Однако статистически значимых различий между группами по общему показателю выживаемости не наблюдалось ($p = 0,6$).

При анализе БСВ в группе с классическим вариантом 3- и 5-летняя БСВ составила 16 % (95 % ДИ 6,2–43), медиана времени до события – 0,9 года (95 % ДИ 0,36–1,3). В группе с фиброламеллярным вариантом 3- и 5-летняя БСВ составила 36 % (95 % ДИ 18–72), медиана времени до события – 1,5 года. Различия БСВ между группами не были статистически значимыми ($p = 0,2$).

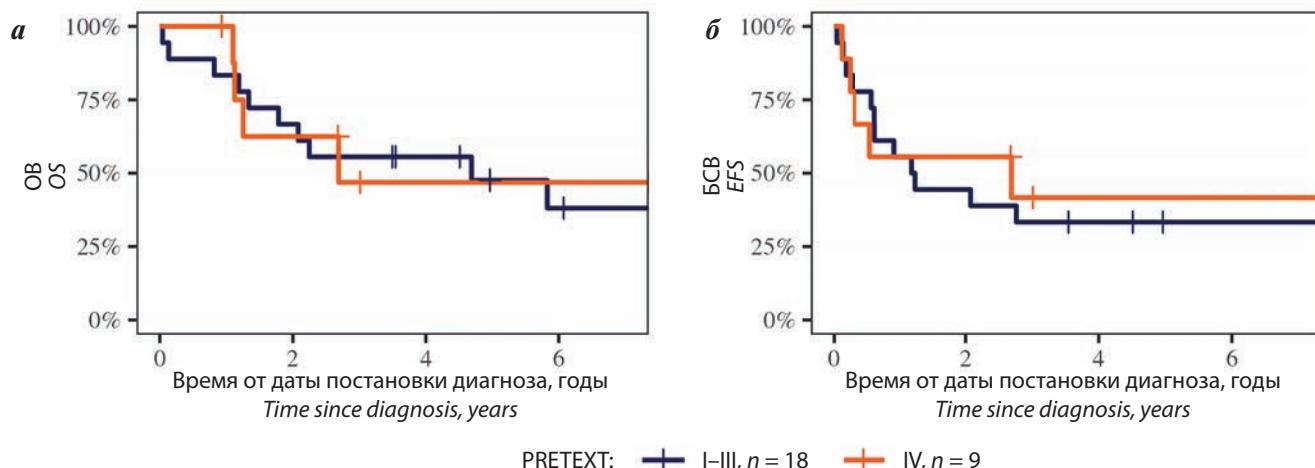


Рис. 7. ОВ (а) и БСВ (б) у пациентов с ГЦК без отдаленных метастазов в зависимости от сгруппированных стадий PRETEXT (I–III против IV)
Fig. 7. OS (a) and EFS (b) in patients with HCC without distant metastases according to grouped PRETEXT stages (I–III vs IV)

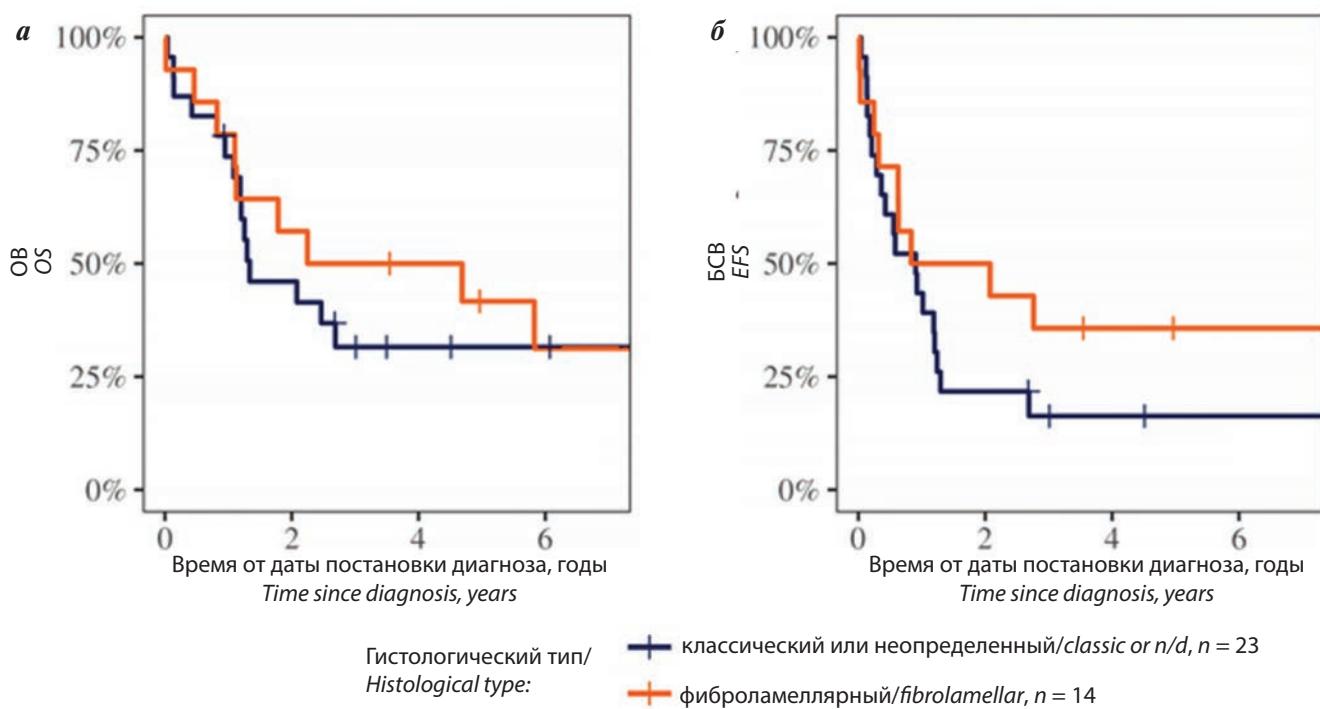


Рис. 8. ОВ (а) и БСВ (б) у пациентов с ГЦК в зависимости от гистологического варианта (классический или фиброламеллярный)
Fig. 8. OS (a) and EFS (b) in patients with HCC according to histological variant (classical vs fibrolamellar)

На основании анализа выживаемости в зависимости от инициальной тактики лечения ($n = 35$) не выявлено статистически значимых различий между группами пациентов, которым была выполнена первичная резекция опухоли, и теми, кому проводилась биопсия с последующей неоадьювантной терапией.

Так, ОВ через 3 года составила 47 % (95 % ДИ 29–76) в группе первичной резекции и 41 % (95 % ДИ 22–75) в группе с инициальной биопсией и последующей химиотерапией. Пятилетние показатели ОВ были идентичны – 41 % в обеих подгруппах. Медиана времени до события была выше при первичной резекции – 2,5 года (1,8 – невозможно оценить), тогда как в группе биопсии с последующей терапией медиана

составила 1,2 года (1,1–невозможно оценить) (рис. 9). Однако различия не были статистически значимы ($p = 0,6$).

БСВ также не показала статистически значимых отличий между выбранными тактиками ведения. Через 3 и 5 лет БСВ в группе первичной резекции составила 21 % (95 % ДИ 8,8–50), а в группе биопсии с неоадьювантной терапией – 38 % (95 % ДИ 20–71). Медиана времени до события в этих группах составила 0,92 года (0,58–невозможно оценить) и 1,1 года (0,32–невозможно оценить) соответственно. Статистически значимой разницы не наблюдалось ($p = 0,5$).

Таким образом, в пределах данной выборки различия в показателях выживаемости в зависимости от инициальной лечебной тактики статистически значимыми не являлись.

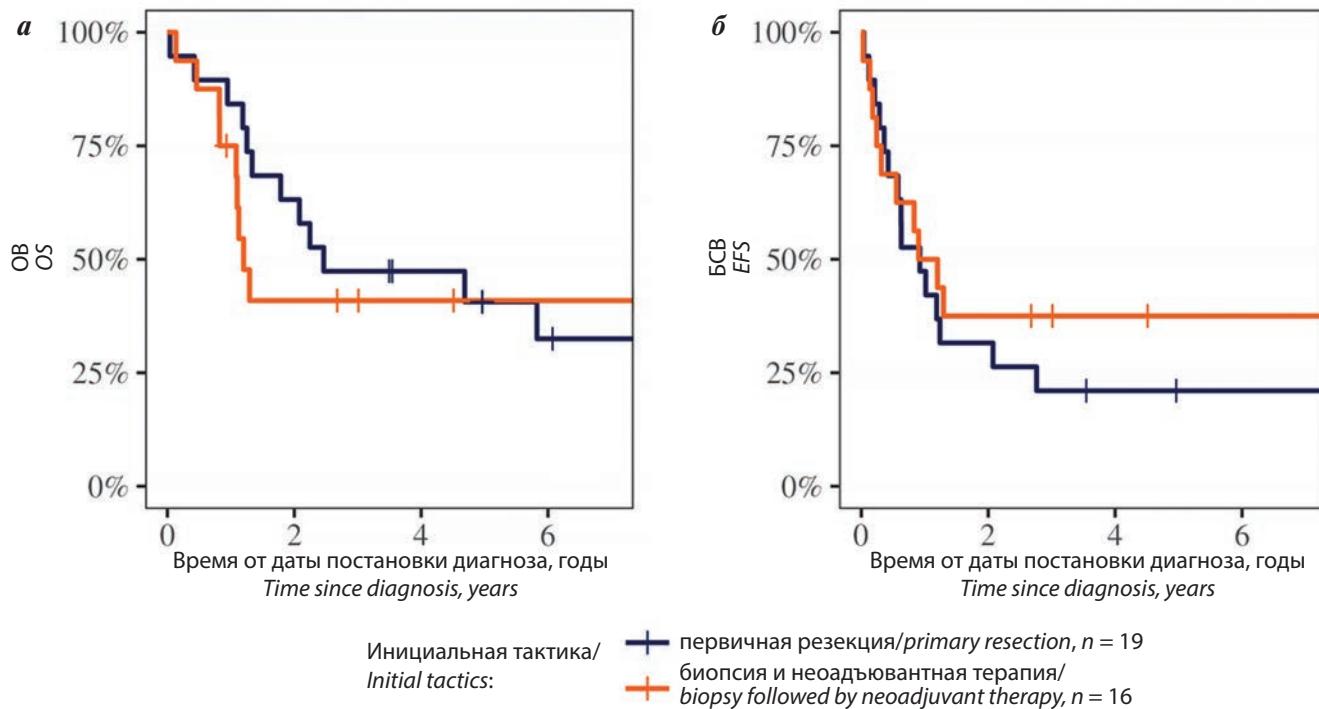


Рис. 9. ОВ (а) и БСВ (б) у пациентов с ГЦК в зависимости от инициальной тактики лечения (первичная резекция или биопсия с последующей неоадьювантной терапией)

Fig. 9. OS (a) and EFS (b) in patients with HCC according to initial treatment strategy (primary resection vs biopsy followed by neoadjuvant therapy)

Сравнительный анализ выживаемости пациентов ($n = 38$) в зависимости от наличия хирургического лечения выявил статистически значимое преимущество у оперированных пациентов ($p < 0,001$).

ОВ через 3 года составила 60 % (95 % ДИ 44–83) у пациентов, перенесших операцию, тогда как среди тех, кому хирургическое вмешательство не проводилось, она составила 0 %. Через 5 лет аналогичные показатели составили 54 % (95 % ДИ 37–79) и 0 % соответственно. Различие между группами было статистически значимым ($p < 0,001$). Медиана времени до наступления события также была существенно выше у оперированных пациентов – 5,8 года против 0,95 года у пациентов без хирургического вмешательства (рис. 10).

БСВ через 3 и 5 лет у пациентов с проведенной операцией составила 38 % (95 % ДИ 23–62), в то время как у пациентов без операции она оставалась на уровне 0 % в оба срока наблюдения. Различия были статистически значимыми ($p = 0,003$). Медиана времени до наступления события составила 1,2 года у оперированных пациентов против 0,28 года у неоперированных.

Полученные результаты подтверждают ключевую роль хирургического этапа в лечении данной категории пациентов. Отсутствие хирургического лечения ассоциировано с абсолютно неблагоприятным прогнозом в отношении как ОВ, так и БСВ.

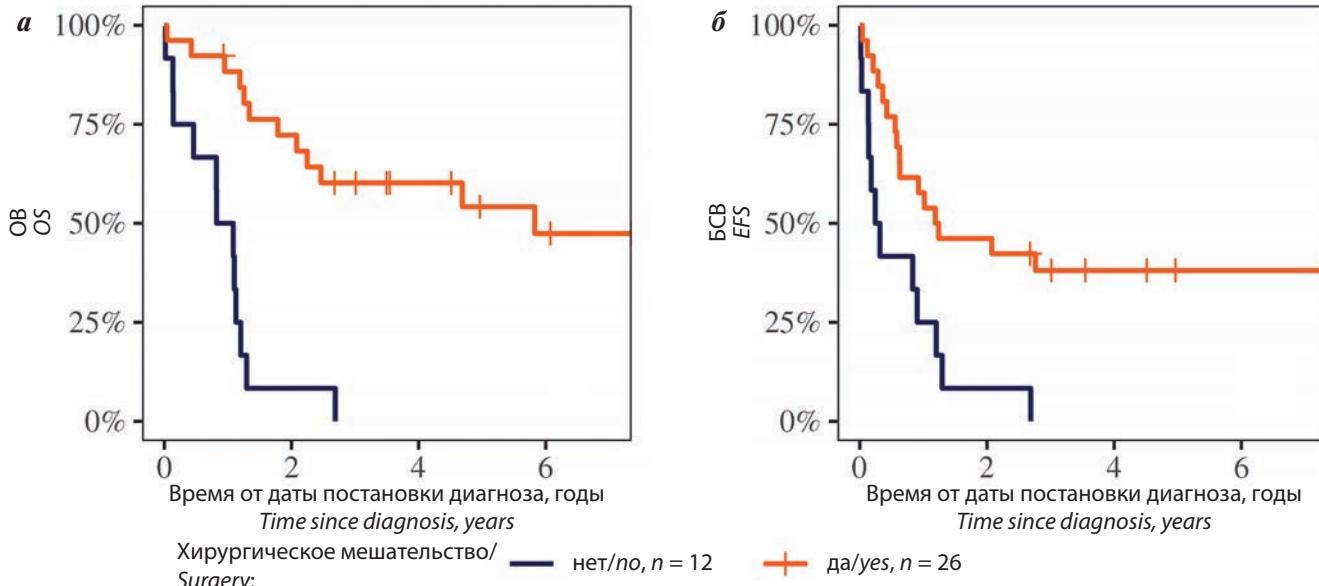


Рис. 10. ОВ (а) и БСВ (б) у пациентов с ГЦК в зависимости от выполнения хирургического вмешательства

Fig. 10. OS (a) and EFS (b) in patients with HCC according to whether surgical treatment was performed

В группе пациентов, перенесших хирургическое лечение ($n = 26$), проведена сравнительная оценка ОВ и БСВ в зависимости от объема оперативного вмешательства: резекция ($n = 17$) или ортотопическая трансплантация ($n = 9$) печени (рис. 11). Из анализа были исключены 12 пациентов, которые не подвергались хирургическому лечению.

К третьему году наблюдения ОВ после резекции составила 50 % (95 % ДИ 31–82), а после трансплантации – 78 % (95 % ДИ 55–100). Пятилетние показатели ОВ составили 43 % (95 % ДИ 24–77) и 78 % (95 % ДИ 55–100) соответственно. Различия между группами статистически незначимы ($p = 0,14$). При этом следует отметить, что пациенты, подвергшиеся трансплантации печени, преимущественно имели стадию по PRETEXT III–IV.

Аналогичная тенденция выявлена при анализе БСВ. Трех- и 5-летние показатели после резекции составили 29 % (95 % ДИ 14–61), а после трансплантации – 56 % (95 % ДИ 31–100). Тем не менее различия между подгруппами по данному показателю также не были статистически значимыми ($p = 0,3$).

Таким образом, несмотря на более высокие показатели как ОВ, так и БСВ у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени, по сравнению с резекцией, статистически значимых различий между сравниваемыми подгруппами не получено.

Обсуждение

ГЦК является редкой опухолью печени у детей и подростков. До настоящего времени в Российской Федерации не проводился анализ результатов лечения педиатрической ГЦК на больших когортах пациентов. Настоящее исследование было направлено на восполнение данного пробела и проведение ретроспективного анализа клинических характеристик и резуль-

татов лечения на значительной выборке пациентов, получавших терапию или консультативную помощь в специализированном медицинском центре.

Объем анализируемой выборки ($n = 39$) отражает редкость ГЦК в педиатрической популяции. Немецкий регистр опухолей печени за период 2011–2022 гг. зарегистрировал 43 случая заболевания [15]. Данный факт подчеркивает важность мультицентровой кооперации как для проведения объединенных ретроспективных исследований, так и для планирования проспективных интервенционных исследований, направленных на оптимизацию терапии [16]. Несмотря на достаточно большую для столь редкого вида опухоли выборку, недостатками настоящего исследования являются его ретроспективный характер и сбор информации за длительный период времени.

В педиатрической практике ГЦК возникает преимущественно у детей старшего возраста и молодых взрослых *de novo* – без связи с предшествующим заболеванием печени [1, 3, 6]. Тем не менее около 30 % педиатрических случаев связаны с предрасполагающими состояниями, такими как вирусные, наследственные или метаболические заболевания, способствующие развитию цирроза печени [17]. Результаты нашего исследования подтверждают, что ГЦК у детей и подростков представляет собой заболевание, отличающееся от такового у взрослых пациентов, в частности за счет преимущественного развития *de novo*. В описанной нами когорте лишь у 23,1 % пациентов были выявлены предрасполагающие состояния, причем наиболее часто встречался хронический гепатит В, что соответствует данным мировой литературы об относительно низкой частоте фоновой патологии у педиатрических пациентов. Тем не менее ассоциация развития ГЦК с рядом заболеваний и состояний, по мнению международных экспертов, является основанием к скринингу в группах риска [1].

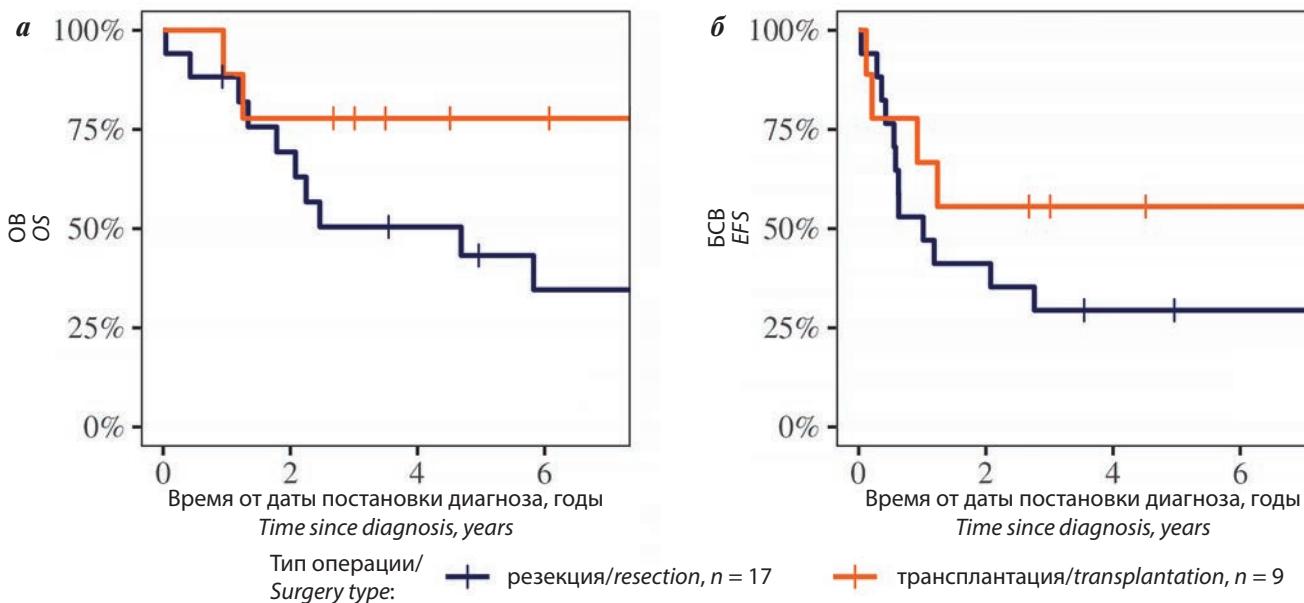


Рис. 11. ОВ (а) и БСВ (б) у пациентов с ГЦК в зависимости от объема хирургического вмешательства (резекция печени или ортотопическая трансплантация печени)

Fig. 11. OS (a) and EFS (b) in patients with HCC according to the extent of surgical intervention (liver resection vs orthotopic liver transplantation)

Клиническая манифестация ГЦК в большинстве случаев в нашем исследовании была неспецифичной и проявлялась болями в животе, эпизодами лихорадки или часто бессимптомным течением. Почти у трети пациентов (28,9 %) диагноз был установлен случайно, что отражает сложности ранней диагностики и подчеркивает необходимость активного наблюдения в группах повышенного риска [4]. Необходимо отметить, что уровень АФП не являлся универсальным маркером ГЦК: у значительной доли пациентов, особенно с фиброламеллярным вариантом, его значения оставались в пределах нормы. Таким образом, нормальные значения АФП не исключают ГЦК, и в случае подозрения на наличие данного вида злокачественного новообразования на основании клинических (например, возраста) и рентгенологических данных у пациента с объемным образованием печени требуется междисциплинарное обсуждение тактики ведения.

Фиброламеллярный вариант ГЦК был выявлен у трети пациентов и характеризовался более старшим возрастом на момент постановки диагноза и низким уровнем АФП, что согласуется с данными других исследовательских групп [15]. Существенный удельный вес фиброламеллярной ГЦК отличает педиатрическую когорту пациентов с ГЦК от взрослой популяции больных. Полученные нами данные в целом согласуются с международными и свидетельствуют о сопоставимых показателях выживаемости у пациентов с классической и фиброламеллярной ГЦК [18].

Распределение пациентов по стадиям PRETEXT и наличию отдаленных метастазов на момент постановки диагноза продемонстрировало превалирование пациентов с распространенными стадиями: почти 60 % пациентов имели стадии PRETEXT III–IV, а у 18 % были выявлены отдаленные метастазы, преимущественно в легких. Несмотря на визуально различающиеся кривые выживаемости, статистически значимых различий в показателях у пациентов в зависимости от стадии по PRETEXT выявлено не было.

В исследуемой нами когорте пациентов с ГЦК 5-летняя ОВ составила 37 %, а БСВ – 26 %, что сопоставимо с ранее опубликованными международными данными литературы и демонстрирует неблагоприятный прогноз при педиатрической ГЦК [6, 8]. В частности, в исследованиях SIOPEL-1 и SIOPEL-3 показатели ОВ и БСВ составили 28 % и 17 % и 22 % и ≤ 22 % соответственно [6, 8].

Вместе с тем показано, что в последние десятилетия более структурированный подход к ведению пациентов с ГЦК, включая междисциплинарное обсуждение тактики ведения, раннее направление в специализированные центры, имеющие возможность проведения как специфического противоопухолевого лечения, так и хирургического лечения, включая трансплантацию печени, позволил улучшить результаты терапии

[15]. Так, маршрутизация в целях проведения лечения пациентов с ГЦК в центры, специализирующиеся на трансплантации печени, в Аргентине показала значительное улучшение результатов лечения по сравнению с другими центрами (5-летняя ОВ 46,3 % против 17,5 %; $p = 0,01$) [19]. В недавней публикации немецких авторов 5-летняя ОВ составила 55,5 %, превысив полученные нами данные [15].

Тактика ведения пациентов детского возраста с ГЦК определяется целым рядом параметров, включая наличие сопутствующей патологии печени, резектабельность опухоли и наличие отдаленных метастазов [20]. Радикальное хирургическое лечение является важнейшим и единственным доказанным методом куративной терапии.

Современная тактика ведения пациентов с ГЦК включает обсуждение инициальной резекции опухоли, поскольку в целом ряде исследований было продемонстрировано положительное влияние первичной операции на прогноз [7]. В описанной нами когорте возможность проведения хирургического лечения являлась ключевым прогностическим фактором, продемонстрировавшим достоверную связь с исходами. Пациенты, перенесшие резекцию или ортоптическую трансплантацию печени, имели 5-летнюю выживаемость 54 % против 0 % в группе без операции ($p < 0,001$). Важность выполнения радикальных хирургических вмешательств подчеркивается тем фактом, что долгосрочная выживаемость была достигнута только у пациентов, которым была выполнена R0-резекция. Отсутствие хирургического вмешательства было ассоциировано с прогрессированием и летальным исходом, что подчеркивает необходимость максимально ранней оценки резектабельности, а также направления больных с инициально нерезектабельной опухолью в специализированные центры, где возможно проведение трансплантации печени.

Обращает на себя внимание несколько более высокая частота летальных исходов у пациентов, которым выполнялась биопсия с последующей резекцией, по сравнению с пациентами, которым резекция была выполнена сразу (см. рис. 1). Одним из объяснений полученных данных может являться ассоциация биопсии опухоли (в особенности проведенной не в специализированном онкологическом учреждении) с риском кровотечения и потенциальной диссеминации опухолевых клеток после проведенной биопсии [18]. В связи с этим критически важным является обсуждение тактики ведения пациентов детскими онкологами и детскими хирургами, специализирующимися на гепатобилиарной хирургии, до момента проведения каких-либо инвазивных диагностических процедур.

Тактика ведения пациентов с нерезектабельной ГЦК требует междисциплинарного обсуждения с обязательным привлечением специалистов, занимаю-

щихся трансплантацией печени и интервенционной радиологией [5]. Одной из отличительных особенностей педиатрической ГЦК является лучшая чувствительность к классическим цитостатическим препаратам, в частности к цисплатину и доксорубицину [6]. Частота объективных ответов может достигать 40–49 %, обеспечивая в ряде случаев возможность проведения отсроченной резекции или поиска и подготовки донора к проведению трансплантации печени [6, 8].

На сегодняшний день оптимальная схема системной терапии при детской ГЦК продолжает изучаться в рамках проспективного международного исследования PHITT, в котором пациенты с нерезектабельной и метастатической формами ГЦК независимо от гистологического вида опухоли рандомизируются на две ветви: PLADO + сорафениб или GEMOX (гемцитабин и оксалиплатин) + сорафениб [5].

Необходимо отметить, что, по-видимому, в будущем тактика ведения пациентов с нерезектабельной ГЦК будет требовать более дифференцированного подхода. В этом контексте заслуживают внимания результаты лечения ГЦК, опубликованные немецкой группой [15]. В исследовании описаны результаты анализа лечения 43 детей с гистологически верифицированной ГЦК (27 пациентов с классической формой и 16 – с фиброламеллярной). Было показано, что проведение неоадьювантной химиотерапии у пациентов с классической ГЦК позволило достичь частичной ремиссии у 62,5 % детей с нерезектабельной ГЦК. Наиболее часто применяемым режимом являлась комбинация цисплатина и доксорубицина ($n = 21$), в ряде случаев в сочетании с сорафенибом ($n = 16$). В общей сложности 79,1 % пациентов получали химиотерапию, а 67,4 % – мультикиназный ингибитор. Напротив, при фиброламеллярной ГЦК продемонстрирована неэффективность стандартных режимов химиотерапии (частота объективных ответов – 0 %), что указывает на необходимость разработки альтернативных схем системного лечения при данном варианте опухоли [15].

В случае инициации неоадьювантной терапии в зависимости от ее эффективности необходимо повторное обсуждение возможности проведения радикального хирургического вмешательства, в том числе в объеме трансплантации печени. В ряде исследований не показано различий в выживаемости при проведении инициальных и отсроченных хирургических вмешательств [16]. Наши данные также свидетельствуют о том, что выбор инициальной тактики не влиял на показатели ОВ: не было выявлено статистически значимого влияния первичной резекции по сравнению с неоадьювантной химиотерапией. Одним из объяснений этого у анализируемых нами пациентов являлась относительно высокая частота проведения трансплантации печени в виде отсроченной операции.

Вопрос о показаниях к трансплантации печени при нерезектабельной ГЦК у детей остается дискутабельным. Во взрослой практике используются Миланские критерии, которые в большинстве случаев неприменимы в детском возрасте из-за особенностей распространения опухоли и низкой частоты сопутствующей патологии печени [6, 8]. Более того, опубликованы работы, демонстрирующие удовлетворительные отдаленные результаты трансплантации у детей с ГЦК, не соответствующих данным критериям [21, 22].

В нашей когорте части детей ($n = 9$) проведена трансплантация печени, включая пациентов после проведения неоадьювантной химиотерапии. Статистически значимых различий в показателях выживаемости между группами пациентов, подвергнутых резекции или трансплантации печени, не получено, что еще раз подчеркивает важность рассмотрения вопроса о трансплантации печени, у пациентов детского возраста с нерезектабельной ГЦК. Относительно высокие показатели выживаемости пациентов, которым была проведена трансплантация печени в нашем исследовании, могут объяснять тот факт, что стадия по PRETEXT IV не являлась доказанным фактором, ухудшающим прогноз заболевания, как это показано исследованиями других авторов [16]. Необходимо отметить, что в настоящее время в качестве методов контроля над заболеванием, обеспечивающих возможность поиска донора печени, изучаются трансартериальная химиоэмболизация и трансартериальная радиоэмболизация [23, 24].

Пациенты с ГЦК и наличием отдаленных метастазов характеризуются чрезвычайно неблагоприятным прогнозом. В нашей когорте пациенты с отдаленными метастазами не продемонстрировали положительного ответа на неоадьювантную химиотерапию, все пациенты с отдаленными метастазами умерли от прогрессирования опухолевого процесса. Это подтверждает ограниченную эффективность стандартной системной терапии при диссеминированном процессе и подчеркивает острую потребность в поиске и внедрении новых терапевтических подходов в этой когорте больных. Перспективными считаются стратегии, основанные на применении таргетной и иммунотерапии, в частности комбинации ингибиторов ангиогенеза и контрольных точек иммунного ответа, ранее показавших эффективность у взрослых пациентов с ГЦК [25]. Так, клинические исследования на взрослой популяции пациентов с нерезектабельной ГЦК продемонстрировали, что комбинация ингибитора PD-L1 атезолизумаба с бевацизумабом превосходит стандартную терапию сорафенибом [26]. Кроме того, показана активность комбинации ингибитора PD-1 ниволумаба с ингибитором CTLA-4 ипилимумабом у пациентов как с классической, так и с фиброламеллярной ГЦК [27, 28]. Подтверждение эффективности данных подходов у детей и подростков с ГЦК требует проведения проспективных клинических исследований.

Заключение

ГЦК представляет собой редкое и агрессивное злокачественное новообразование печени у детей и подростков и характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом.

По данным настоящего исследования, 5-летняя ОВ составила 37 %, БСВ – 26 %, что подтверждает высокую агрессивность заболевания и низкую эффективность текущих схем терапии. Ключевым фактором, определяющим положительный исход, остается радикальное хирургическое лечение – резекция или ортоптическая трансплантация печени.

В целом полученные в настоящем исследовании данные подчеркивают необходимость дальнейшего изучения молекулярных и клинико-биологических особенностей ГЦК у детей и включения таких пациентов в многоцентровые клинические исследования. Ранняя диагностика, расширение показаний к трансплантации печени, а также внедрение современных стратегий системной терапии являются ключевыми направлениями для улучшения прогноза у этой крайней сложной когорты пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Young E.P., O'Neill A.F., Rangaswami A.A. Pediatric hepatocellular carcinoma: a review of predisposing conditions, molecular mechanisms, and clinical considerations. *Int J Mol Sci.* 2025;26:1252. doi: 10.3390/ijms26031252.
- Khanna R., Verma S.K. Pediatric hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2018;24(35):3980–99. doi: 10.3748/wjg.v24.i35.3980.
- Schmid I., von Schweinitz D. Pediatric hepatocellular carcinoma: challenges and solutions. *Hepatocell Carcinoma.* 2017;4:15–21. doi: 10.2147/JHC.S94008.
- Cowell E., Patel K., Heczey A., Finegold M., Venkatramani R., Wu H., López-Terrada D., Miloh T. Predisposing conditions to pediatric hepatocellular carcinoma and association with outcomes: single-center experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(5):695–699. doi: 10.1097/MPG.0000000000002285.
- Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT). ClinicalTrials.gov. [Electronic resource]: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03017326> (accessed 06.05.2020).
- Czauderna P., Mackinlay G., Perilongo G., Brown J., Shafford E., Aronson D., Pritchard J., Chapchap P., Keeling J., Plaschkes J., Otte J.B. Hepatocellular carcinoma in children: results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology group. *J Clin Oncol.* 2002;20(12):2798–804. doi: 10.1200/JCO.2002.06.102.
- Katzenstein H.M., Kralo M.D., Malogolowkin M.H., Ortega J.A., Liu-Mares W., Douglass E.C., Feusner J.H., Reynolds M., Quinn J.J., Newman K., Finegold M.J., Haas J.E., Sensel M.G., Castleberry R.P., Bowman L.C. Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: results from the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group intergroup study. *J Clin Oncol.* 2002;20(12):2789–97. doi: 10.1200/JCO.2002.06.155.
- Murawski M., Weeda V.B., Maibach R., Zimmerman A., Morland B., Roebuck D.J., Casanova M., Perilongo G., Laithier V., Kebudi R., Scopinaro M.J., Shun A., Brichard B., de Camargo B., Childs M., Aronson D.C., Czauderna P. Hepatocellular carcinoma in children: does modified platinum- and doxorubicin-based chemotherapy increase tumor resectability and change outcome? Lessons learned from the SIOPEL 2 and 3 studies. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1050–6. doi: 10.1200/JCO.2014.60.2250.
- Бабаханова С.Б., Ахаладзе Д.Г., Жуков Н.В., Уталиева Д.Т., Рабаева Л.Л., Пшонкин А.В., Вилесова И.Г., Кривенцова Н.А., Рошин В.Ю., Качанов Д.Ю. Современные возможности лечения распространенной гепатоцеллюлярной карциномы у детей: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2024;103(6):198–204. doi: 10.24110/0031-403X-2024-103-6-198-204. [Babakhanova S.B., Akhaladze D.G., Zhukov N.V., Utalieva D.T., Rabaeva L.L., Pshonkin A.V., Vilesova I.G., Kriventsova N.A., Roshchin V.Yu., Kachanov D.Yu. Modern treatment approaches for advanced hepatocellular carcinoma in children: a clinical case report and literature review. *Pediatriya. Журнал им. Г.Н. Сперанского = Pediatrics. Journal n. a. G.N. Speranskogo.* 2024;103(6):198–204. (In Russ.)].
- Туманова У.Н., Щеголев А.И. Факторы риска и морфологическая характеристика гепатоцеллюлярной карциномы у детей. *Современные проблемы науки и образования.* 2022;2. doi: 10.17513/spno.31532. [Tumanova U.N., Shchegolev A.I. Risk factors and morphological characteristics of hepatocellular carcinoma in children. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education.* 2022;2. (In Russ.)].
- Россина А.Л., Чулов С.Б., Смирнов А.В., Филиппова Е.А., Цейтлин Г.Я., Поляков В.Г., Рубанский М.А. Гепатоцеллюлярная карцинома у ребенка с HBV-инфекцией. *Детские инфекции.* 2006;1. [Rossina A.L., Chuelov S.B., Smirnov A.V., Filippova E.A., Tseytlin G.Ya., Polyakov V.G., Rubanskiy M.A. Hepatocellular carcinoma in a child with HBV infection. *Detskie infektsii = Childhood infections.* 2006;1. (In Russ.)].
- Ахаладзе Д.Г., Рабаев Г.С., Жуков Н.В., Пятницкий М.А., Горюхов Н.С., Жуликов Я.А., Рабаев Г.Г., Касацкий А.А., Володин И.В., Миакова Н.В. Начальный опыт оценки мутационной нагрузки опухоли у детей с гепатоцеллюлярной карциномой. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2021;100(3):193–9. [Akhaladze D.G., Rabaev G.S., Zhukov N.V., Pyatnitskiy M.A., Gorokhov N.S., Zhulikov Ya.A., Rabaev G.G., Kasatsky A.A., Volodin I.V., Myakova N.V. Initial experience assessing tumor mutational burden in children with hepatocellular carcinoma. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal n. a. G.N. Speranskogo.* 2021;100(3):193–9. (In Russ.)].
- Лópez-Terrada D., Alaggio R., de Dávila M.T., Czauderna P., Hiyama E., Katzenstein H., Leuschner I., Malogolowkin M., Meyers R., Ranganathan S., Tanaka Y., Tomlinson G., Fabré M., Zimmermann A., Finegold M.J. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium. *Mod Pathol.* 2014;27(3):472–91. doi: 10.1038/modpathol.2013.80.
- Roebuck D.J., Aronson D., Clapuyt P., Czauderna P., de Ville de Goyet J., Gauthier F., MacKinlay G., Maibach R., McHugh K., Olsen Ø.E., Otte J.B., Pariente D., Plaschkes J., Childs M., Perilongo G. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol.* 2007;37(2):123–32. doi: 10.1007/s00247-006-0361-5.
- Rassner M., Häberle B., Maxwell R., von Frowein J., Kappler R., Rassner M., Vokuhil C., von Schweinitz D., Schmid I. Does chemotherapy have an effect on the treatment success of children and adolescents with unresectable hepatocellular carcinoma? Findings from the German Liver Tumour Registry. *Cancers.* 2025;17(15):2444. doi: 10.3390/cancers17152444.
- Румянцев А.Г., Варфоломеева С.Р., Грачев Н.С., Каракунский А.И., Новичкова Г.А. Принципы и инструменты доказательной медицины в детской гематологии/онкологии. *Доктор.Ру.* 2015;10(111):6–13. [Rumyantsev A.G., Varfolomeeva S.R., Grachev N.S., Karachunsky A.I., Novichkova G.A. Principles and tools of evidence-based medicine in pediatric hematology/oncology. *Doctor.Ru.* 2015;10(111):6–13. (In Russ.)].
- Angelico R., Grimaldi C., Saffiotti M.C., Castellano A., Spada M. Hepatocellular carcinoma in children: hepatic resection and liver

- transplantation. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:59. doi: 10.21037/tgh.2018.09.05.
18. Weeda V.B., Murawski M., McCabe A.J., Maibach R., Brugieres L., Roebuck D., Fabre M., Zimmermann A., Otte J.B., Sullivan M., Perilongo G., Childs M., Brock P., Zsíros J., Plaschkes J., Czauderna P., Aronson D.C. Fibrolamellar variant of hepatocellular carcinoma does not have a better survival than conventional hepatocellular carcinoma – results and treatment recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL) experience. *Eur J Cancer.* 2013;49(12):2698–704. doi: 10.1016/j.ejca.2013.04.012.
19. Moreno F., Rose A., Chaplin M.A., Cipolla M.C., García Lombardi M., Nana M., Cervio G., Halac E., Viso M., Ayarzabal V., Bosaleh A., Liberto D., Sarabia E., Rizzi A., Morici M., Streitenberger P., de Dávila M.T.G. Childhood liver tumors in Argentina: incidence trend and survival by treatment center. A report from the national pediatric cancer registry, ROHA network 2000–2015. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(11):e28583. doi: 10.1002/pbc.28583.
20. Kelly D., Sharif K., Brown R.M., Morland B. Hepatocellular carcinoma in children. *Clin Liver Dis.* 2015;19(2):433–47. doi: 10.1016/j.cld.2015.01.010.
21. McAtee J.P., Goldin A.B., Healey P.J., Gow K.W. Surgical treatment of primary liver tumors in children: outcomes analysis of resection and transplantation in the SEER database. *Pediatr Transplant.* 2013;17(8):744–50. doi: 10.1111/petr.12144.
22. Ismail H., Broniszczak D., Kaliciński P., Markiewicz-Kijewska M., Teisseire J., Stefanowicz M., Szymczak M., Dembowska-Bagińska B., Kluge P., Perek D., Kościerza A., Dzik E., Lemba A., Teissiere M. Liver transplantation in children with hepatocellular carcinoma: do Milan criteria apply to pediatric patients? *Pediatr Transplant.* 2009;13(6):682–92. doi: 10.1111/j.1399-3046.2009.01062.x.
23. D’Souza A.M., Shah R., Gupta A., Towbin A.J., Alonso M., Nathan J.D., Bondoc A., Tiao G., Geller J.I. Surgical management of children and adolescents with upfront completely resected hepatocellular carcinoma. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:59. doi: 10.21037/tgh.2018.09.05.
24. Aguado A., Ristagno R., Towbin A.J., Gupta A., Haberle S., Qi Z., Patel M.N., Kukreja K.U., Tiao G.M., Geller J.I. Transarterial radioembolization with yttrium-90 of unresectable primary hepatic malignancy in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(7):e27510. doi: 10.1002/pbc.27510.
25. O’Neill A.F., Church A.J., Feraco A., Spidle J., Wall C.B., Kim H.B., Elisofon S., Vakili K., Pimkin M., Dharia N.V., Shelman N.R., Perez-Atayde A.R., Rodriguez-Galindo C. Clinical and immunophenotype correlating with response to immunotherapy in paediatric patients with primary liver carcinoma: a case series. *eBioMedicine.* 2024;104:105147. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105147.
26. Finn R.S., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Dureux M., Kim T.Y., Kudo M., Breder V., Merle P., Kaseb A.O., Li D., Verret W., Xu D.Z., Hernandez S., Liu J., Huang C., Mulla S., Wang Y., Lim H.Y., Zhu A.X., Cheng A.L.; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894–905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745. PMID: 32402160.
27. Yau T., Kang Y.K., Kim T.Y., El-Khoueiry A.B., Santoro A., Sangro B., Melero I., Kudo M., Hou M.M., Matilla A., Tovoli F., Knox J.J., Ruth He A., El-Rayes B.F., Acosta-Rivera M., Lim H.Y., Neely J., Shen Y., Wisniewski T., Anderson J., Hsu C. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: the CheckMate 040 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(11):e204564. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4564. PMID: 33001135.
28. Berger R., Dinstag G., Tirosh O., Schiff E., Kleiner D., Aldape K.D., Ruppin E., Beker T., Kurzrock R. Fibrolamellar carcinoma transcriptomic-based treatment prediction: complete response after nivolumab and ipilimumab. *J Immunother Cancer.* 2022;10(12):e005620. doi: 10.1136/jitc-2022-005620. PMID: 36600603.

Статья поступила в редакцию: 30.10.2025. Принята в печать: 11.11.2025.

Article was received by the editorial staff: 30.10.2025. Accepted for publication: 11.11.2025.

Референсная оценка планов/протоколов лучевой терапии у детей: результаты и перспективы

А.В. Нечеснюк, М.М. Строженков, А.А. Логинова, Ф.Я. Канестри, В.В. Горностаев, А.Г. Румянцев

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

Контактные данные: Алексей Владимирович Нечеснюк alexey.nechesnyuk@dgoi.ru

Своевременное выявление, анализ и ликвидация возможных ошибок в протоколах радиотерапии имеют важное значение для успеха комплексного лечения пациентов.

Цель исследования – создание системы референса протоколов лучевой терапии в детской практике до начала лечения для исключения возможных грубых ошибок в планировании, а также для оценки и улучшения качества лучевой терапии и, как следствие, результатов лечения пациентов детского возраста.

В ходе исследования определен коэффициент использования лучевой терапии в детской практике, который составил 42 %.

В работе продемонстрированы результаты референсной оценки 589 протоколов лучевой терапии у детей за 2019–2024 гг. Замечания, требующие коррекции, имели 43,3 % использованных протоколов, подвергшихся референсной оценке. Показано, что наибольшей проблемой в обеспечении качества лучевой терапии остается определение объемов мишени – наиболее распространенные ошибки связаны с оконтуриванием мишени (36,7 %), реже встречались ошибки в оконтуривании органов риска (2,3 %) и предписании доз (5,4 %). Наибольшие трудности возникали при планировании лучевой терапии для пациентов с лимфомой Ходжкина (55,2 % ошибок) и при краиноспинальном облучении (39,5 % ошибок).

Проведение референсной оценки привело к достоверному ($p < 0,001$) снижению количества ошибок с 51,1 % при 1-м обращении до 23,6 % после 4-го обращения. Это подтверждает образовательную ценность системы референса и ее роль в повышении квалификации специалистов. Референсная оценка планов лучевой терапии у детей является важным инструментом для повышения качества лечения и минимизации рисков.

Результаты исследования подчеркивают важность продолжения и расширения этой практики для обеспечения высокого качества лечения и снижения рисков для пациентов.

Ключевые слова: лучевая терапия, дети, оконтуривание, референсная оценка планов/протоколов лечения, коэффициент использования радиотерапии

Для цитирования: Нечеснюк А.В., Строженков М.М., Логинова А.А., Канестри Ф.Я., Горностаев В.В., Румянцев А.Г. Референсная оценка планов/протоколов лучевой терапии у детей: результаты и перспективы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(4):27–36.

Информация об авторах

А.В. Нечеснюк: к.м.н., заведующий отделением лучевой терапии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alexey.nechesnyuk@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2537-6157>, SPIN-код: 9786-3028

М.М. Строженков: врач-радиотерапевт отделения лучевой терапии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: mikhail.strozenkov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0005-1303-567X>, SPIN-код: 8045-2441

А.А. Логинова: к.ф.-м.н., руководитель группы – медицинский физик отделения лучевой терапии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: anna.loginova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6609-6071>, SPIN-код: 8432-4796

Ф.Я. Канестри: врач-радиотерапевт отделения лучевой терапии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: franceska.kanestri@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1500-7139>, SPIN-код: 3952-7467

В.В. Горностаев: врач-радиотерапевт отделения лучевой терапии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: vladimir.gornostaev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1261-2963>, SPIN-код: 4097-8185

А.Г. Румянцев: академик РАН, д.м.н., профессор, президент НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alexander.rumyantsev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>, SPIN-код: 2227-6305

Вклад авторов

А.В. Нечеснюк: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, составление резюме

М.М. Строженков: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, составление резюме

А.А. Логинова: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, составление резюме

Ф.Я. Канестри: сбор данных, написание текста рукописи

В.В. Горностаев: сбор данных

А.Г. Румянцев: разработка дизайна статьи, составление резюме, научная редакция статьи

A peer review of pediatric radiation therapy planning: results and prospects

A.V. Nechesnyuk, M.M. Strozenkov, A.A. Loginova, F.Ya. Kanestri, V.V. Gornostaev, A.G. Rumyantsev

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

Timely identification, analysis, and prevention of potential errors in radiotherapy are crucial for successful comprehensive treatment.

The aim of this study – to establish a system of peer review of radiation therapy plans in pediatric practice prior to treatment initiation in order to avoid possible major errors in treatment planning as well as to assess and improve the quality of radiation therapy, and consequently, treatment outcomes of pediatric patients.

In study established a 42 % utilization rate for radiation therapy in pediatric practice.

Here, we present the results of a peer review of 589 radiation therapy plans in children conducted from 2019 to 2024, with 43.3 % of them requiring corrections. It was demonstrated that the most significant challenge in ensuring the quality of radiation therapy remained target volume delineation: the most common errors were related to target contouring (36.7 %), less frequently to organs-at-risk contouring (2.3 %), and dose prescription (5.4 %). Radiation therapy planning was most difficult in patients with Hodgkin lymphoma (55.2 % of errors) and those requiring craniospinal irradiation (39.5 % of errors).

A peer review of radiation therapy plans resulted in a significant ($p < 0.001$) reduction of errors: from 51.1 % at first review to 23.6 % after the fourth one. These numbers confirm the educational value of the peer review system and its role in furthering professional development of specialists. A peer review of radiation therapy plans in children is an important tool for improving the quality of treatment and minimizing associated risks.

The results of our study emphasize the importance of continuing and expanding the use of radiotherapy planning so that to ensure high quality care and reduce risks for patients.

Key words: radiation therapy, children, contouring, a peer review of radiation therapy plans, radiotherapy utilization rate.

For citation: Nechesnyuk A.V., Strozenkov M.M., Loginova A.A., Kanestri F.Ya., Gornostaev V.V., Rumyantsev A.G. A peer review of pediatric radiation therapy planning: results and prospects. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(4):27–36.

Information about the authors

A.V. Nechesnyuk: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Radiation Therapy Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexey.nechesnyuk@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2537-6157>, SPIN-code: 9786-3028

M.M. Strozenkov: Radiation Therapist at the Radiation Therapy Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: mikhail.strozenkov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0005-1303-567X>, SPIN-code: 8045-2441

A.A. Loginova: Cand. of Sci. (Phys.-Math.), Group Leader—Medical Physicist at the Radiation Therapy Department of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: anna.loginova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6609-6071>, SPIN-code: 8432-4796

F.Ya. Kanestri: Radiation Therapist at the Radiation Therapy Department of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: franceska.kanestri@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1500-7139>, SPIN-code: 3952-7467

V.V. Gornostaev: Radiation Therapist at the Radiation Therapy Department of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vladimir.gornostaev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1261-2963>, SPIN-code: 4097-8185

A.G. Rumyantsev: Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, President of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexander.rumyantsev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>, SPIN-code: 2227-6305

Authors' contribution

A.V. Nechesnyuk: conceptualization, data curation, formal analysis, review of publications on the topic, writing original draft, writing abstract

M.M. Strozenkov: conceptualization, data curation, formal analysis, review of publications on the topic, reference list preparation, writing abstract

A.A. Loginova: conceptualization, data curation, formal analysis, review of publications on the topic, writing abstract

F.Ya. Kanestri: data curation, writing original draft

V.V. Gornostaev: data curation

A.G. Rumyantsev: conceptualization, writing abstract, scientific editing

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

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

Введение

Лучевая терапия (ЛТ) в настоящее время является одной из важных составляющих лечения злокачественных новообразований. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 70–75 % онкологических больных требуется проведение ЛТ, 50 % всех онкологических больных получают ее в процессе лечения [1]. ЛТ применяется в качестве самостоятельного метода лечения или как один из компонентов комплексного подхода. Она может быть использована как для радикального лечения, так и в качестве паллиативной терапии.

С течением времени ЛТ претерпела значительные изменения. Достижения в области визуализации, появление новых методик проведения ЛТ, нового оборудования, систем дозиметрического планирования позволили реализовать более сложные лечебные планы, улучшить результаты лечения, а также снизить токсичность терапии. Современная ЛТ – высокотехнологичная и трудозатратная отрасль медицины. Однако наличие в клинике высокотехнологичного оборудования и применение новых, более сложных методик ЛТ не всегда приводят к улучшению результатов лечения. Проведение курса ЛТ требует

высокой квалификации и слаженной работы группы специалистов — радиационных онкологов (лучевых терапевтов), медицинских физиков, радиационных техников и инженеров.

Основными этапами технологической цепочки планирования и проведения ЛТ являются выполнение топометрической разметки и оконтурирования, определение объемов облучения и расчет дозы на мишени и органы риска, проведение дозиметрического планирования и проверка плана, проведение сеансов ЛТ с использованием средств визуального контроля или без них. Качество ЛТ зависит от качества выполнения каждого этапа, ошибка на любом этапе при подготовке и/или реализации плана ЛТ может перечеркнуть результаты всей работы.

Своевременные выявление, анализ планов/протоколов ЛТ и ликвидация возможных ошибок имеют важное значение для обеспечения гарантии качества проведенного лечения. Влияние ошибок в планировании ЛТ на выживаемость было изучено в исследовании TROG 02.02 у пациентов с распространенным раком головы и шеи. Было показано снижение 2-летней общей выживаемости на 20 % (с 70 до 50 %; $p < 0,001$) и 2-летней выживаемости без локорегионарных рецидивов на 24 % (с 78 до 54 %; $p < 0,001$) в группе пациентов с ошибками в планировании ЛТ. В медицинских центрах, имеющих ограниченный опыт лечения пациентов с данной нозологией, ошибки встречались чаще. Так, если число пациентов было менее 5, то в 29,8 % планов ЛТ имелись ошибки, в то время как в медицинских центрах с числом пациентов более 20 ошибки в планировании наблюдались лишь в 5,4 % случаев [2].

По результатам ряда других исследований выявлено, что около 10–30 % планов ЛТ требуют изменений, как незначительных, так и значимых, способных повлиять на эффективность ее применения [3–5]. В крупном метаанализе когорты взрослых пациентов с различными локализациями опухолей, включающем 55 исследований и 96 444 случая референсной оценки планов из 10 стран, показаны аналогичные результаты. Суммарная доля рекомендаций по внесению изменений составила 28 %, причем рекомендации по существенным изменениям составили 12 %. Наиболее распространенные причины для рекомендаций по изменению планов ЛТ включали неверные определение объемов облучения (45 %), предписание дозы для мишени (33 %), органов риска (9 %) и оконтурирование органов риска (5 %) [6].

Доля планов, не отвечающих требованиям протокола у педиатрических пациентов, была показана в проекте QUARTET. Были проанализированы 263 пациента с различными локализациями. В 25 % случаев выявлено критическое несоответствие протоколу, что требовало изменения плана ЛТ. Наиболее частыми причинами являлись определение объемов мишеней (53 %), ограничение дозы на органы риска (31 %), доза для мишени (28 %), определение объемов органов риска (13 %) [7].

Таким образом, наибольшей проблемой в обеспечении качества ЛТ как у взрослых, так и у детей остается определение объемов мишени.

Неправильное определение объемов облучения в значительной степени может влиять на его качество и результаты лечения, причем даже в большей степени, чем погрешности в укладке или движениях органов [8]. При этом немаловажным фактором является частота встречаемости патологии. Так, оконтурирование часто встречающегося рака предстательной железы связано с меньшим количеством ошибок по сравнению с реже встречающимся раком прямой кишки [9].

Наиболее часто ошибки в определении объемов мишеней выявляются в наиболее сложных для оконтурирования локализациях — в области головы и шеи, малого таза [10–12]. Оконтурирование при детских раках значительно более трудоемко по сравнению даже с самыми сложными локализациями у взрослых. Среднее время оконтурирования в педиатрической практике, по данным исследования E. Montague et al., составляет 210 мин, а на оконтурирование мишеней в области головы и шеи, опухолей матки (наиболее сложных локализаций опухолей для радиотерапевта) тратится 120 и 85 мин соответственно [11].

Совокупность редкости патологии и сложности оконтурирования приводит к высокому проценту ошибок в планировании ЛТ в детской практике. Наиболее действенный способ снижения количества ошибок и улучшения качества ЛТ — проведение референсной оценки планов ЛТ и коррекция ошибок до начала лечения. В бельгийском национальном исследовании референса планирования ЛТ при раке прямой кишки было проанализировано 1224 плана, при 1-м обращении в 74,3 % случаев были внесены изменения. При последующих обращениях единобразие контуров увеличивалось, и после 10-го обращения результаты достоверно не отличались от последующих [13].

Международный опыт показал, что контроль качества минимизирует количество ошибок в ЛТ. Одним из методов такого контроля может являться референсная оценка планов ЛТ. Она призвана не только улучшить результат лечения конкретного пациента, но и повысить уровень подготовки специалистов, что может снизить количество ошибок в будущем и улучшить качество проводимых исследований в области ЛТ.

Цель исследования — разработка и внедрение системы референса планов/протоколов ЛТ в детской практике до начала лечения для исключения возможных грубых ошибок в планировании, оценки и улучшения качества ЛТ и, как следствие, результатов лечения пациентов детского возраста.

Основные задачи исследования:

- оценка числа детей, проходящих ЛТ в Российской Федерации;
- оценка потребности в проведении референса планов ЛТ и необходимых ресурсов для его проведения;

- разработка системы оценки планов ЛТ;
- выявление наиболее частых ошибок в планировании ЛТ;
- оценка влияния референса планов ЛТ на снижение количества ошибок при последующих обращениях;
- определение дальнейших шагов по улучшению качества ЛТ в педиатрической практике на основании анализа результатов проведенного референса.

Материалы и методы

Нами был проведен опрос клиник радиотерапии и определено число пациентов детского возраста, которые проходили ЛТ в нашей стране. На основании общедоступных статистических данных, а также данных собственного опроса определена потребность в референсе планов ЛТ у детей, а также оценивались необходимые ресурсы для проведения такого референса.

Первым этапом оценки планов являлось определение показаний к облучению, его цели (радикальная или паллиативная), времени проведения, выбора метода радиотерапии (фотонная, протонная, брахитерапия и т. д.), объема и дозы облучения на основании представленной полной медицинской информации о пациенте, анализа данных визуализации на междисциплинарных совещаниях или в рамках телемедицинских консультаций с участием специалистов различных профилей.

Для стандартизации была разработана база данных, которая включала в себя оценку всех этапов оконтурирования и планирования: оценка контуров мишени, органов риска, предписания доз облучения в соответствии с клиническими рекомендациями и дозного распределения.

Были определены критерии оценки каждого этапа:

1. Принято (соответствует целям терапии, вероятность развития осложнений минимальна, или отсутствует возможность их избежать, нет отклонений от существующих клинических и методических рекомендаций).

2. Принято с замечаниями (соответствует целям противоопухолевой терапии, вероятность развития осложнений минимальна, или отсутствует возможность их избежать, есть отклонения от существующих клинических и методических рекомендаций).

3. Не принято (высока вероятность рецидива и/или развития осложнений, которых можно избежать).

Оценка контуров мишеней и предписанных доз проводилась в соответствии с действующими протоколами лечения, утвержденными клиническими рекомендациями, решениями междисциплинарных совещаний. Оценка контуров критических структур проводилась в соответствии с атласами RTOG, рекомендациями в протоколах лечения, действующими клиническими рекомендациями.

По результатам референсной оценки замечания и возможные пути их устранения были оформлены в рамках телемедицинских консультаций, а также проводились прямые консультации в формате «врач-радиотерапевт региональной клиники – врач-эксперт».

Для определения эффективности выполнения референсной оценки планов мы проанализировали количество непринятых планов в зависимости от числа обращений. Сравнивали процент непринятых планов при 1-м обращении и при 2, 3, 4-м и последующих обращениях. Значимость результатов оценивали по критерию χ^2 и точному критерию Фишера.

Учитывая особенности планирования и оконтурирования в зависимости от выбранной методики ЛТ, были выделены подгруппы в целях оценки риска ошибок при данных вариантах облучения вне зависимости от гистологического типа опухоли.

Результаты и их обсуждение

Результаты референса

Мы начали проводить референсную оценку планов ЛТ в 2019 г. За 5 лет (с 2019 по 2024 г.) проведена оценка планов для 589 пациентов. В 2019 г. было оценено 3 плана, в 2020 г. – 42, в 2021 г. – 86, в 2022 г. – 142, в 2023 г. – 154, в 2024 г. – 162. Количество клиник, приславших планы на референс, составило 45 за все годы (в 2019 г. – 3, в 2020 г. – 17, в 2021 г. – 35, в 2022 г. – 40, в 2023 г. – 44, в 2024 г. – 45). Количество обращений от клиники варьировалось от 1 до 118 (среднее значение – 13,1, стандартное отклонение – 20,1).

Количество планов в зависимости от диагноза представлено в табл. 1.

Таблица 1. Количество планов лечения в зависимости от диагноза

Table 1. Number of treatment plans by diagnosis

Патология Pathology	Количество планов Number of plans	%
Опухоли ЦНС <i>CNS tumors</i>	223	37,9
Саркомы <i>Sarcomas</i>	123	20,9
Лимфома Ходжкина <i>Hodgkin's lymphoma</i>	96	16,3
Острый лейкоз <i>Acute leukemia</i>	80	13,6
Нейробластома <i>Neuroblastoma</i>	27	4,6
Нефробластома <i>Nephroblastoma</i>	22	3,7
Назофарингеальная карцинома <i>Nasopharyngeal carcinoma</i>	9	1,5
Опухоли слюнных желез <i>Salivary gland tumors</i>	3	0,5
Опухоли печени <i>Liver tumors</i>	1	0,2
Апластическая анемия <i>Aplastic anemia</i>	1	0,2
Плевропульмональная бластома <i>Pleuropulmonary blastoma</i>	1	0,2
Тимома <i>Thymoma</i>	1	0,2
Опухоль яичка <i>Testicular tumor</i>	1	0,2
Неходжкинская лимфома <i>Non-Hodgkin's lymphoma</i>	1	0
<i>Всего</i> <i>Total</i>	589	100

Примечание. ЦНС – центральная нервная система.

Note. CNS – central nervous system.

Наиболее часто оценивались планы пациентов с опухолями ЦНС (223; 37,9 %), лимфомой Ходжкина (96; 16,3 %), острым лейкозом (80; 13,6 %), саркомами мягких тканей (66; 11,2 %) и саркомой Юинга (57; 9,7 %). Пациенты с редко встречающимися диагнозами (менее 5 %) не были включены в анализ.

Учитывая применение различных методик при одинаковом диагнозе и сходных методик при различных диагнозах, нами было выделено несколько подгрупп для более объективной оценки возникающих ошибок. Структура анализируемых групп представлена в табл. 2.

Пациенты с опухолями ЦНС были разделены на 2 подгруппы: с локальным (142; 63,7 %) или краиноспинальным (81; 26,3 %) облучением.

Среди пациентов с острым лейкозом мы отдельно выделили тех, которые получали профилактическое облучение головного мозга (70; 87,5 %).

Пациенты с саркомами мягких тканей и саркомой Юинга нами были объединены в одну группу из-за сходных подходов к планированию облучения, и их общее число составило 123.

Таблица 2. Структура анализируемых групп

Table 2. Structure of the analyzed groups

Группа Group	Количество планов Number of plans	%
Опухоли ЦНС (локальное облучение) <i>CNS tumors (local irradiation)</i>	142	27,2
Опухоли ЦНС (краиноспинальное облучение) <i>CNS tumors (craniospinal irradiation)</i>	81	15,5
Саркомы <i>Sarcomas</i>	123	23,6
Острый лейкоз (краинальное облучение) <i>Acute leukemia (cranial irradiation)</i>	80	15,3
Лимфома Ходжкина <i>Hodgkin's lymphoma</i>	96	18,4

Оценка потребности в референсной оценке планов лучевой терапии у детей

Исходя из общемировой статистики, несмотря на успехи в лекарственной терапии, мы не наблюдаем уменьшения числа пациентов, получающих облучение [14]. Для оценки потребности в радиотерапии исследователи опираются на данные о заболеваемости населения, применяемых протоколах лечения и др. На сегодняшний день нет опубликованных данных о числе пациентов детского возраста, нуждающихся в облучении, упоминается лишь, что 33 % детей проходят облучение в странах с низким и средним уровнями дохода [15].

За последние годы не наблюдается значимых изменений в показателях заболеваемости детского населения, в 2023 г. в России было зарегистрировано 3806 новых случаев детского рака [16]. Результаты опроса 56 клиник показали, что в 2024 г. проходили облучение 1617 детей в 42 клиниках. Таким образом, в целом потребность в радиотерапии составила около 42 % от числа заболевших. Число пациентов в каждой

клинике варьировалось от 1 до 385 (среднее значение – 38,5 пациента в год, медиана – 7,5).

Для понимания опыта клиник в лечении детей мы объединили их в 4 группы: с числом пациентов 1–10, 11–25, 26–50 и более 50 в год.

Распределение пациентов, проходивших облучение в 2024 г., показано на рис. 1.

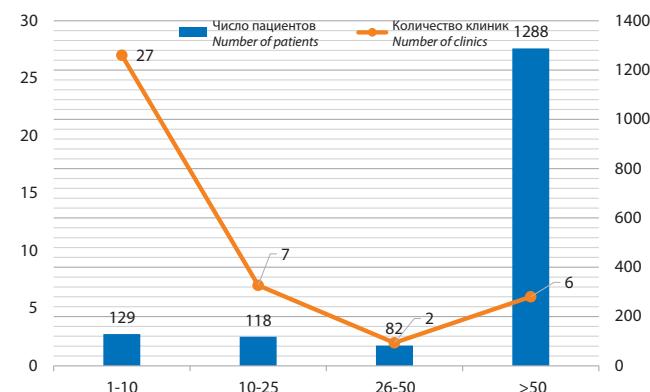


Рис. 1. Количество планов и клиник, сгруппированных по потоку пациентов за 2024 г. в Российской Федерации, по данным собственного опроса

Fig. 1. Number of treatment plans and clinics, grouped by patient flow for 2024 in the Russian Federation, based on an in-house survey

Подавляющее большинство пациентов (1288; 79,7 %) проходили лечение в 6 крупных, хорошо оснащенных клиниках, имеющих большой опыт лечения детей. Находясь в тесном общении со специалистами этих медицинских учреждений, можно с уверенностью говорить о высоком качестве оказания в них медицинской помощи детям.

Основная поддержка требуется клиникам с небольшим потоком детей, нуждающихся в радиотерапии. В 2024 г. таких клиник было 36, в них получали радиотерапию 329 детей. На наш взгляд, при определении потребности в референсной оценке планов следует исходить из этих данных.

Не всегда референс проводился на основе полного набора данных. Зачастую на первом этапе врачи отправляли на оценку только контуры и предполагаемые дозы облучения, поэтому не было возможности оценить часть данных. Результаты оценки планов в абсолютном количестве и процентах представлены в табл. 3.

Количество планов, где имелись замечания хотя бы на одном этапе планирования, которые требовали внесения изменений, составило 255 (43,3 %). Это редко было связано с неприемлемым качеством оконтурирования критических структур (2,3 %) и предписанием доз (5,4 %), что говорит о достаточно высоком уровне общей радиотерапевтической подготовки врачей.

Доля ошибок в расчете дозы, из-за которых план не был принят при правильном оконтурировании мишени, составила 5,9 % (22 из 373 случаев). Таким образом, мы можем сделать вывод о высоком качестве дозиметрического планирования медицинскими физиками.

Таблица 3. Результаты референсной оценки планов облучения

Table 3. Results of the reference assessment of radiation plans

Параметр Parameter	Принято, <i>n</i> (%) Approved, <i>n</i> (%)	Принято с замечаниями, <i>n</i> (%) Approved with comments, <i>n</i> (%)	Не принято, <i>n</i> (%) Not approved, <i>n</i> (%)	Не оценено, <i>n</i> Not assessed, <i>n</i>	Всего оценено, <i>n</i> (%) Total assessed, <i>n</i> (%)
Мишень <i>Target</i>	265 (45,0)	108 (18,4)	216 (36,7)	0	589 (100)
Органы риска <i>Organs at risk</i>	501 (85,2)	74 (12,6)	13 (2,3)	1	588 (99,9)
Предписание дозы <i>Dose prescription</i>	467 (88,8)	31 (5,9)	28 (5,4)	63	526 (89,3)
Принятие плана <i>Plan approval</i>	235 (48,8)	73 (15,2)	174 (36,1)	107	482 (81,9)

Наиболее часто ошибки в планировании облучения были связаны с оконтуриванием мишени (36,7 %) и, как следствие, принятием плана в целом (36,1 %).

Таким образом, в данном исследовании мы сосредоточились на анализе наиболее частых ошибок, а именно связанных с оконтуриванием мишени, поиском возможных причин их возникновения и вариантов их устранения в дальнейшем.

Результаты оценки планов лучевой терапии в зависимости от диагноза и методики

При наиболее часто встречающихся патологиях/методиках (частота встречаемости в анализируемой группе – более 5 %) доля непринятых планов из-за ошибок оконтуривания мишени составила 36,7 % (216 из 589 случаев).

Наиболее сложными и с наибольшей частотой ошибок оказались пациенты с лимфомой Ходжкина, а также с опухолями ЦНС и краиноспинальным облучением.

Результаты оценки планов в зависимости от патологии/методики представлены в табл. 4.

В соответствии с целью референса (исключение в планировании грубых ошибок) в последующем разборе мы объединили параметры «принятые контуры» и «контуры, принятые с замечаниями».

Анализ ошибок при первом обращении

При оценке первых обращений из 45 клиник контуры были приняты в 22 (48,9 %) случаях, не приняты – в 23 (51,1 %).

При групповом анализе в зависимости от методики облучения и патологии нами выявлено, что при 1-м обращении две трети планов краинального облучения, более половины планов краиноспинального облучения и облучения при лимфоме Ходжкина не могли быть приняты.

Результаты анализа планов при 1-м обращении в зависимости от патологии/методики облучения представлены в табл. 5.

Методика тотального облучения головного мозга хорошо знакома «взрослым» радиотерапевтам и часто используется при метастатическом его поражении. Поражение ЦНС при лейкозах имеет особенности и проявляется прежде всего поражением мозговых оболочек, а не вещества головного мозга. С учетом этого в объем мишени следует включить верхние сегменты шейного отдела спинного мозга и ретробульбарные пространства (зрительные нервы) [17].

Пациентам детского возраста с лимфомой Ходжкина традиционно проводится малоинтенсивная химиотерапия, а при недостаточной ее эффективности, оцениваемой по позитронно-эмиссионной томо-

Таблица 4. Результаты оценки контуров мишени в зависимости от патологии/методики

Table 4. Results of target contouring assessment by pathology/technique

Патология/методика Pathology/technique	Количество планов Number of plans	Принято, <i>n</i> (%) Approved, <i>n</i> (%)	Принято с замечаниями, <i>n</i> (%) Approved with comments, <i>n</i> (%)	Не принято, <i>n</i> (%) Not approved, <i>n</i> (%)
Лимфома Ходжкина <i>Hodgkin's lymphoma</i>	96	32 (33,3)	11 (11,5)	53 (55,2)
ЦНС (всего) <i>CNS (total)</i>	223	107 (48,0)	40 (17,9)	76 (34,1)
ЦНС (локальное облучение) <i>CNS (local irradiation)</i>	142	75 (52,8)	23 (16,2)	44 (31,0)
ЦНС (краиноспинальное облучение) <i>CNS (craniospinal irradiation)</i>	81	32 (39,5)	17 (21,0)	32 (39,5)
Саркомы <i>Sarcomas</i>	123	57 (46,3)	24 (19,5)	42 (34,1)
Острый лимфобластный лейкоз (краинальное облучение) <i>Acute lymphoblastic leukemia (cranial irradiation)</i>	70	34 (48,6)	18 (25,7)	18 (25,7)
Всего <i>Total</i>	589	265 (45,0)	108 (18,3)	216 (36,7)

Таблица 5. Результаты анализа планов (контуров мишени) при 1-м обращении в зависимости от патологии/методики облучения
Table 5. Analysis results of treatment plans (target contours) at 1st request by pathology/irradiation technique

Патология/методика Pathology/technique	Количество планов Number of plans	Принято, <i>n</i> (%) Approved, <i>n</i> (%)	Не принято, <i>n</i> (%) Not approved, <i>n</i> (%)
Острый лейкоз (краниальное облучение) <i>Acute leukemia (cranial irradiation)</i>	18	4 (22,2)	14 (77,8)
Лимфома Ходжкина <i>Hodgkin's lymphoma</i>	22	9 (40,9)	13 (59,1)
ЦНС (краниоспинальное облучение) <i>CNS (craniospinal irradiation)</i>	23	10 (43,5)	13 (56,5)
Саркомы <i>Sarcomas</i>	27	17 (63,0)	10 (37,0)
ЦНС (локальное облучение) <i>CNS (local irradiation)</i>	31	21 (67,7)	10 (32,3)
Любое 1-е обращение <i>Any 1st request</i>	45	22 (48,9)	23 (51,1)

графии после первых двух курсов, облучению должны подвергаться все зоны первичного поражения [18]. В нашей работе мы столкнулись с тем, что оконтуривание мишени зачастую проводилось по актуальной визуализации на остаточную опухоль (как у взрослых пациентов) и не учитывались данные позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии до начала лечения.

При планировании краниоспинального облучения не учитывались особенности метастатического поражения ЦНС – по оболочкам головного и спинного мозга, и в объем облучения не включали позвоночный канал до крестцового отдела, зрительные нервы. Малый отступ на погрешности укладки для всей краниоспинальной оси не обеспечивал включение в мишень спинальные ганглии, нижние отделы головного мозга [19].

Наиболее частыми ошибками в оконтуривании мишени при планировании облучения сарком стали использование актуального опорного изображения, а не первичного [20, 21], ошибки в оценке субклинического распространения опухоли, недоучет анатомических барьеров распространения опухоли.

При планировании локального облучения задне-черепной ямки частыми ошибками стали недостаточный объем всего мозжечка, невключение ствола мозга в объем мишени.

Динамика проведения референсной оценки планов лечебной терапии

Проведение референса, кроме предотвращения грубых ошибок в планировании в конкретном случае, выполняет и образовательную задачу, заключающуюся в снижении ошибок в дальнейшем.

При сравнении всех планов в зависимости количества обращений от клиники и вне зависимости от патологии/методики мы получили достоверное ($p = 0,019$) снижение количества ошибок с 51,1 % (при 1-м обращении) до 23,6 % (после 4-го обращения). Более подробно динамика отражена на рис. 2.

Таким образом, после 4-го обращения мы видим достоверное уменьшение количества непринятых

планов, что говорит об эффективности выбранного нами формата референсной оценки планов с указанием не только возможности или невозможности проведения ЛТ, но и всех неточностей и вариантов их устранения, даже если в конкретном случае они не являются критически значимыми.

Мы провели также анализ динамики принятия планов в зависимости от патологии/методики (рис. 3–7). На всех диаграммах статистически значимые отличия между рассматриваемыми группами отмечены скобкой с указанием уровня значимости p по критерию χ^2 .

На рис. 3 мы видим достоверное снижение процента ошибок с увеличением количества обращений у пациентов с саркомами, начиная с 4-го. Планирование облучения детей с этой патологией схоже с планированием облучения взрослых пациентов и требует индивидуального подхода в каждом случае.

Проведение краниального облучения у пациентов с острым лейкозом на первый взгляд радиотерапевта представляется хорошо знакомым по лечению пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Незнание нюансов этой методики у детей приводит к большому проценту ошибок при 1-м обращении (77,8 %). После коррекции планов уже при 2-м обращении мы видим достоверное снижение процента ошибок (см. рис. 4).

Методика краниоспинального облучения применяется редко во «взрослой» радиотерапии и требует накопления опыта. Достоверное, практически 5-кратное снижение процента ошибок мы видим лишь после 4-го обращения (см. рис. 6).

Иную ситуацию мы наблюдаем при оценке планов лечения пациентов с лимфомой Ходжкина. Несмотря на накопление опыта, уровень ошибок остается очень высоким (около 50 %) (см. рис. 5). Это можно объяснить особенностями распространения болезни у детей, поражением групп лимфатических узлов, «нетипичных» для взрослых пациентов (парастернальных, ретроперitoneальных, заднего средостения и др.).

Мы не получили достоверной разницы в результатах с увеличением количества обращений у пациентов

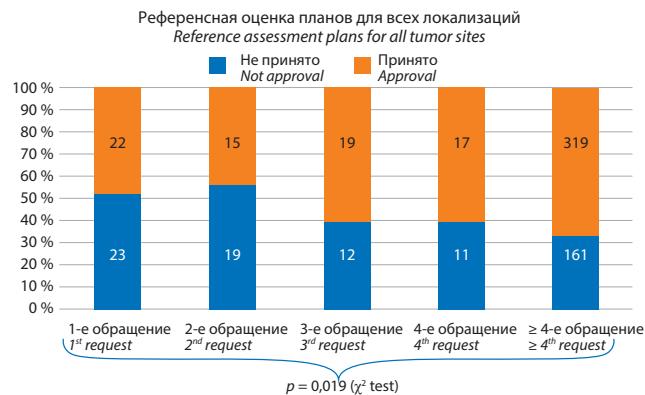


Рис. 2. Распределение принятия планов лечения в зависимости от количества обращений от клиники

Fig. 2. Treatment plan approval distribution by number of requests from the clinic

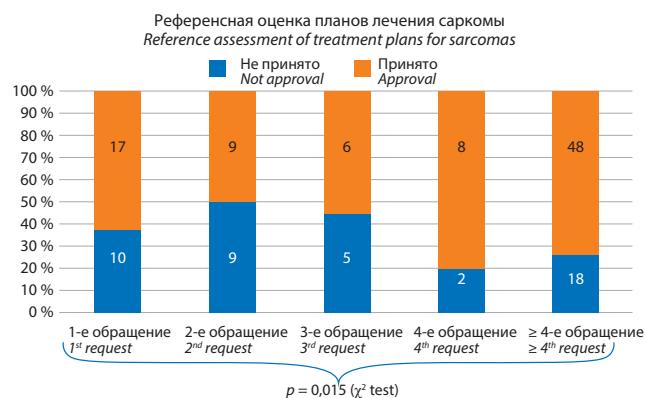


Рис. 3. Распределение принятия планов лечения пациентов с саркомами в зависимости от количества обращений от клиники

Fig. 3. Distribution of treatment plan approval for patient with sarcoma by number of requests from the clinic

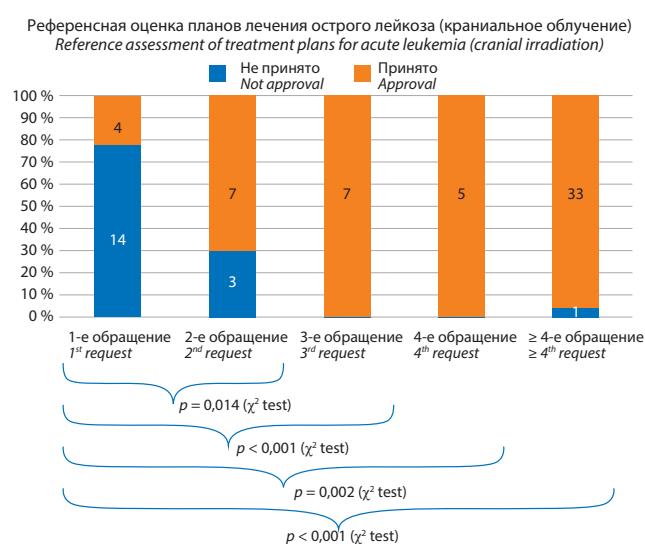


Рис. 4. Распределение принятия планов краниального облучения пациентов с острым лейкозом в зависимости от количества обращений от клиники

Fig. 4. Distribution of treatment plan approval for acute leukemia patients by number of requests from the clinic

Референсная оценка планов лечения лимфомы Ходжкина
 Reference assessment of treatment plans for Hodgkin's lymphoma

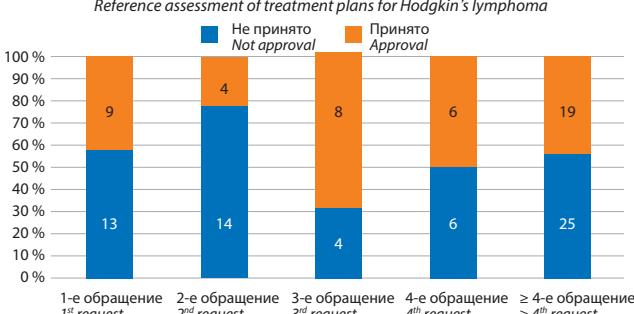


Рис. 5. Распределение принятия планов лечения пациентов с лимфомой Ходжкина

Fig. 5. Distribution of treatment plan approval of Hodgkin's lymphoma patients by number of requests from the clinic

Распределение принятия планов краиноспинального облучения пациентов с опухолями ЦНС

Distribution of treatment plan approval of patients with CNS tumors (craniospinal irradiation) by number of requests from the clinic

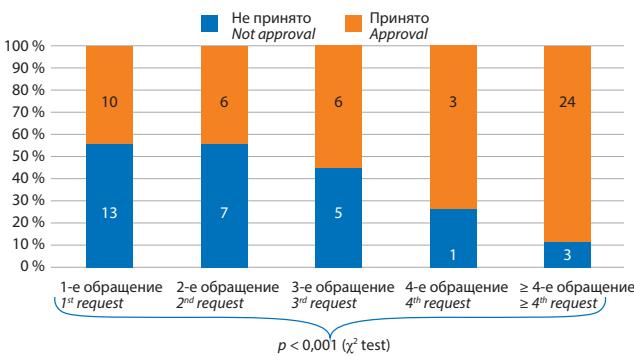


Рис. 6. Распределение принятия планов краиноспинального облучения пациентов с опухолями ЦНС

Fig. 6. Distribution of treatment plan approval of patients with CNS tumors (craniospinal irradiation) by number of requests from the clinic

Распределение планов локального облучения пациентов с опухолями ЦНС

Distribution of treatment plan approval of patients with CNS tumors (local treatment) by number of requests from the clinic



Рис. 7. Распределение планов локального облучения пациентов с опухолями ЦНС

Fig. 7. Distribution of treatment plan approval of patients with CNS tumors (local treatment) by number of requests from the clinic

с локальным облучением опухолей ЦНС (см. рис. 7). Методики локального облучения схожи у педиатрических и взрослых пациентов. Уровень ошибок находится на относительно низком уровне (25–30 %).

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что отказаться от референса планов ЛТ можно лишь после 2-го обращения от клиники у пациентов с краниальным облучением по поводу острого лейкоза, а также после 4-го обращения у пациентов с краниоспинальным облучением. При этом следует иметь в виду, что ошибки появляются и после указанного количества обращений, что может быть связано со сменой врача, занимающегося лечением детей в отделении радиотерапии, а также другими причинами.

Необходимые ресурсы для проведения референса

Опираясь на данные, полученные в 2024 г., в референсе планов ЛТ нуждались 329 детей (число пациентов в клиниках – менее 50 в год). Исходя из того, что около 43 % планов ЛТ будут иметь грубые ошибки хотя бы в одном параметре, во 2-й и последующих итерациях референса будут нуждаться еще как минимум около 140 пациентов. Таким образом, ежегодная потребность в референсной оценке составляет не менее 470 пациентов.

Оценивая временные затраты на проведение референсной оценки и опираясь на собственный опыт, можно говорить о разбросе с 25–30 мин до нескольких часов на 1 пациента, когда требовалось разобраться в сложной клинической ситуации, оценить вероятность и степень выраженности возможных осложнений, отфильтровать необходимые данные из нескольких десятков пакетов файлов.

Кроме того, необходимым условием проведения референса является наличие программного обеспечения для возможности чтения файлов в формате DICOM-RT из разных систем планирования, установленных в различных клиниках.

Заключение

Система референса планов/протоколов ЛТ в детской практике была нами разработана и успешно внедрена, она продемонстрировала свою необходимость и эффективность в исключении грубых ошибок на этапе планирования. Это способствовало улучшению качества ЛТ и, как следствие, результатов лечения пациентов.

Анализ показал, что 43,3 % планов имели замечания, требующие коррекции. Наиболее распространенные ошибки связаны с оконтуриванием мишени (36,7 %) и принятием плана в целом (36,1 %). Реже встречались ошибки в оконтуривании органов риска (2,3 %) и предписании доз (5,4 %), что свидетельствует о достаточно высоком уровне подготовки специалистов в этих аспектах.

Наибольшие трудности возникали при планировании ЛТ для пациентов с лимфомой Ходжкина (55,2 % ошибок) и краниоспинальным облучением (39,5 % ошибок). Для этих групп требуется особое внимание и дополнительные образовательные мероприятия. В то же время для пациентов с локальным облучением опухолей ЦНС и саркомами уровень ошибок был ниже и снижался быстрее с увеличением опыта клиники в планировании ЛТ при данных патологиях.

Проведение референсной оценки планов ЛТ привело к достоверному снижению количества ошибок с 51,1 % при 1-м обращении до 23,6 % после 4-го обращения. Это подтверждает образовательную ценность системы референса и ее роль в повышении квалификации специалистов.

В ходе исследования нами было установлено, что около 42 % детей с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации нуждаются в ЛТ (коэффициент использования ЛТ). Наибольшая потребность в референсной оценке планов наблюдается в клиниках с небольшим потоком пациентов детского возраста (менее 50 случаев в год). В данных клиниках проходят лечение около 20 % детей. По нашим оценкам, ежегодная потребность в референсной оценке составляет не менее 470 планов.

Для проведения референса необходимо специализированное программное обеспечение для работы с файлами DICOM-RT, а также нужны существенные временные ресурсы (от 30 мин до нескольких часов на пациента). Учитывая большое количество времени, необходимое для проведения референса, стоит рассмотреть вопрос об использовании систем искусственного интеллекта для более оперативного предоставления заключения региональным радиотерапевтам.

Для дальнейшего улучшения качества ЛТ в детской практике необходимо:

- обеспечить регулярный аудит планов ЛТ даже после накопления опыта клиниками, чтобы минимизировать ошибки, связанные с кадровыми изменениями;
- продолжить образовательные программы для радиотерапевтов, особенно по сложным методикам (краниоспинальное облучение, лимфома Ходжкина);
- расширить использование рекомендаций междисциплинарных совещаний и телемедицинских консультаций.

Референсная оценка планов/протоколов ЛТ у детей является важным инструментом повышения качества лечения и минимизации рисков. Внедрение системы референса планов ЛТ для детей доказало свою необходимость и эффективность.

Результаты проведенного исследования подчеркивают важность продолжения и расширения этой практики для обеспечения высокого качества лечения и снижения рисков для пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Baskar R., Lee K.A., Yeo R., Yeoh K.W. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci.* 2012;9(3):193–9. doi: 10.7150/ijms.3635.
2. Peters L.J., O'Sullivan B., Giralt J., Fitzgerald T.J., Trott A., Bernier J., Bourhis J., Yuen K., Fisher R., Rischin D. Critical impact of radiotherapy protocol compliance and quality in the treatment of advanced head and neck cancer: results from TROG 02.02. *J Clin Oncol.* 2010;28:2996–3001. doi: 10.1200/JCO.2009.27.4498.
3. Qureshi B.M., Mansha M.A., Karim M.U., Hafiz A., Ali N., Mirkhani B., Shaukat F., Tariq M., Abbasi A.N. Impact of peer review in the radiation treatment planning process: experience of a Tertiary Care University Hospital in Pakistan. *J Glob Oncol.* 2019;5:1–7. doi: 10.1200/JGO.19.00039.
4. Brunskill K., Nguyen T.K., Boldt R.G., Louie A.V., Warner A., Marks L.B., Palma D.A. Does peer review of radiation plans affect clinical care? a systematic review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(1):27–34. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.09.015.
5. Gondi V., Cui Y., Mehta M.P., Manfredi D., Xiao Y., Galvin J.M., Rowley H., Tome W.A. Real-time pretreatment review limits unacceptable deviations on a cooperative group radiation therapy technique trial: quality assurance results of RTOG 0933. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(3):564–70. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.10.054.
6. Jomy J., Lu R., Sharma R., Lin K.X., Chen D.C., Winter J., Raman S. A systematic review and meta-analysis on the impact of institutional peer review in radiation oncology. *Radiother Oncol.* 2025;202:110622. doi: 10.1016/j.radonc.2024.110622.
7. Kelly S.M., Turcas A., Corning C., Bailey S., Cañete A., Clementel E., di Cataldo A., Dieckmann K., Gaze M.N., Horan G., Jenney M., Ladenstein R., Padovani L., Valteau-Couanet D., Boterberg T., Mandeville H. Radiotherapy quality assurance in paediatric clinical trials: first report from six QUARTET-affiliated trials. *Radiother Oncol.* 2023;182:109549. doi: 10.1016/j.radonc.2023.109549.
8. Weiss E., Hess C.F. The impact of gross tumor volume (GTV) and clinical target volume (CTV) definition on the total accuracy in radiotherapy theoretical aspects and practical experiences. *Strahlenther Onkol.* 2003;179(11):745–53. doi: 10.1007/s00066-003-1124-y.
9. Mitchell J.D., Chesnut T.J., Eastham D.V., Demandante C.N., Hoopes D.J. Detailed prospective peer review in a community radiation oncology clinic. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7(1):50–6. doi: 10.1016/j.prro.2016.08.011.
10. Huo M., Gorayski P., Poulsen M., Thompson K., Pinkham M.B. Evidence-based peer review for radiation therapy – updated review of the literature with a focus on tumour subsite and treatment modality. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2017;29(10):680–8. doi: 10.1016/j.clon.2017.08.002.
11. Montague E., Roques T., Spencer K., Burnett A., Lourenco J., Thorp N. How Long does contouring really take? results of the Royal College of Radiologists Contouring Surveys. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2024;36(6):335–42. doi: 10.1016/j.clon.2024.03.005.
12. Ballo M.T., Chronowski G.M., Schlembach P.J., Bloom E.S., Arzu I.Y., Kuban D.A. Prospective peer review quality assurance for outpatient radiation therapy. *Pract Radiat Oncol.* 2014;4(5):279–84. doi: 10.1016/j.prro.2013.11.004.
13. Joye I., Lambrecht M., Jegou D., Hortobágyi E., Scalliet P., Haustermans K. Does a central review platform improve the quality of radiotherapy for rectal cancer? Results of a national quality assurance project. *Radiother Oncol.* 2014;111(3):400–5. doi: 10.1016/j.radonc.2014.03.003.
14. Jairam V., Roberts K.B., Yu J.B. Historical trends in the use of radiation therapy for pediatric cancers: 1973–2008. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(3):e151–5. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.10.007.
15. Bishr M.K., Zaghloul M.S., Elmaraghi C., Galal A., Abdelaziz M.S., Elghazawy H.I., Shaheen H., Ramzy E.S., Mesbah A., Eissa S.K., Hegazy R., Hamza A.M., Elkhatib N., Mousa A.G. The radiotherapy utilization rate in pediatric tumors: An analysis of 13,305 patients. *Radiother Oncol.* 2021;154:220–6. doi: 10.1016/j.radonc.2020.09.058.
16. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприной, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2024. [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. M., 2024. (In Russ.)].
17. Острый лимфобластный лейкоз у детей: клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2024. 278 с. [Электронный ресурс]: https://cr.menzdrav.gov.ru/view-cr/529_2 (дата обращения: 02.09.2025). [Acute lymphoblastic leukemia in children: clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. M., 2024. 278 p. [Electronic resource]: https://cr.menzdrav.gov.ru/view-cr/529_2 (accessed 09.02.2025). (In Russ.)].
18. Лимфома Ходжкина у взрослых: клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2024. 141 с. [Электронный ресурс]: https://cr.menzdrav.gov.ru/view-cr/139_2 (дата обращения: 02.09.2025). [Hodgkin's lymphoma in adults: clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. M., 2024. 141 p. [Electronic resource]: https://cr.menzdrav.gov.ru/view-cr/139_2 (accessed 02.09.2025). (In Russ.)].
19. Ajithkumar T., Horan G., Padovani L., Thorp N., Timmermann B., Alapetite C., Gandola L., Ramos M., Van Beek K., Christiaens M., Lassen-Ramshad Y., Magelssen H., Nilsson K., Saran F., Rombi B., Kortmann R., Janssens G.O.; SIOPE BTG Radiotherapy Group. SIOPE – Brain tumor group consensus guideline on craniospinal target volume delineation for high-precision radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2018;128(2):192–7. doi: 10.1016/j.radonc.2018.04.016.
20. Саркомы мягких тканей: клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2024. 185 с. [Электронный ресурс]: https://cr.menzdrav.gov.ru/preview-cr/515_3 (дата обращения: 02.09.2025). [Soft tissue sarcomas: clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. M., 2024. 185 p. [Electronic resource]: https://cr.menzdrav.gov.ru/preview-cr/515_3 (accessed 02.09.2025). (In Russ.)].
21. Злокачественные новообразования костей и суставных хрящей: остеосаркома, саркома Юинга: клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2024. 140 с. [Электронный ресурс]: https://cr.menzdrav.gov.ru/preview-cr/70_2 (дата обращения: 02.09.2025). [Malignant neoplasms of bones and articular cartilage: osteosarcoma, Ewing's sarcoma: clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. M., 2024. 140 p. [Electronic resource]: https://cr.menzdrav.gov.ru/preview-cr/70_2 (accessed 02.09.2025). (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 20.09.2025. Принята в печать: 01.11.2025.

Article was received by the editorial staff: 20.09.2025. Accepted for publication: 01.11.2025.

Отдаленные токсические эффекты химиолучевой терапии у пациентов с медуллобластомой группы стандартного риска

А.Н. Флегонтов¹, А.Е. Друй¹, А.В. Процветкина¹, Д.Р. Гайнуллина^{1,2}, М.А. Евдокимова¹,
Е.Ю. Ильина¹, А.В. Артемов¹, В.В. Горностаев¹, Е.А. Сальникова¹, А.Е. Сысоев¹, А.А. Меришавян¹,
М.М. Колдашева¹, В.А. Дегтярев¹, И.Н. Касич¹, Д.А. Емельянова¹, И.Г. Вилесова¹, Г.А. Новичкова¹,
Н.С. Грачев¹, А.И. Каракунский¹, Л.И. Папуша¹

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

²ФГБУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; Россия, 119234, Москва, Ленинские Горы, 1

Контактные данные: Андрей Николаевич Флегонтов drew_23@mail.ru

Введение. Медуллобластома (МБ) – одна из наиболее частых злокачественных опухолей центральной нервной системы у детей. В группе стандартного риска 5-летняя общая выживаемость достигает 75–85 %, однако высокая эффективность лечения сопровождается высоким риском развития отдаленных токсических эффектов, оказывающих существенное влияние на качество жизни пациентов. К наиболее распространенным осложнениям относятся когнитивные и эндокринные нарушения, нейросенсорная тугоухость и сколиоз. При этом наблюдение за пациентами в отдаленные сроки остается нестандартизированным.

Цель работы: комплексная оценка структуры и частоты отдаленных осложнений химиолучевой терапии у детей с МБ группы стандартного риска и выявление факторов, влияющих на их развитие.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 144 пациентов с МБ группы стандартного риска, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в 2013–2023 гг. Все пациенты после операции получили краиноспинальное облучение в дозе 23,4–24,0 Гр или 35,2–36,0 Гр с бустом до 54–55 Гр и поддерживающей химиотерапией (ломустин, цисплатин, винкристин). Для оценки большинства отдаленных эффектов (эндокринные нарушения, нейросенсорная тугоухость, сколиоз, хроническая нутритивная недостаточность, полинейропатия) использованы клинико-лабораторные данные 55 пациентов, нарушения психической деятельности проанализированы у 30, онкологический катамнез для оценки развития радиоиндуцированных опухолей был доступен у 144 пациентов. Частота осложнений оценивалась по кривым кумулятивной частоты с учетом конкурирующих рисков, сравнение подгрупп – с использованием теста Грея, значения считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Медиана возраста на момент начала лучевой терапии составила 8,2 года, медиана наблюдения – 3,2 года. Наиболее частыми осложнениями были когнитивные (96,7 %) и эндокринные (89,1 %) нарушения. Реже отмечались сколиоз (50,9 %), нейросенсорная тугоухость (47,3 %), нутритивная недостаточность (32,7 %) и полинейропатия (25,5 %), вторичные опухоли зарегистрированы у 4,2 % пациентов. Среди нарушений психической деятельности наиболее часто наблюдалось снижение нейродинамических параметров, внимания, памяти, психоэмоциональной устойчивости и трудности обучения. После завершения терапии статистически значимо увеличивалась частота нарушений памяти ($p = 0,01$) и трудностей обучения ($p = 0,027$). Признаки соматотропной недостаточности выявлены у 70,1 % пациентов (медиана времени до манифестации – 1,7 года), у 43 % диагноз был подтвержден, заместительная терапия гормоном роста инициирована лишь у трети пациентов. Гипотиреоз диагностирован в 69,1 % случаев, вторичный гипокортicotизм – в 21,8 %, нарушения гонадной функции – в 16,4 %. Дефицит соматотропного гормона и гипотиреоз развивались значимо раньше у пациентов, получивших краиноспинальное облучение в дозе 35,2 Гр, однако их долгосрочная частота была сопоставимой с группой пациентов, получивших 23,4 Гр. Кумулятивная частота развития радиоиндуцированных опухолей через 6 лет после начала терапии составила 4,7 %, в структуре преобладали диффузные глиомы высокой степени злокачественности ($n = 3$), медиана выживаемости при которых не превышала 1 года.

Заключение. Химиолучевая терапия МБ группы стандартного риска сопровождается развитием отдаленных осложнений, преимущественно когнитивных и эндокринных, однако при своевременном выявлении большинство из них могут хорошо контролироваться. Неоправданная дезскалация лечения без надежных прогностических оснований недопустима ввиду высокого риска фатальных рецидивов. Систематический мониторинг поздних эффектов терапии, применение современных методов снижения токсичности и развитие программ реабилитации позволяют улучшить качество жизни выживших пациентов и должны рассматриваться как неотъемлемая часть ведения пациентов с МБ.

Ключевые слова: медуллобластома, группа стандартного риска, химиолучевая терапия, краиноспинальное облучение, отдаленные токсические эффекты, когнитивные нарушения, эндокринные осложнения, ототоксичность, радиоиндуцированные опухоли

Для цитирования: Флегонтов А.Н., Друй А.Е., Процветкина А.В., Гайнуллина Д.Р., Евдокимова М.А., Ильина Е.Ю., Артемов А.В., Горностаев В.В., Сальникова Е.А., Сысоев А.Е., Меришавян А.А., Колдашева М.М., Дегтярев В.А., Касич И.Н., Емельянова Д.А., Вилесова И.Г., Новичкова Г.А., Грачев Н.С., Каракунский А.И., Папуша Л.И. Отдаленные токсические эффекты химиолучевой терапии у пациентов с медуллобластомой группы стандартного риска. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(4):37–55.

Информация об авторах

- А.Н. Флегонтов: аспирант, врач-детский онколог отделения нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: drew_23@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8049-1908>, SPIN-код: 3106-7523
- А.Е. Друй: д.м.н., заведующий лабораторией молекулярной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alexander.druy@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>, SPIN-код: 9072-9427
- А.В. Процветкина: биостатистик отдела биостатистики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: a.procvetkina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8562-8945>
- Д.Р. Гайнуллина: медицинский психолог отделения клинической психологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, аспирант кафедры нейро- и патопсихологии факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова, e-mail: dina.gaynullina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0006-3412-5380>
- М.А. Евдокимова: младший научный сотрудник, медицинский психолог отделения клинической психологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: maria.evdkimova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0008-7620-3206>
- Е.Ю. Ильина: к.м.н., врач-детский эндокринолог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: elena.ilina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9177-5252>
- А.В. Артемов: к.м.н., врач-рентгенолог рентгенологического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: anton.artemov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0628-1726>
- В.В. Горностаев: врач-лучевой терапевт отделения лучевой терапии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: vladimir.gornostaev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1261-2963>, SPIN-код: 4097-8185
- Е.А. Сальникова: к.м.н., врач-детский онколог, старший научный сотрудник отдела оптимизации терапии опухолей центральной нервной системы, заведующая отделом клинико-экспертной работы НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: ekaterina.salnikova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9846-2793>, SPIN-код: 6205-7410
- А.Е. Сысоев: врач-детский онколог отделения нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: andrey.sysoev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0005-1920-9343>
- А.А. Меришавян: врач-детский онколог отделения нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: artur.merishavyan@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5310-5928>
- М.М. Колдашева: врач-детский онколог отделения нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: marina.koldasheva@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2189-8126>
- В.А. Дегтярев: врач-детский онколог отделения нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: vitaly.degtyarev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9722-4590>, SPIN-код: 5778-9220
- И.Н. Касич: врач-детский онколог отделения нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: igor.kasich@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0899-5957>, SPIN-код: 7943-2287
- Д.А. Емельянова: врач-детский онколог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: diana.emelyanova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0006-3513-8060>
- И.Г. Вилесова: врач-детский онколог стационара кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: irina.vilesova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6296-4305>, SPIN-код: 4668-4813
- Г.А. Новичкова: д.м.н., профессор, научный руководитель НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава России, e-mail: galina.novichkova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>, SPIN-код: 7890-1419
- Н.С. Грачев: д.м.н., профессор, генеральный директор НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nikolay.grachev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>, SPIN-код: 2836-2349
- А.И. Каракунский: д.м.н., профессор, директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alexander.karachunski@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>
- Л.И. Папуша: д.м.н., заведующая отделением нейроонкологии, заведующая отделом оптимизации терапии опухолей центральной нервной системы НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: lydmila.papusha@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>
- Вклад авторов**
- А.Н. Флегонтов: определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, разработка методологии, администрирование проекта, обеспечение исследования, валидация, визуализация, написание текста статьи
- А.Е. Друй: определение концепции, разработка методологии, администрирование проекта, обеспечение исследования, руководство исследованием, валидация, визуализация, пересмотр и редактирование статьи
- А.В. Процветкина: работа с данными, анализ данных, разработка методологии, визуализация
- Д.Р. Гайнуллина, М.А. Евдокимова: определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, разработка методологии, валидация, визуализация, написание текста статьи, пересмотр и редактирование статьи
- Е.Ю. Ильина: работа с данными, анализ данных, валидация, пересмотр и редактирование статьи
- А.В. Артемов, В.В. Горностаев, Е.А. Сальникова, А.Е. Сысоев, А.А. Меришавян, М.М. Колдашева, В.А. Дегтярев, И.Н. Касич, Д.А. Емельянова, И.Г. Вилесова: работа с данными, анализ данных, проведение исследования, обеспечение исследования
- Г.А. Новичкова, Н.С. Грачев, А.И. Каракунский: администрирование проекта, обеспечение исследования, руководство исследованием
- Л.И. Папуша: определение концепции, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, разработка методологии, администрирование проекта, обеспечение исследования, руководство исследованием, валидация, визуализация, пересмотр и редактирование рукописи

Long-term toxicities of chemoradiotherapy in children with standard-risk medulloblastoma

A.N. Flegontov¹, A.E. Druy¹, A.V. Prosvetkina¹, D.R. Gaynullina^{1, 2}, M.A. Evdokimova¹, E.Yu. Ilyina¹, A.V. Artyomov¹, V.V. Gornostaev¹, E.A. Salnikova¹, A.E. Sysoev¹, A.A. Merishavyan¹, M.M. Koldasheva¹, V.A. Degtyarev¹, I.N. Kasich¹, D.A. Emelyanova¹, I.G. Vilesova¹, G.A. Novichkova¹, N.S. Grachev¹, A.I. Karachunskiy¹, L.I. Papusha¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow, 119234, Russia

Background. Medulloblastoma (MB) is one of the most common malignant brain tumors in children. In the standard-risk group, 5-year overall survival reaches 75–85 %, however, high treatment efficacy is accompanied by a considerable risk of late toxic effects that substantially impact patients' quality of life. The most prevalent complications include cognitive and endocrine disorders, sensorineural hearing loss, and scoliosis. Long-term follow-up of survivors remains non-standardized.

The aim of this study was to comprehensively assess the spectrum and frequency of late effects after chemoradiotherapy in children with standard-risk MB and to identify factors influencing their development.

Materials and methods. A retrospective analysis was performed in 144 patients with standard-risk MB treated at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center between 2013 and 2023. All patients received craniospinal irradiation at a dose of 23.4–24.0 Gy or 35.2–36.0 Gy with a posterior fossa boost to 54–55 Gy, followed by maintenance chemotherapy (lomustine, cisplatin, vincristine). To assess late effects (endocrine dysfunction, sensorineural hearing loss, scoliosis, chronic nutritional deficiency, polyneuropathy), detailed clinical and laboratory data were available for 55 patients, neurocognitive outcomes were analyzed in 30, and oncologic follow-up for secondary tumors in all 144. The cumulative incidence of complications was estimated using competing-risks methodology, subgroup comparisons were performed with Gray's test, with $p < 0.05$ considered statistically significant.

Results. The median age at the start of radiotherapy was 8.2 years, median follow-up 3.2 years. The most frequent late effects were cognitive (96.7 %) and endocrine disorders (89.1 %). Less frequent complications included scoliosis (50.9 %), sensorineural hearing loss (47.3 %), nutritional deficiency (32.7 %), and polyneuropathy (25.5 %), secondary neoplasms occurred in 4.2 % of patients. The most common cognitive impairments involved reduced psychomotor speed, attention, memory, emotional stability, and learning ability. Following therapy, a statistically significant increase was observed in the frequency of memory impairment ($p = 0.01$) and learning difficulties ($p = 0.027$). Growth hormone deficiency was detected in 70.1 % of patients (median time to onset – 1.7 years), the diagnosis was confirmed in 43 %, and growth hormones replacement therapy was initiated in only one-third. Hypothyroidism was diagnosed in 69.1 %, secondary adrenal insufficiency in 21.8 %, and gonadal dysfunction in 16.4 %. Growth hormone deficiency and hypothyroidism developed significantly earlier in patients who received craniospinal irradiation 35.2 Gy, although their long-term cumulative incidence was similar to those treated with 23.4 Gy. The 6-year cumulative incidence of secondary neoplasms was 4.7 %; most were high-grade diffuse gliomas ($n = 3$) with a median survival not exceeding one year.

Conclusions. Chemoradiotherapy for standard-risk MB is associated with a wide spectrum of late toxicities, predominantly cognitive and endocrine, most of which can be effectively managed when detected in a timely manner. Unwarranted de-escalation of therapy without reliable prognostic justification is unacceptable due to the high risk of fatal relapse. Systematic long-term monitoring of late effects, application of modern toxicity-reduction approaches, and comprehensive rehabilitation programs are essential components of optimal survivorship care for patients with MB.

Key words: medulloblastoma, standard-risk group, chemo-radiotherapy, craniospinal irradiation, late toxic effects, cognitive impairment, endocrine complications, ototoxicity, radiation-induced tumours

For citation: Flegontov A.N., Druy A.E., Protsvetkina A.V., Gaynullina D.R., Evdokimova M.A., Ilyina E.Yu., Artyomov A.V., Gornostaev V.V., Salnikova E.A., Sysoev A.E., Merishavyan A.A., Koldasheva M.M., Degtyarev V.A., Kasich I.N., Emelyanova D.A., Vilesova I.G., Novichkova G.A., Grachev N.S., Karachunskiy A.I., Papusha L.I. Long-term toxicities of chemoradiotherapy in children with standard-risk medulloblastoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(4):37–55.

Information about the authors

A.N. Flegontov: Postgraduate Researcher, Pediatric Oncologist, Department of Neuro-Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: drew_23@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8049-1908>, SPIN-code: 3106-7523

A.E. Druy: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexander.druy@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>, SPIN-code: 9072-9427

A.V. Protsvetkina: Biostatistician, Department of Biostatistics, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: a.prosvetkina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8562-8945>

D.R. Gaynullina: Medical Psychologist, Department of Clinical Psychology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Postgraduate Researcher, Department of Neuro- and Pathopsychology, Faculty of Psychology, Lomonosov Moscow State University, e-mail: dina.gaynullina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0006-3412-5380>

M.A. Evdokimova: Junior Researcher, Medical Psychologist, Department of Clinical Psychology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: maria.evdokimova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0008-7620-3206>

E.Yu. Ilyina: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Endocrinologist, Consultative Department, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena.ilina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9177-5252>

A.V. Artyomov: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist, Department of Radiology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: anton.artemov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0628-1726>

V.V. Gornostaev: Radiation Oncologist, Department of Radiation Therapy, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vladimir.gornostaev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1261-2963>, SPIN-code: 4097-8185

E.A. Salnikova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Senior Researcher, Department of Optimization of Therapy for Central Nervous System Tumors, Head of the Department of Clinical and Expert Work, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ekaterina.salnikova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9846-2793>, SPIN-code: 6205-7410

A.E. Sysoev: Pediatric Oncologist, Department of Neuro-Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: andrey.sysoev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0005-1920-9343>

A.A. Merishavyan: Pediatric Oncologist, Department of Neuro-Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: artur.merishavyan@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5310-5928>

M.M. Koldasheva: Pediatric Oncologist, Department of Neuro-Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: marina.koldasheva@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2189-8126>

V.A. Degtyarev: Pediatric Oncologist, Department of Neuro-Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vitaly.degtyarev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9722-4590>, SPIN-code: 5778-9220

I.N. Kasich: Pediatric Oncologist, Department of Neuro-Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: igor.kasich@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0899-5957>, SPIN-code: 7943-2287

D.A. Emelyanova: Pediatric Oncologist, Consultative Department, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: diana.emelyanova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0006-3513-8060>

I.G. Vilesova: Pediatric Oncologist, Short-Stay Treatment Unit, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: irina.vilesova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6296-4305>, SPIN-code: 4668-4813

G.A. Novichkova: 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, Chief Freelance Pediatric Oncologist-Hematologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: galina.novichkova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>, SPIN-code: 7890-1419

N.S. Grachev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, General Director of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nikolay.grachev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>, SPIN-code: 2836-2349

A.I. Karachunskiy: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexander.karachunski@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>

L.I. Papusha: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Neuro-Oncology, Head of the Department of Optimization of Therapy for Central Nervous System Tumors, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lydmila.papusha@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Authors' contributions

A.N. Flegontov: conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, project administration, resources, validation, visualization, writing original draft

A.E. Dray: conceptualization, methodology, project administration, resources, supervision, validation, visualization, writing review and editing

A.V. Protsvetkina: data curation, formal analysis, methodology, visualization

D.R. Gainullina, M.A. Evdokimova: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Validation, Visualization, Writing original draft, Writing review and editing

E.Yu. Ilyina: data curation, formal analysis, validation, writing review and editing

A.V. Artyomov, V.V. Gornostaeva, E.A. Salnikova, A.E. Sysoev, A.A. Merishavyan, M.M. Koldasheva, V.A. Degtyarev, I.N. Kasich, D.A. Emelyanova,

I.G. Vilesova: data curation, formal analysis, investigation, resources

G.A. Novichkova, N.S. Grachev, A.I. Karachunsky: project administration, resources, supervision

L.I. Papusha: conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, project administration, resources, supervision, validation, visualization, writing review and editing

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was conducted without sponsorship.

Введение

Медуллобластома (МБ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей центральной нервной системы (ЦНС) у детей, составляя до 20 % всех первичных нейроонкологических опухолей в педиатрической популяции [1, 2]. Внедрение комплексного подхода к лечению, включающего хирургическое вмешательство, краиноспинальное облучение (КСО) и системную химиотерапию, позволило значительно улучшить показатели выживаемости. Так, у пациентов группы стандартного риска 5-летняя общая выживаемость достигает 75–85 % [3–5].

Тем не менее достижение высокой эффективности терапии сопряжено с высоким риском развития отдаленных осложнений, оказывающих значительное влияние на качество жизни пациентов. К наиболее частым из них относят когнитивные и эндокринные нарушения, нейросенсорную тугоухость [1, 6, 7]. Кроме того, несмотря на сравнительно невысокую частоту встречаемости, радиоиндуцированные опухоли представляют собой тяжелое осложнение с неблагоприятным прогнозом, что требует длительного диспансерного наблюдения за пациентами.

Несмотря на высокую клиническую значимость данной проблемы, наблюдение за пациентами в отдаленные сроки после окончания лечения часто не является стандартизованным. Оценка состояния когнитивных функций, в том числе в динамике, часто не проводится на регулярной основе, хотя, по данным литературы, нарушения памяти, внимания, скорости обработки информации и других параметров высшей психической деятельности встречаются у значительного числа выживших [2, 8]. Эндокринные осложнения, в том числе дефицит соматотропного гормона (СТГ), гипотиреоз и гипогонадизм, также развиваются у значительной доли пациентов, однако диагноз подтверждается не всегда своевременно, что может отсрочить начало заместительной гормональной терапии и снизить качество жизни пациентов [9, 10].

Соматотропная недостаточность является наиболее частым эндокринным осложнением после проведенного КСО и зависит от дозы лучевой терапии [9]. Однако даже при использовании сниженной дозы КСО (например, 23,4 Гр) частота развития клинически выраженного дефицита СТГ остается высокой [11]. Кроме того, назначение заместительной терапии гормоном роста может быть отсрочено по организационным причинам и из-за недостаточной информированности пациентов [12].

Ототоксичность, преимущественно обусловленная применением цисплатина в рамках поддерживающей терапии, также является значимым осложнением. При этом аудиологическое обследование в ряде случаев проводится нерегулярно, что затрудняет своевременную диагностику нарушений слуха [13].

Таким образом, актуальной остается задача комплексной оценки отдаленных последствий терапии у пациентов с МБ группы стандартного риска, получавших лечение в рамках единого протокола. Особое значение представляет анализ частоты и характера осложнений, уровня их верификации и последующего мониторинга, а также изучение возможного влияния таких факторов, как возраст на момент начала терапии и доза КСО.

Целью настоящего исследования являлось систематизированное описание спектра отдаленных токсических эффектов у пациентов с МБ группы стандартного риска с акцентом на выявление ограничений текущей практики наблюдения и возможные направления ее оптимизации.

Материалы и методы

В период с 2013 по 2023 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проходили лечение и/или наблюдались 144 пациента с МБ группы стандартного риска, соответствовавшие на момент начала терапии следующим критериям: возраст старше 3 лет (5 лет для десмопластического гистологического типа и/или молекулярной подгруппы SHH), объем остаточной опухоли

менее 1,5 см³, отсутствие метастазов, неанапластический гистологический тип, отсутствие амплификации генов *MYC/MYCN*.

Всем пациентам после оперативного этапа проводилось КСО в дозе 23,4–24,0 Гр или 35,2–36,0 Гр с последующим бустом на заднюю черепную ямку до суммарной дозы 54–55 Гр, а также поддерживающая химиотерапия, включающая ломустин, цисплатин и винкристин. Кумулятивная доза цисплатина в рамках поддерживающей терапии составляла 560 мг/м².

Был проведен анализ основных видов отдаленных токсических эффектов химиолечевой терапии: нарушения высших психических функций, эндокринная дисфункция, нейросенсорная тугоухость, сколиоз, хроническая нутритивная недостаточность, полинейропатия, развитие вторичных опухолей.

Онкологический катамнез был доступен для всех пациентов, в связи с чем оценка развития вторичных опухолей проводилась во всей когорте (*n* = 144). Для оценки большинства отдаленных эффектов (эндокринопатии, нейросенсорная тугоухость, сколиоз, нутритивная недостаточность, полинейропатия) были проанализированы данные 55 пациентов, для которых были доступны достаточная клиническая информация и результаты лабораторно-инструментальных исследований. Анализ когнитивных и поведенческих нарушений был проведен у 30 пациентов, для которых были доступны заключения специалистов, позволившие оценить параметры психического функционирования до начала лучевой терапии и в ходе последующего наблюдения.

Схема включения пациентов в исследование представлена на рис. 1.



Рис. 1. Схема включения пациентов с МБ группы стандартного риска в анализ отдаленных эффектов терапии. ВПФ – высшие психические функции

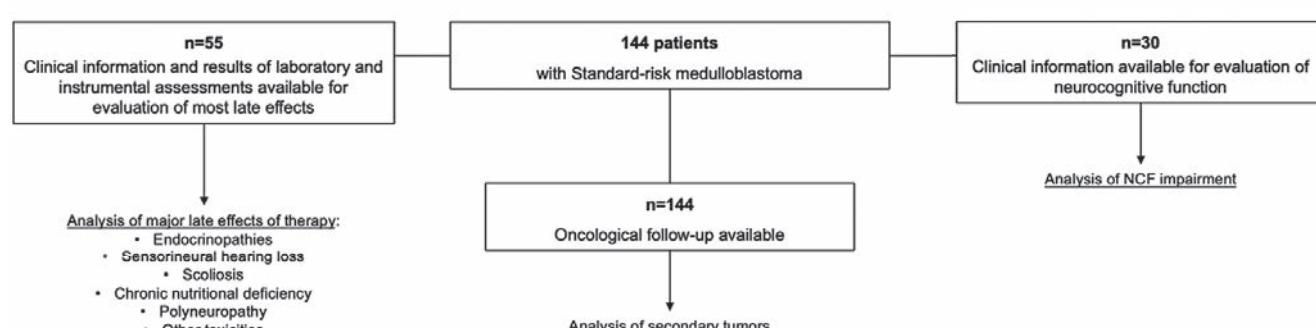


Fig. 1. Flow diagram of the inclusion of standard-risk medulloblastoma patients in the analysis of long-term treatment effects. NCF – neurocognitive functions

Оценка эндокринных нарушений

Анализ эндокринных осложнений включал оценку секреции гормона роста, функции щитовидной железы, надпочечников и гонад. Оценка проводилась на основании клинических данных, результатов лабораторно-инструментальных исследований и заключений врача-эндокринолога.

Для анализа дефицита СТГ учитывались антропометрические (рост и темпы роста), лабораторно-инструментальные (уровень инсулиноподобного фактора роста-1, костный возраст) показатели, данные СТГ-стимуляционных проб (при наличии), а также заключения профильных специалистов. К признакам соматотропной недостаточности относили снижение темпов роста более чем на 2 SDS (standard deviation score, коэффициент стандартного отклонения) в сочетании хотя бы с одним из следующих параметров: показатель инсулиноподобного фактора роста-1 < -2 SDS (у большинства пациентов, $n = 47$; 85,5 %), дефицит роста < -2 SDS или отставание костного возраста от хронологического более чем на 2 года.

В анализ кумулятивной частоты развития признаков дефицита СТГ включались только пациенты, прошедшие первое эндокринологическое обследование в течение 18 мес от начала лучевой терапии, что позволило корректно определить время появления признаков дефицита СТГ.

Подтвержденным дефицит СТГ считался при наличии положительных результатов СТГ-стимуляционных тестов, проведенных в специализированном учреждении. В случаях отсутствия тестирования диагноз также признавался подтвержденным при наличии характерной клинико-лабораторной картины, заключения эндокринолога и документированного назначения заместительной терапии гормоном роста.

Диагностика гипотиреоза проводилась по результатам регулярного лабораторного скрининга (тиреотропный гормон, свободный T4). Первичный гипотиреоз диагностировался при устойчивом повышении тиреотропного гормона > 10 мМЕ/л в сочетании с пониженным или нормальным свободным T4. Субклинический гипотиреоз учитывался при умеренном повышении тиреотропного гормона (5–10 мМЕ/л) при нормальном уровне свободного T4. Вторичный гипотиреоз определялся при снижении уровня свободного T4 в сочетании с нормальным или пониженным уровнем тиреотропного гормона. Всем пациентам после КСО проводилась ультразвуковая оценка объема щитовидной железы в динамике.

Вторичный гипокортицизм определялся при уровне базального кортизола < 100 нмоль/л и наличии характерной клинической симптоматики, при значениях базального кортизола 100–500 нмоль/л проводились дополнительные подтверждающие тесты, позволяющие верифицировать диагноз. Пациенты с глюкокортикоид-индуцированным характером вторичной надпочечниковой недостаточности были исключены из анализа.

Оценка гонадной функции проводилась у пациентов, достигших возраста, соответствующего ожидаемому началу или течению полового созревания, а также у детей с подозрением на преждевременное половое развитие. Анализ включал данные физикального осмотра (оценку стадии полового развития по классификации Tanner), показатели гонадотропинов и половых стероидов, а также заключения врача-эндокринолога. Гипергонадотропный гипогонадизм диагностировался при задержке или остановке пубертата на фоне сниженных уровней половых стероидов и повышенных значений лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Гипогонадотропный гипогонадизм определялся при снижении как гонадотропинов, так и половых гормонов в сочетании с отсутствием признаков пубертата или его прогрессирования. Преждевременное половое развитие устанавливалось при появлении признаков пубертата до 8 лет у девочек и до 9 лет у мальчиков, подтверждалось лабораторными показателями и сопровождалось назначением терапии агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона.

Оценка других отдаленных эффектов терапии

Нейросенсорная тугоухость оценивалась на основании заключений оториноларинголога или сурдолога. В данном исследовании зависимость частоты тугоухости от дозы КСО не анализировалась.

Сколиотическая деформация позвоночника оценивалась на основании медицинской документации и заключений специалистов, участвующих в катамнестическом наблюдении (неврологов, реабилитологов). Ни в одном из задокументированных случаев сколиоза диагноз не был подтвержден ортопедом и не сопровождался рентгенологической верификацией или количественной оценкой степени искривления.

Хроническая нутритивная недостаточность и полинейропатия оценивались на момент последнего наблюдения. Диагноз умеренной или тяжелой степени устанавливался при массе тела ниже -2 SDS от возрастной нормы по данным антропометрии. Полинейропатия диагностировалась на основании заключений невролога при наличии характерных жалоб, данных неврологического осмотра и в ряде случаев результатов электронейромиографии.

Радиоиндуцированные опухоли

Диагноз устанавливался на основании гистологического подтверждения, а при невозможности биопсии – по типичной рентгенологической картине в сочетании с клинико-радиологической динамикой. В 1 случае для окончательной верификации диагноза потребовалось проведение молекулярно-генетического исследования, включавшего анализ метилирования ДНК.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программной среды R. Количествен-

ные переменные описывались с использованием медианы, категориальные переменные – в виде абсолютных значений и долей (%). Для сравнения категориальных переменных применялся критерий χ^2 . Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Изменения частоты нарушений высших психических функций между двумя временными точками (до начала лучевой терапии и на момент последнего наблюдения) оценивались с использованием теста Мак-Немара для парных категориальных данных.

Для анализа временных характеристик развития отдаленных осложнений (дефицит СТГ, гипотиреоз, ототоксичность, сколиоз) использовались кривые кумулятивной частоты событий с учетом конкурирующих рисков. Сравнение подгрупп осуществлялось с использованием теста Грея.

В качестве потенциальных факторов риска рассматривались доза КСО (23,4–24,0 Гр против 35,2–36,0 Гр) и возраст пациента на момент начала лучевой терапии (< 7 и ≥ 7 лет), с учетом известных возраст-зависимых различий в чувствительности развивающихся органов и систем к ионизирующему излучению [8, 14–16].

Результаты

Медиана возраста пациентов на момент начала лучевой терапии составила 8,2 года. Большинство пациентов ($n = 41$; 74,5 %) получили КСО в дозе 23,4 Гр, 14 (25,5 %) – в дозе 35,2 Гр. Медиана наблюдения от начала лучевой терапии составила 3,2 года. Общая характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов и отдаленных эффектов терапии

Table 1. Baseline characteristics of patients and long-term treatment effects

Параметр Parameter	Значение Value
Соотношение по полу <i>Sex ratio</i>	1:1
Медиана возраста на момент начала лучевой терапии, годы <i>Median age at the start of radiotherapy, years</i>	8,2 (3,3–16,1)
Доза КСО, n (%): <i>Dose of craniospinal irradiation, n (%)</i> :	
23,4 Гр/Gy	41 (74,5)
35,2 Гр/Gy	14 (25,5)
Медиана длительности наблюдения от начала лучевой терапии, годы <i>Median follow-up duration from the start of radiotherapy, years</i>	3,2 (1,2–10,9)
Отдаленные эффекты химиолучевой терапии, n (%): <i>Late effects of chemoradiotherapy, n (%)</i> :	
нарушения психической деятельности <i>cognitive/psychological impairment</i>	29/30 (96,7)
эндокринные нарушения <i>endocrine disorders</i>	49/55 (89,1)
сколиоз <i>scoliosis</i>	28/55 (50,9)
нейросенсорная тугоухость <i>sensorineural hearing loss</i>	26/55 (47,3)
хроническая нутритивная недостаточность умеренной/тяжелой степени <i>chronic moderate/severe nutritional deficiency</i>	18/55 (32,7)
полинейропатия <i>polyneuropathy</i>	14/55 (25,5)
радиоиндуцированные опухоли <i>radiation-induced tumors</i>	6/144 (4,2)
другие проявления <i>other toxicities</i>	2/55 (3,6)

Наиболее частыми поздними осложнениями были когнитивные нарушения (96,7 %) и эндокринная дисфункция (89,1 %). Реже отмечались сколиоз (50,9 %), нейросенсорная тугоухость (47,3 %), хроническая нутритивная недостаточность (32,7 %) и полинейропатия (25,5 %). Радиоиндуцированные опухоли выявлены у 6 пациентов (4,2 % от всей когорты).

Каждый из 55 пациентов имел как минимум 1 из 6 анализируемых осложнений (за исключением радиоиндуцированных опухолей, которые оценивались в более широкой когорте). Распределение числа осложнений на 1 пациента продемонстрировало выраженную кумуляцию поздних эффектов терапии: 6 осложнений зарегистрировано у 1 (1,8 %) пациента, 5 – у 3 (5,5 %), 4 – у 14 (25,5 %), 3 – у 19 (34,5 %), 2 – у 11 (20,0 %) и 1 – у 7 (12,7 %). Таким образом, у большинства детей отмечалось несколько поздних осложнений.

Нарушения психической деятельности

Анализ когнитивных и иных нарушений психической деятельности был проведен до начала лучевой терапии (после операции) и в ходе последующего наблюдения на основании качественной оценки высших психических функций в соответствии с заключениями медицинских и нейропсихологов, доступной для 30 из 55 пациентов. Медиана времени наблюдения по соответствующим нарушениям составила 2,9 (1,6–5,3) года. Оценка проводилась по бинарному принципу (наличие/отсутствие нарушения) по 13 параметрам, что ограничило возможность количественной характеристики, но позволило выявить общее направление динамики психического функционирования после терапии.

У 29/30 (96,7 %) пациентов в процессе наблюдения были зафиксированы нарушения хотя бы по одному из оцениваемых параметров психической деятельности. В этой подгруппе медианное число нарушенных параметров составило 6 (3–12), что подчеркивает множественный характер когнитивных и поведенческих дефицитов.

Наиболее частыми осложнениями, встречающимися более чем у половины пациентов после окончания терапии, были нарушения нейродинамических параметров психической деятельности ($n = 26$; 86,7 %), внимания ($n = 20$; 66,6 %), снижение психоэмоциональной устойчивости ($n = 19$; 63,3 %), трудности обучения ($n = 18$; 60 %) и нарушения памяти ($n = 17$; 56,7 %).

Статистически значимое увеличение частоты встречаемости нарушений в ходе наблюдения по сравнению с постоперационной оценкой было выявлено по 2 параметрам: нарушение памяти ($p = 0,01$) и трудности обучения ($p = 0,027$) (рис. 2). По другим параметрам отмечались разнонаправленные изменения, однако различия не достигали статистической значимости. Анализ зависимости появления осложнений от дозы КСО не проводился в связи с малым числом пациентов, получавших 36 Гр ($n = 4$). Сравнение по возрастным группам (< 7 и ≥ 7 лет) не выявило статистически значимых различий ни по одному из параметров.

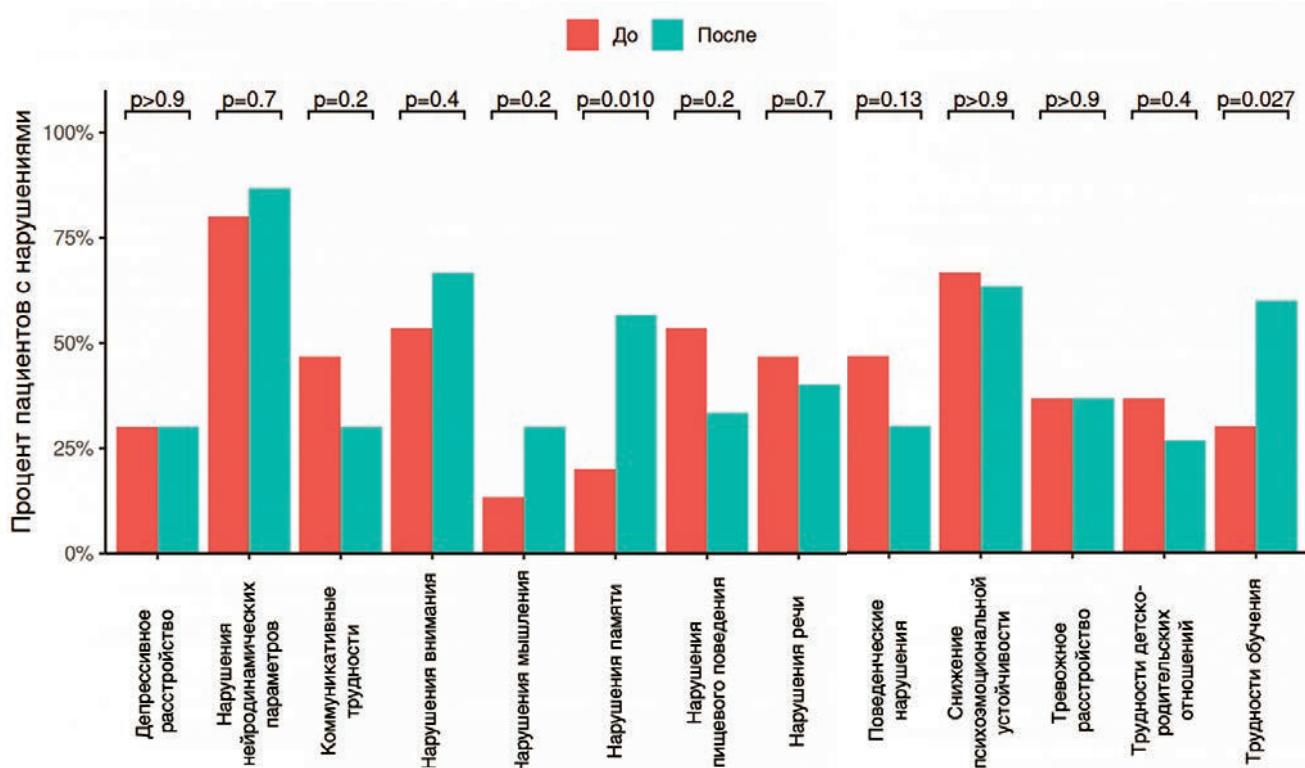


Рис. 2. Частота нарушений параметров высших психических функций у пациентов до начала лучевой терапии и после окончания комбинированного лечения ($n = 30$). Представлены параметры с указанием доли пациентов с нарушениями и показателем статистической значимости (тест Мак-Немара)

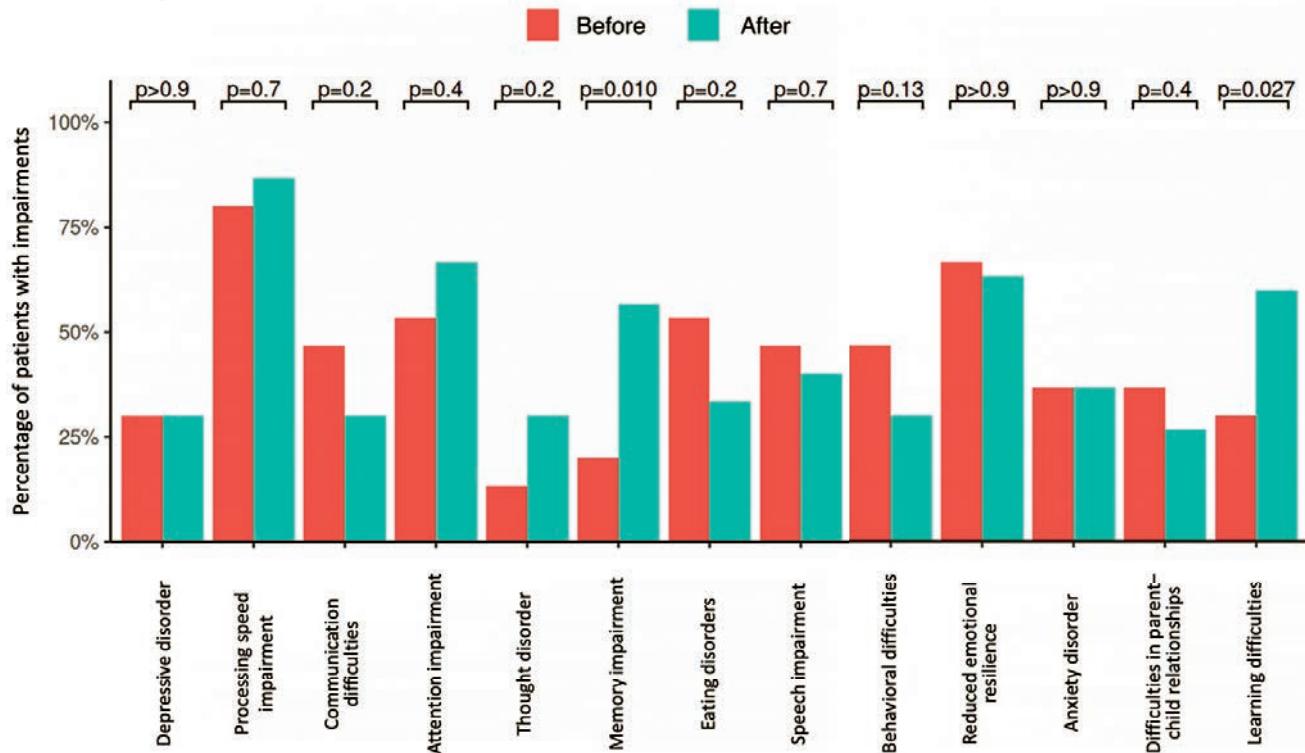


Fig. 2. Frequency of impairments in higher cognitive function parameters in patients before radiotherapy and after completion of combined treatment ($n = 30$). The figure shows the proportion of patients with abnormalities and the corresponding statistical significance (McNemar test)

Эндокринные нарушения

Эндокринные нарушения являлись одними из наиболее частых отдаленных последствий терапии в исследуемой когорте. Хотя бы 1 нарушение эндокринной функции было выявлено у 49 (89,1 %) пациентов. У большинства пациентов (72,7 %) отмечено 2 эндокринных осложнения и более, у трети пациент-

тов – 3 и более. Все 4 типа исследуемых эндокринопатий были зарегистрированы у 3 (5,5 %) пациентов.

Наиболее часто наблюдались дефицит СТГ и гипотиреоз, зарегистрированные у 70,1 % и 69,1 % пациентов соответственно. Частота вторичного гипокортицизма составила 21,8 %, нарушений гонадной функции – 16,4 %.

Медиана длительности наблюдения по контролю эндокринологических осложнений составила 3,2 (1,1–10,9) года.

Частота и структура выявленных эндокринопатий представлены на рис. 3.

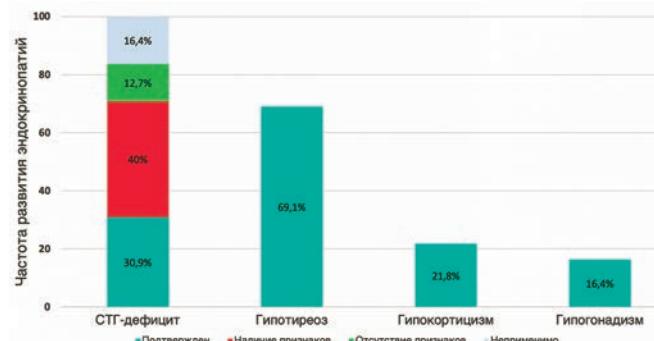


Рис. 3. Частота и структура эндокринной дисфункции у пациентов с МБ группы стандартного риска ($n = 55$)

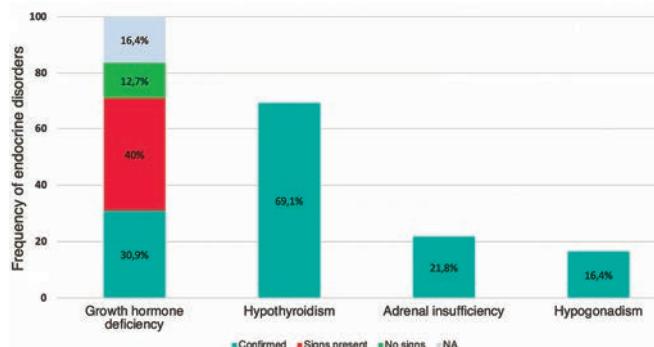


Fig. 3. Frequency and pattern of endocrine dysfunction in patients with standard-risk medulloblastoma ($n = 55$)

Соматотропная недостаточность

У 39 (70,1 %) пациентов были зарегистрированы клинико-лабораторные признаки дефицита СТГ. Из 16 пациентов, не имевших признаков дефицита СТГ, у 8 (14,5 %) на момент первой оценки завершился пубертатный рост, что исключало возможность клинической оценки этого параметра, в 1 случае оценка была невозможна из-за отсутствия клинико-лабораторных данных. У оставшихся 7 (12,7 %) пациентов признаки дефицита СТГ не были выявлены при наличии возможности их оценки.

Из 39 пациентов с признаками дефицита СТГ диагноз был подтвержден у 17 (43,6 %), а заместительная терапия гормоном роста была начата у 13 (33,3 %) из них.

Для анализа кумулятивной частоты событий, связанных с дефицитом СТГ, были исключены пациенты с поздним первичным наблюдением (> 18 мес от начала лучевой терапии, $n = 16$; 29,1 %), поскольку в этих случаях было невозможно достоверно определить время появления симптомов. Трехлетняя кумулятивная частота развития признаков дефицита СТГ составила 82 % (95 % доверительный интервал 58–92), медиана времени до их появления – 1,7 года от начала лучевой терапии (рис. 4a).

При анализе кумулятивной частоты развития признаков дефицита СТГ в зависимости от дозы лучевой терапии было показано, что при более высокой дозе (36 Гр) признаки дефицита СТГ возникали статистически значимо раньше ($p = 0,041$), общая частота осложнения была сопоставимой (рис. 4г). Так, медиана времени до развития дефицита СТГ у пациентов, получивших КСО в дозе 24 Гр, составила 2,1 года, а при дозе 36 Гр – 1,6 года. Возраст на момент начала лучевой терапии не оказывал значимого влияния на сроки развития признаков дефицита СТГ (рис. 4д).

Медиана времени от начала лучевой терапии до первого обследования по СТГ-дефициту составила 1,4 (0,4–4,8) года. Для оценки задержки в постановке диагноза использованы данные 26 пациентов из группы раннего наблюдения (< 18 мес от начала лучевой терапии), у которых были выявлены признаки дефицита СТГ. Медиана времени от появления клинико-лабораторных признаков до подтверждения соматотропной недостаточности составила 1,5 года (рис. 4б), медиана времени от подтверждения диагноза до начала терапии гормоном роста – 1,5 мес (рис. 4г).

Другие эндокринопатии

Гипотиреоз развился у 38 (69,1 %) пациентов: в 24 (43,6 %) случаях диагностирован первичный, в 14 (25,5 %) – центральный гипотиреоз. Медиана времени до развития гипотиреоза составила 2,1 года от начала лучевой терапии (рис. 5а). Отмечалась тенденция к более ранней манифестиации гипотиреоза у пациентов, получивших КСО в дозе 36 Гр по сравнению с 24 Гр (медиана – 1,9 и 2,4 года соответственно; $p = 0,057$) (рис. 5г). Во всех случаях гипотиреоз был выявлен при рутинном лабораторном скрининге без выраженной клинической симптоматики. Большинство пациентов ($n = 35$; 92,1 %) начали заместительную терапию левотироксином в течение первого месяца после постановки диагноза.

Вторичный гипокортицизм был зафиксирован у 12 (21,8 %) пациентов. Медиана времени до манифестиации не была достигнута в пределах срока наблюдения (рис. 5б). Различий в зависимости от дозы КСО (рис. 5д) и возраста на момент начала терапии (рис. 5з) не отмечено. Во всех случаях своевременно была начата заместительная терапия глюкокортикоидами.

Нарушения гонадной функции выявлены у 9 (16,4 %) пациентов: гипергонадотропный гипогонадизм – у 5 (9,1 %), гипогонадотропный гипогонадизм – у 3 (5,5 %), преждевременное половое развитие – у 1 (1,8 %). При дозе КСО 36 Гр 3-летняя кумулятивная частота этих нарушений составила 44 %, при дозе 24 Гр – 3,1 % ($p = 0,004$) (рис. 5е). Возраст на момент начала лучевой терапии статистически значимо не влиял на риск развития нарушений (рис. 5и). Среди пациентов с гипергонадотропным гипогонадизмом все были женского пола (возраст на момент начала КСО – 6,3–9,0 года) с манифестиаци-

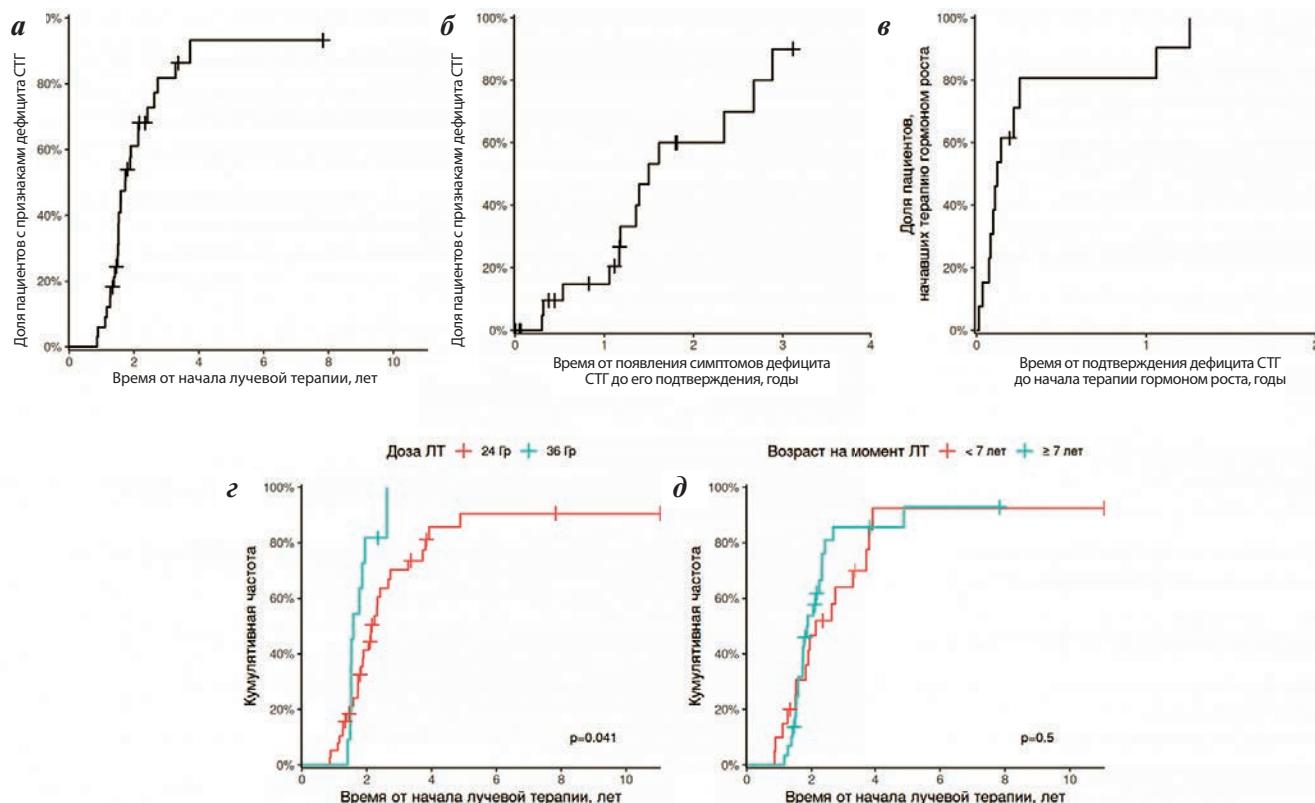


Рис. 4. Кумулятивная частота событий, связанных с дефицитом СТГ (исключены пациенты с поздним первичным наблюдением): *а* – развития признаков дефицита СТГ ($n = 39$); *б* – подтвержденного дефицита СТГ среди пациентов с наличием его признаков ($n = 26$); *в* – начала терапии гормоном роста у пациентов с подтвержденным дефицитом СТГ ($n = 14$); *г* – развития признаков дефицита СТГ в зависимости от дозы лучевой терапии ($n = 39$); *д* – развития признаков дефицита СТГ в зависимости от возраста начала лучевой терапии ($n = 39$)

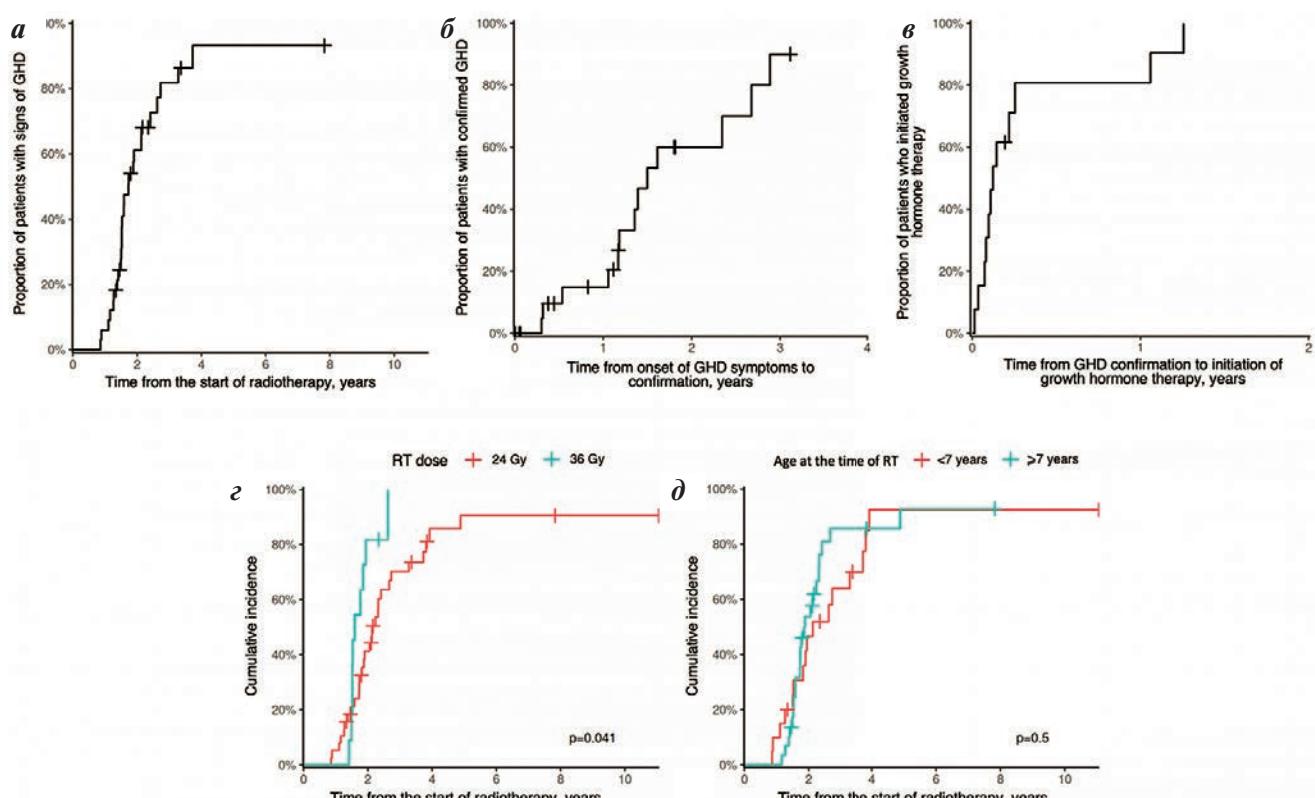


Fig. 4. Cumulative incidence of growth hormone deficiency (GHD)-related events (patients with late initial follow-up excluded): *а* – of GHD signs ($n = 39$); *б* – of confirmed GHD among patients presenting with GHD signs ($n = 26$); *в* – of initiation of growth hormone therapy among patients with confirmed GHD ($n = 14$); *г* – of GHD signs according to craniospinal irradiation dose ($n = 39$); *д* – of GHD signs according to age at the start of radiotherapy ($n = 39$)

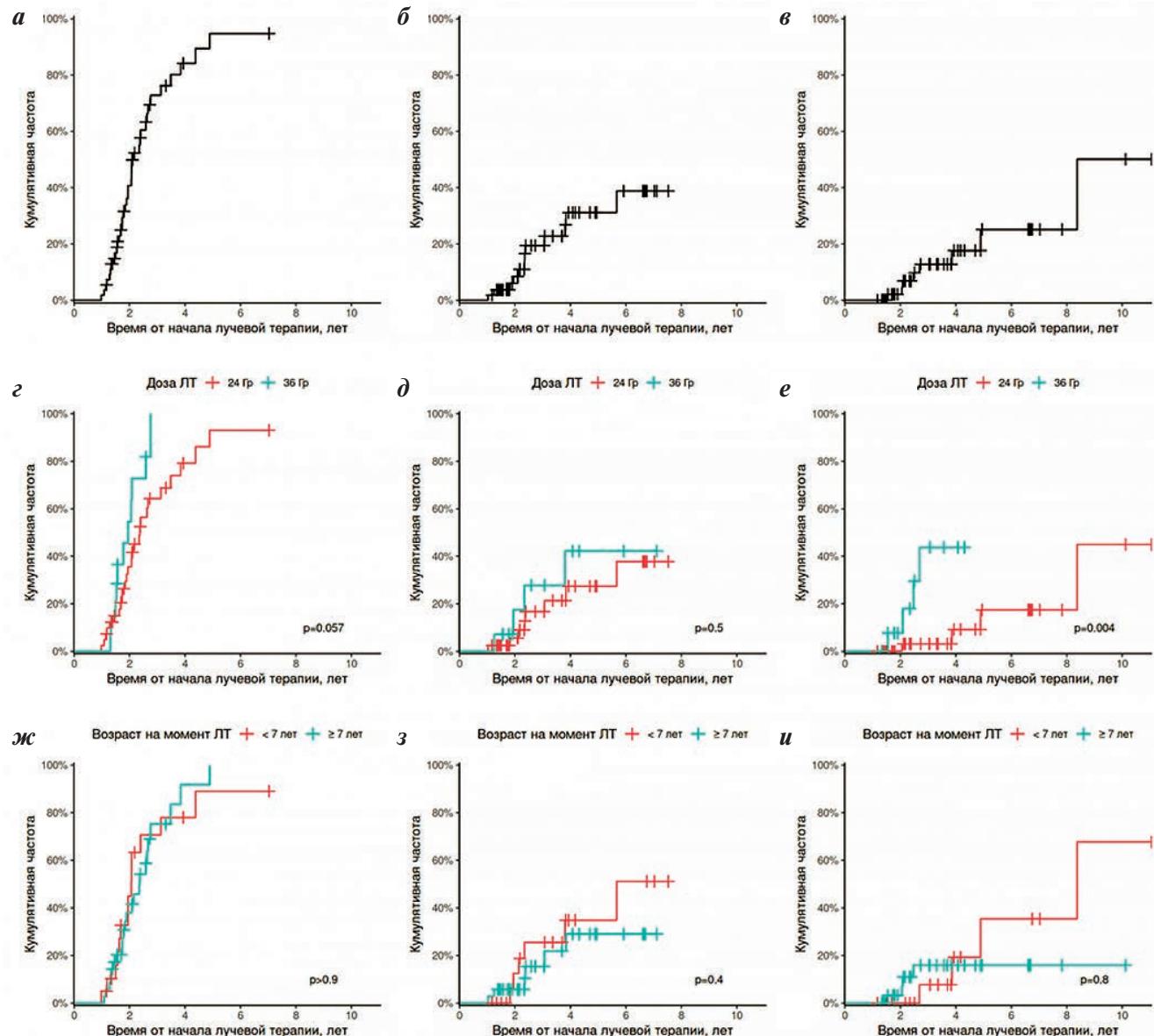


Рис. 5. Кумулятивная частота развития других эндокринопатий: *а* – гипотиреоза ($n = 55$); *б* – гипокортицизма ($n = 55$); *в* – нарушений гонадной функции ($n = 55$); *г–е* – гипотиреоза (*г*), гипокортицизма (*д*) и гонадной функции (*е*) в зависимости от дозы лучевой терапии; *ж–и* – гипотиреоза (*ж*), гипокортицизма (*з*) и гонадной функции (*и*) в зависимости от возраста начала лучевой терапии

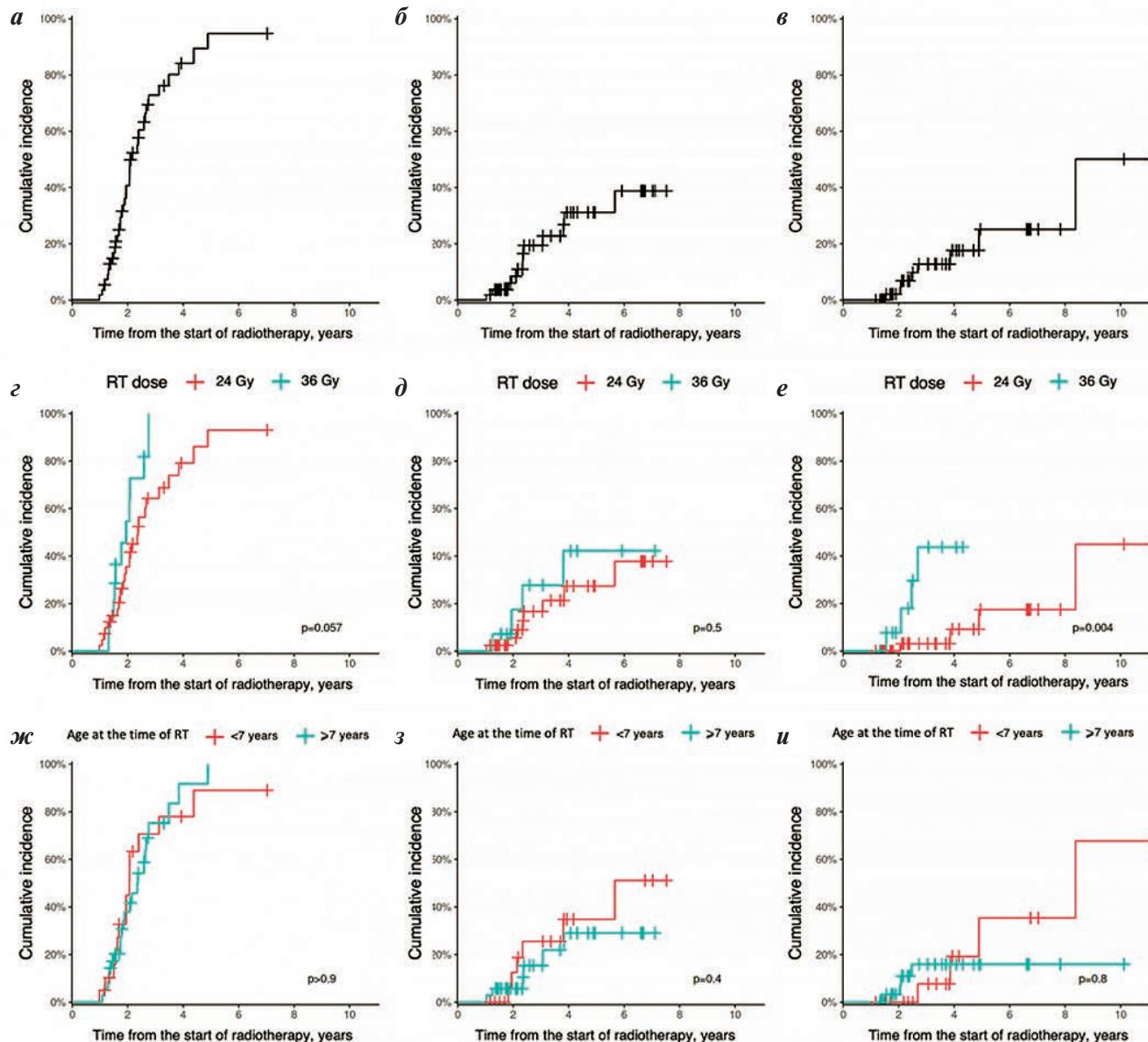


Fig. 5. Cumulative incidence of other endocrinopathies: a – of hypothyroidism ($n = 55$); б – of hypocortisolism ($n = 55$); в – of gonadal dysfunction ($n = 55$); г–е – of hypothyroidism (г), hypocortisolism (д), and gonadal dysfunction (е) according to craniospinal irradiation dose; ж–и – of hypothyroidism (ж), hypocortisolism (и), and gonadal dysfunction (и) according to age at the start of radiotherapy

ей в сроки от 2,3 до 8,3 года от окончания облучения. Гипогонадотропный гипогонадизм диагностирован у 2 девочек и 1 мальчика через 1,2–1,9 года от начала лучевой терапии. Преждевременное половое развитие отмечено у 1 девочки после КСО в дозе 36 Гр, назначена терапия трипторелином.

Другие отдаленные эффекты химиолучевой терапии

Нейросенсорная тугоухость была выявлена у 26/55 (47,3 %) пациентов, при этом в 7 (12,7 %) случаях ототоксичность соответствовала II–III степени. Трехлетняя кумулятивная частота развития ототоксичности составила 42 % (95 % доверительный интервал 25–55), медиана времени до диагностики – 3,5 года от начала лучевой терапии (рис. 6а). Анализ зависимости данного осложнения от дозы КСО не проводился в связи с определяющей ролью кумулятивной дозы цисплатина в развитии ототоксичности. Влияние возраста начала лучевой терапии на сроки развития ототоксичности не было статистически значимым (рис. 6в).

Сколиоз был зафиксирован у 28 (50,9 %) пациентов, медиана времени до его выявления составила 3,9 года (рис. 6б). У пациентов младше 7 лет сколиоз манифестирувал значимо позже (медиана – 7 лет), чем у тех, кто начал лечение в более старшем возрасте (медиана – 2,3 года; $p = 0,021$) (рис. 6д). Частота развития сколиоза значимо не различалась в зависимости от дозы лучевой терапии (рис. 6г).

На момент последнего наблюдения у 18 (32,7 %) пациентов сохранялись признаки хронической нутри-

тивной недостаточности умеренной и тяжелой степеней. У 14 (25,5 %) пациентов были зарегистрированы симптомы полинейропатии, в ряде случаев требовавшие назначения симптоматической и патогенетической терапии. Кроме того, у 2 (3,6 %) пациентов наблюдалась редкие, но клинически значимые отдаленные эффекты, предположительно связанные с лучевой терапией: катаракта ($n = 1$) и легочный фиброз ($n = 1$).

Вторичные опухоли

Вторичные опухоли были выявлены у 6/144 (4,2 %) пациентов. Кумулятивная частота их развития через 6 лет после начала терапии составила 4,7 % (95 % доверительный интервал 1,5–11,0) (рис. 7а). В структуре вторичных новообразований преобладали диффузные глиомы высокой степени злокачественности (ГВС3), выявленные у 3 пациентов (рис. 7б–г, е–з). Также среди вторичных новообразований ЦНС были диагностированы десмойдный фиброматоз твердой мозговой оболочки (рис. 7д, и) и менинготелиальная менингиома, степень злокачественности I, соответствующие критериям радиоиндуцированных опухолей. В 1 случае выявлен папиллярный рак щитовидной железы (T1aN1M0). Диагнозы были подтверждены морфологически в 5/6 случаях, у 1 пациента с диффузной ГВС3 диагноз был установлен на основании рентгенологической картины и типичного клинического течения.

Основная клиническая информация по пациентам с радиоиндуцированными опухолями представлена в табл. 2.

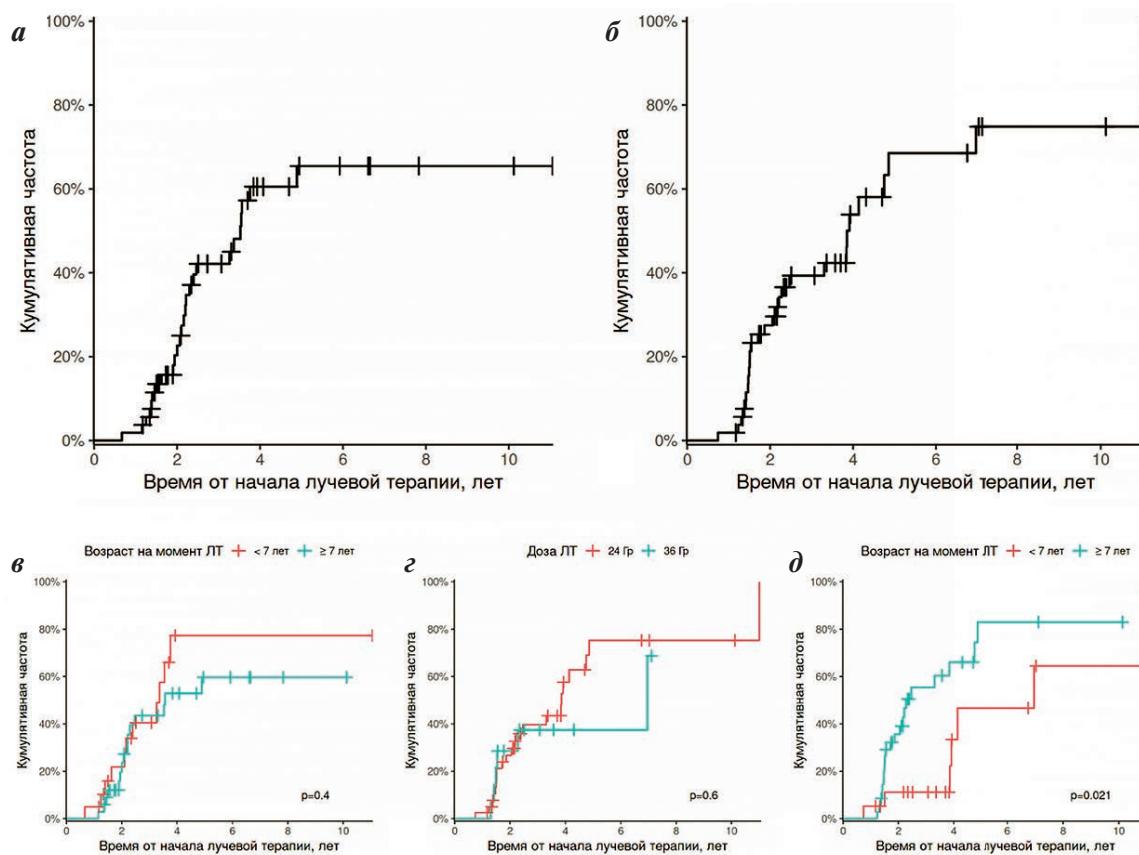


Рис. 6. Кумулятивная частота развития других отдаленных токсических эффектов химиолучевой терапии: *а* – ототоксичности ($n = 55$); *б* – сколиоза ($n = 55$); *в* – ототоксичности в зависимости от возраста начала лучевой терапии; *г, д* – сколиоза в зависимости от дозы (*г*) и возраста начала (*д*) лучевой терапии

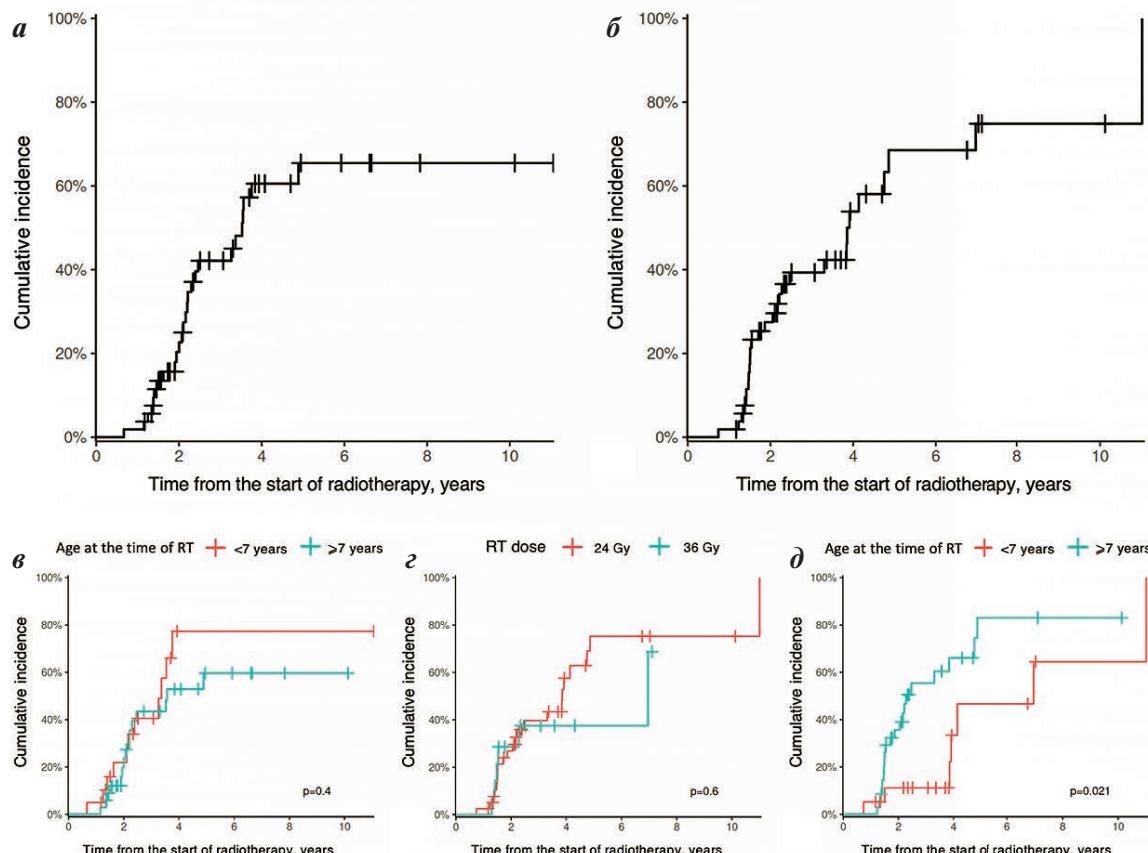


Fig. 6. Cumulative incidence of other long-term toxic effects of chemoradiotherapy: *a* – of ototoxicity ($n = 55$); *b* – of scoliosis ($n = 55$); *c* – of ototoxicity according to age at the start of radiotherapy; *d*, *e* – of scoliosis according to craniospinal irradiation dose (*e*) and age at the start of radiotherapy (*d*)

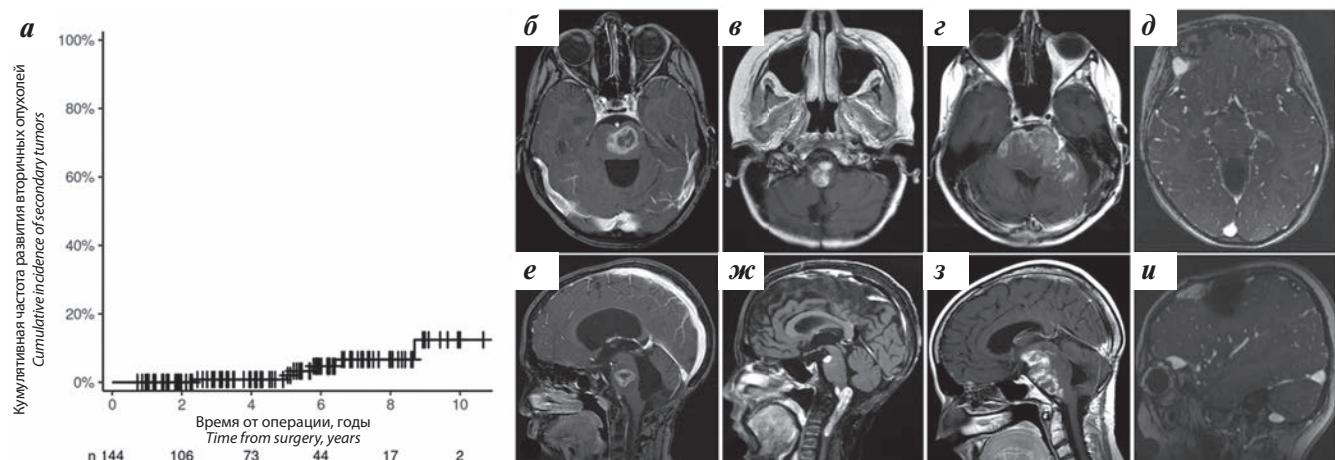


Рис. 7. Вторичные опухоли у пациентов с МБ группы стандартного риска ($n = 144$): *a* – кумулятивная частота развития вторичных опухолей; *б*–*и* – магнитно-резонансные томограммы (T1-взвешенные изображения с контрастным усилением, аксиальная и фронтальная проекции) пациентов с вторичными опухолями ЦНС: *б*, *е* – пациент № 1 (ГВСЗ ствола головного мозга); *в*, *ж* – пациент № 2 (ГВСЗ шейного отдела спинного мозга и ствола головного мозга); *г*, *з* – пациент № 3 (диффузная ГВСЗ ствола головного мозга); *д*, *и* – пациент № 4 (десмойдный фиброматоз твердой мозговой оболочки)

Fig. 7. Secondary tumors in patients with standard-risk medulloblastoma ($n = 144$): *a* – cumulative incidence of secondary tumors; *b*–*u* – MRI scans (T1-weighted images with contrast enhancement, axial and coronal views) of patients with secondary CNS tumors: *b*, *e* – patient No. 1 (diffuse intrinsic brainstem glioma); *v*, *ж* – patient No. 2 (diffuse midline glioma of the cervical spinal cord and brainstem); *г*, *з* – patient No. 3 (diffuse intrinsic brainstem glioma); *д*, *и* – patient No. 4 (desmoid fibromatosis of the dura mater)

Таблица 2. Основная клиническая информация по пациентам с радиоиндуцированными опухолями
 Table 2. Key clinical information for patients with radiation-induced tumors

Пациент <i>Patient</i>	Возраст на момент начала лучевой терапии, годы <i>Age at the start of radiotherapy</i> , years	Пол <i>Sex</i>	Молекулярно- генетическая подгруппа <i>Molecular subgroup</i>	Доза КСО, Гр <i>Craniospinal irradiation dose, Gy</i>	Время до второй опухоли, годы <i>Time to second tumor, years</i>	Гистологический тип <i>Histology</i>	Локализация <i>Localization</i>	Операции и терапия <i>Surgery and therapy</i>	Статус <i>Outcome</i>	Длительность наблюдения, годы <i>Follow-up duration, years</i>	
№ 1	3,8	Женский <i>Female</i>			23,4	5,2	Диффузная ГВС3 <i>Diffuse high grade glioma</i>	Ствол головного мозга <i>Brainstem</i>	Биопсия, локальная лучевая терапия <i>Biopsy, local radiotherapy</i>	Умер <i>Dead</i>	0,8
№ 2	6,8	Мужской <i>Male</i>	SHH	23,4	6,4	Диффузная ГВС3 <i>Diffuse high grade glioma</i>	Шейный отдел спинного мозга + ствол головного мозга <i>Cervical spinal cord + brainstem</i>	Локальная лучевая терапия, темозоломид <i>radiotherapy, temozolomide</i>	Умер <i>Dead</i>	0,9	
№ 3	7,5	Мужской <i>Male</i>	NA	23,4	8,7	Диффузная ГС3 <i>Diffuse high grade glioma</i>	Ствол головного мозга <i>Brainstem</i>	Биопсия, TEMRII, бевасизумаб <i>Biopsy, TEMRII, bevacizumab</i>	Умер <i>Dead</i>	0,7	
№ 4	6,2	Мужской <i>Male</i>	WNT	35,2	2,4	Десмомидный фиброматоз <i>Desmoid-type fibromatosis</i>	Твердая мозговая оболочка (правые теменно-височные и лобные области, левая теменно- затылочная область) <i>Dura mater (right parieto-temporal and frontal regions, left parieto-occipital region)</i>	Биопсия <i>Biopsy</i>	Жив <i>Alive</i>	2,5	
№ 5	5,3	Мужской <i>Male</i>	NA	23,4	5,0	Менинготециальная менингиома, степень злокачественности I <i>Meningothelial meningioma, grade I</i>	Теменная область <i>Parietal region</i>	Тотальная резекция опухоли <i>Gross total resection</i>	Жив <i>Alive</i>	0,3	
№ 6	7,0	Женский <i>Female</i>	WNT	23,4	5,8	Папиллярный рак щитовидной железы <i>Papillary thyroid carcinoma</i>	Щитовидная железа <i>Thyroid gland</i>	Тиреоидэктомия + лимфодиссекция, радиоiodидтерапия <i>Thyroidectomy + lymph node dissection, radioiodine therapy</i>	Жив <i>Alive</i>	2,9	

Обсуждение

Лучевая терапия, оставаясь крайне важным элементом лечения МБ, представляет собой один из наиболее агрессивных и токсичных методов в детской онкологии. Тем не менее отказ от ее применения у пациентов с МБ группы стандартного риска невозможен: попытка исключить КСО у пациентов с наиболее благоприятной молекулярной подгруппой WNT сопровождалась неприемлемым ростом числа рецидивов и привела к досрочному закрытию исследования [17]. При этом прогноз при рецидиве МБ остается крайне неблагоприятным [18], в связи с чем любые стратегии дезакалации терапии должны основываться исключительно на надежных прогностических критериях и результатах проспективных исследований.

Когнитивные нарушения, связанные с терапией МБ, остаются клинически значимой проблемой. Ведущим фактором их формирования является КСО [2, 19]. В нашем исследовании статистически значимое ухудшение было отмечено в доменах «память» и «способность к обучению», что согласуется с данными, указывающими на преимущественное снижение памяти, скорости обработки информации и внимания [2, 7, 20, 21]. Несмотря на установленную дозозависимость, значимые когнитивные нарушения наблюдаются и при применении стандартной дозы КСО (23,4 Гр) [20, 22]. Аналогичные наблюдения демонстрируют выраженное влияние когнитивных нарушений на способность к обучению и качество жизни пациентов [20, 21].

При анализе когнитивных нарушений у пациентов с МБ важно учитывать их многофакторную природу. В ряде случаев изменения высших психических функций выявляются еще до начала лучевой терапии, что отражает влияние самой опухоли, гидроцефалии и перенесенного нейрохирургического вмешательства [19]. Ранее было показано, что хирургия в области задней черепной ямки, осложненная, в частности, синдромом мозжечкового мицита, ассоциируется с выраженным и стойким нарушениями когнитивных функций, поведения и трудностями адаптации [23]. Дополнительным фактором риска выступают нейроанатомические особенности поражения мозжечка, что подтверждается исследованиями, выявившими ассоциации мозжечковых повреждений с нарушениями внимания, памяти и исполнительных функций [2, 24, 25].

Полученные данные подчеркивают необходимость стандартизированного нейропсихологического мониторинга с использованием валидированных шкал, проведения обследований в фиксированные временные интервалы и включения пациентов в программы психологической реабилитации [2, 20]. Пилотные исследования демонстрируют эффективность нейропсихологических интервенций в отношении памяти, внимания, зрительно-пространственных функций и моторики [26]. В нашем исследовании ухудшение в первую очередь затрагивало память и учебные навы-

ки, что позволяет рассматривать именно эти сферы когнитивного функционирования как наиболее уязвимые и требующие прицельного наблюдения и поддержки.

Эндокринные нарушения относятся к одним из самых частых отдаленных последствий терапии у пациентов с МБ группы стандартного риска, при этом нередко формируется сочетанное поражение нескольких осей гипоталамо-гипофизарной системы. В нашей когорте наиболее часто выявлялись дефицит СТГ и гипотиреоз, тогда как нарушения полового развития и гипокортицизм встречались реже. Схожие результаты были продемонстрированы в крупных международных исследованиях: соматотропная недостаточность после лечения МБ отмечена примерно у 70–80 % пациентов, гипотиреоз – почти у половины, а гипогонадизм – у трети [6, 9, 27]. Fraser et al. (2022) также подтверждают, что даже при современных методах радиотерапии риск гипофизарной недостаточности остается высоким, при этом наиболее уязвимыми оказываются соматотропная и тиреоидная оси [11].

Наибольшим фактором риска развития эндокринных осложнений остается КСО. Хотя в литературе описан дозозависимый характер эндокринных нарушений, в нашем исследовании выявлены иные особенности динамики: при дозе 35,2 Гр соматотропная недостаточность, гипотиреоз и нарушения полового развития возникали статистически значимо раньше, чем при дозе 23,4 Гр, однако их кумулятивная частота в долгосрочной перспективе оказалась сопоставимой. Таким образом, наши наблюдения подтверждают, что эндокринная дисфункция развивается у большинства пациентов с МБ даже при использовании стандартной дозы КСО (23,4 Гр), которая исторически рассматривалась как вариант дезакалации терапии. В ряде исследований также показано, что младший возраст на момент терапии повышает риск эндокринных расстройств, однако в нашей когорте эта закономерность не подтвердилась [28].

Несмотря на то, что эндокринная дисфункция является предсказуемым и хорошо описанным осложнением терапии МБ, в нашей когорте нередко отмечались ее гиподиагностика и значимая задержка в постановке диагноза. Так, признаки соматотропной недостаточности регистрировались примерно у 70 % пациентов, однако диагноз был подтвержден стимуляционными пробами менее чем в половине случаев, а заместительная терапия гормоном роста была инициирована лишь в трети случаев. При этом медиана времени от появления клинических признаков до подтверждения диагноза составила около 1,5 года. У ряда пациентов отсутствовали исходные результаты эндокринологического скрининга, что также затрудняло оценку динамики. Эти результаты подчеркивают необходимость систематического эндокринологического контроля в рамках долгосрочного наблюдения. Международные рекомендации (PanCare, IGHG, COG) указывают на важность регулярной оценки гипоталамо-гипофизарных и периферических эндо-

кринных осей, начиная с первого года после завершения терапии [10, 29]. Наши данные указывают на то, что задержка диагностики эндокринных осложнений остается серьезной проблемой. Своевременное выявление соматотропной недостаточности, гипотиреоза и нарушений половой функции является необходимым условием для формирования индивидуальных программ заместительной терапии, обеспечивающих ее безопасность и эффективность и способствующих улучшению качества жизни пациентов.

Своевременная заместительная терапия гормоном роста является важным элементом реабилитации пациентов с соматотропной недостаточностью. Ранее высказывались опасения относительно ее потенциальной онкологической небезопасности, однако консенсусная работа Boguszewski et al. показала, что применение рекомбинантного гормона роста у пациентов не связано с повышенным риском рецидива, вторичных неоплазий или смертности от рака [12]. Назначение терапии при верифицированном дефиците гормона роста может рассматриваться спустя 1 год после завершения лечения онкологического заболевания. У детей, переживших онкологическое заболевание в раннем возрасте, с хроническим статусом стабилизации заболевания целесообразность лечения гормоном роста и сроки его начала должны быть обсуждены с онкологом [30].

Ототоксичность также является одним из наиболее значимых осложнений терапии МБ, существенно влияя на качество жизни, когнитивное развитие и обучение. Как показано в многочисленных исследованиях, ее риск определяется в первую очередь кумулятивной дозой цисплатина, тогда как роль КСО остается вторичной и связана главным образом с дозовой нагрузкой на структуры внутреннего уха. В нашей когорте частота клинически значимой тугоухости оказалась ниже, чем в исследовании HIT-SIOP-PNET4, где тяжелая потеря слуха регистрировалась примерно у трети пациентов [31]. Различия, вероятно, в большей степени связаны с особенностями аудиологического мониторинга в реальной клинической практике, который нередко проводится нерегулярно и не охватывает всех пациентов, что подчеркивает необходимость его стандартизации.

Перспективным направлением профилактики ототоксичности остаются фармакологические методы: в рандомизированном исследовании COG натрия тиосульфат почти вдвое снижал частоту цисплатин-индуцированной тугоухости [32]. Таким образом, высокая частота и клиническая значимость ототоксичности требуют стандартизации аудиологического мониторинга, оптимизации дозовых нагрузок на структуры внутреннего уха и внедрения фармакологических методов профилактики.

Сколиоз является частым поздним осложнением терапии МБ, формирующимся спустя годы после завершения лечения. В исследовании Paulino et al. 15-летняя кумулятивная частота развития сколиоза

достигала ~35 %, с наибольшим риском при дозе КСО ≥ 34 Гр и у пациентов с неврологическим дефицитом [33]. В нашей когорте частота диагностики сколиоза оказалась еще выше, однако диагноз ставился клинически, без систематического ортопедического наблюдения и инструментального подтверждения. Это может приводить как к недооценке легких форм деформации, так и к гипердиагностике, что снижает эффективность реабилитации, поскольку выбор тактики требует объективной оценки степени деформации позвоночника.

Сколиоз является мультифакторным осложнением: его развитие связано не только с нарушением роста тел позвонков вследствие облучения, но и с неврологическим дефицитом, мышечной слабостью и длительной иммобилизацией. В нашей когорте у пациентов младшего возраста деформация манифестируала значительно позже, что подчеркивает необходимость длительного мониторинга данного осложнения. Современные данные указывают на то, что протонное КСО с щадящим воздействием на тела позвонков (vertebral-body-sparing) способна снижать риск развития деформации [34]. Включение ортопедического мониторинга в долгосрочные программы наблюдения за выжившими детьми с МБ соответствует международным рекомендациям (PanCareFollowUp) и позволяет своевременно выявлять пациентов, нуждающихся в реабилитационных и хирургических вмешательствах.

Помимо изученных когнитивных, эндокринных и сенсорных нарушений у части пациентов отмечаются менее специфические, но клинически значимые осложнения. В нашей когорте признаки нутритивной недостаточности сохранялись у трети пациентов на момент последнего наблюдения, а симптомы полинейропатии – у четверти. Эти данные согласуются с литературой, где подчеркиваются быстрое ухудшение нутритивного статуса во время терапии и стойкость сенсомоторных нарушений, ассоциированных с цисплатином и винクリстином [35]. В единичных случаях были выявлены катаракта и легочный фиброз, что подтверждает необходимость длительного и комплексного наблюдения за пациентами после лечения МБ, включающего мониторинг не только наиболее распространенных эффектов терапии, но и органов и тканей, потенциально подверженных радиационному и химиотерапевтическому повреждению.

Хотя вторичные опухоли развиваются у относительно небольшой доли пациентов (обычно у 3–6 % в течение 10 лет), именно они представляют собой наиболее серьезное отдаленное осложнение терапии МБ [5, 36]. В нашей когорте их частота оказалась сопоставимой с опубликованными данными, при этом преобладали опухоли ЦНС, включая радиоиндуцированные диффузные ГВСЗ, медиана выживаемости при которых во всех сериях опубликованных наблюдений не превышает 1 год. Герминальные

мутации, ассоциированные с синдромами предрасположенности к опухолевым заболеваниям (синдромы Горлина, Ли–Фраумени, семейного adenomatозного полипоза), у наших пациентов не выявлены, что позволяет рассматривать эти случаи как радиоиндуцированные. Все выше изложенное подчеркивает необходимость длительного онкологического наблюдения, включающего в обязательном порядке регулярное проведение магнитно-резонансной томографии ЦНС и скрининг щитовидной железы.

Заключение

Химиолучевая терапия пациентов с МБ группы стандартного риска неизбежно сопровождается развитием спектра отдаленных осложнений, включающих когнитивные, эндокринные, ототоксические, ортопедические и другие нарушения. Большинство этих состояний, несмотря на их выраженность, могут быть своевременно выявлены и эффективно контролироваться, что позволяет предотвратить значимое снижение качества жизни пациентов.

Основными целями терапии МБ должны оставаться достижение излечения и предотвращение рецидива заболевания, который в большинстве случаев имеет фатальное течение. Неоправданная дезакалация лечения, не подкрепленная надежными прогностическими маркерами и результатами проспективных исследований, недопустима и может привести к ухудшению результатов лечения. При этом внедрение систематического мониторинга поздних осложнений терапии, использование современных технологий снижения токсичности (включая усовершенствованные методы радиотерапии и фармакопротекцию), а также развитие программ медицинской и психологической реабилитации способны существенно повысить качество жизни выживших пациентов.

Таким образом, профилактика поздних токсических эффектов, своевременное и долгосрочное наблюдение, а также коррекция утраченных или дефицитарных функций должны рассматриваться как неотъемлемая часть ведения пациентов с МБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Coltin H., Pequeno P., Liu N., Tsang D.S., Gupta S., Taylor M.D., Bouffet E., Nathan P.C., Ramaswamy V. The Burden of surviving childhood medulloblastoma: a population-based, matched cohort study in Ontario, Canada. *J Clin Oncol.* 2023;41(13):2372–81. doi: 10.1200/JCO.22.02466.
2. Patel T., Johar P., Kanisetti V., Talacheru S., Avinash V., Das A., Sahu S., Goyal A., Szobody M. W., Sayers T., Gullapalli S., Yallapu M.M., Shaikh M.H., Anand N., Potter-Baker K., Gadad B.S. Long-term neurocognitive and behavioral outcomes in survivors of pediatric brain tumors: a systematic review. *Front Neurosci.* 2025;19:1587059. doi: 10.3389/fnins.2025.1587059.
3. Gajjar A., Robinson G.W., Smith K.S., Lin T., Merchant T.E., Chintagumpala M., Mahajan A., Su J., Bouffet E., Bartels U., Schechter T., Hassall T., Robertson T., Nicholls W., Gururangan S., Schroeder K., Sullivan M., Wheeler G., Hansford J.R., Kellie S.J., McCowage G., Cohn R., Fisher M.J., Krasin M.J., Stewart C.F., Broniscer A., Buchhalter I., Tatevossian R.G., Orr B.A., Neale G., Klimo P., Boop F., Srinivasan A., Pfister S.M., Gilbertson R.J., Onar-Thomas A., Ellison D.W., Northcott P.A. Outcomes by clinical and molecular features in children with medulloblastoma treated with risk-adapted therapy: results of an international phase III trial (SJMB03). *J Clin Oncol.* 2021;39(7):822–35. doi: 10.1200/JCO.20.01372.
4. Mynarek M., Milde T., Padovani L., Janssens G.O., Kwiecien R., Mossery V., Clifford S.C., Doz F., Rutkowski S. SIOP PNET5 MB trial: history and concept of a molecularly stratified clinical trial of risk-adapted therapies for standard-risk medulloblastoma. *Cancers.* 2021;13(23):6077. doi: 10.3390/cancers13236077.
5. Packer R.J., Zhou T., Holmes E., Vezina G., Gajjar A. Survival and secondary tumors in children with medulloblastoma receiving radiotherapy and adjuvant chemotherapy: results of Children's Oncology Group trial A9961. *Neuro Oncol.* 2013;15(1):97–103. doi: 10.1093/neuonc/nos267.
6. Merchant T.E., Wu S., Onar-Thomas A., Delaney A., Gajjar A. Endocrinopathy after treatment for medulloblastoma: results from the SJMB03 trial of risk-adapted radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023;116(3):560–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.12.016.
7. Papini C., Mirzaei S., Xing M., Tonning Olsson I., Salloum R., De Blank P.M.K., Lange K.R., King T.Z., Srivastava D., Leisering W.M., Howell R.M., Oeffinger K.C., Robison L.L., Armstrong G.T., Krull K.R., Brinkman T.M. Neurocognitive outcomes and functional independence in adult survivors of childhood medulloblastoma diagnosed over 3 decades. *Neuro Oncol.* 2025;27(1):254–66. doi: 10.1093/neuonc/noae119.
8. Mulhern R.K., Merchant T.E., Gajjar A., Reddick W.E., Kun L.E. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumors in childhood. *Lancet Oncol.* 2004;5(7):399–408. doi: 10.1016/S1470-2045(04)01507-4.
9. Hidalgo Santos A.D., de Mingo Alemany M.D.C., Moreno Macián F., León Carriéna S., Collado Ballesteros E., Cafete Nieto A. Endocrinological late effects of oncologic treatment on survivors of medulloblastoma. *Rev Chil Pediatr.* 2019;90(6):598–605. doi: 10.32641/rchped.v90i6.994.
10. Van Kalsbeek R.J., Van Der Pal H.J.H., Kremer L.C.M., Bardi E., Brown M.C., Effeney R., Winther J.F., Follin C., Den Hartogh J., Haupt R., Hjorth L., Kepak T., Kepakova K., Levitt G., Loonen J.J., Mangelshots M., Muraca M., Renard M., Sabic H., Schneider C.U., Uyttebroeck A., Skinner R., Mulder R.L. European PanCareFollowUp Recommendations for surveillance of late effects of childhood, adolescent, and young adult cancer. *Eur J Cancer.* 2021;154:316–28. doi: 10.1016/j.ejca.2021.06.004.
11. Fraser O., Crowne E., Tacey M., Cramer R., Cameron A. Correlating measured radiotherapy dose with patterns of endocrinopathy: the importance of minimizing pituitary dose. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(11):e29847. doi: 10.1002/pbc.29847.
12. Boguszewski M.C.S., Boguszewski C.L., Chemaitylly W., Cohen L.E., Gebauer J., Higham C., Hoffman A.R., Polak M., Yuen K. C.J., Alos N., Antal Z., Bidlingmaier M., Biller B.M.K., Brabant G., Choong C.S.Y., Cianfarani S., Clayton P.E., Coutant R., Cardoso-Demartini A.A., Fernandez A., Grimberg A., Guðmundsson K., Guevara-Aguirre J., Ho K.K.Y., Horikawa R., Isidori A.M., Jørgensen J.O.L., Kamenicky P., Karavitaki N., Kopchick J.J., Lodish M., Luo X., McCormack A.I., Meacham L., Melmed S., Mostoufi Moab S., Müller H.L., Neggers S.J.C.M.M., Aguiar Oliveira M.H., Ozono K., Pennisi P.A., Popovic V., Radovick S., Savendahl L., Touraine P., Van Santen H.M., Johannsson G. Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours: a consensus statement. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(6):P35–52. doi: 10.1530/EJE-21-1186.
13. Abu-Araja M.H., Brown A.L., Su J.M., Okcu M.F., Lindsay H.B., McGovern S.L., McAleer M.F., Grosshans D.R., Chintagumpala M.M., Paulino A.C. The cochlear dose and the age at radiotherapy predict severe hearing loss after passive scattering proton therapy and cisplatin in children with medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2024;26(10):1912–20. doi: 10.1093/neuonc/noae114.

14. Casano-Sancho P, Izurieta-Pacheco A.C. Endocrine Late effects in childhood cancer survivors. *Cancers*. 2022;14(11):2630. doi: 10.3390/cancers14112630.
15. DeNunzio N.J., Yock T.I. Modern Radiotherapy for pediatric brain tumors. *Cancers*. 2020;12(6):1533. doi: 10.3390/cancers12061533.
16. Yock T.I., Yeap B.Y., Ebb D.H., Weyman E., Eaton B.R., Sherry N.A., Jones R.M., MacDonald S.M., Pulsifer M.B., Lavally B., Abrams A.N., Huang M.S., Marcus K.J., Tarbell N.J. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):287–98. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00167-9.
17. Gupta T., Pervez S., Dasgupta A., Chatterjee A., Epari S., Chinnaswamy G., Jalali R. Omission of upfront craniospinal irradiation in patients with low-risk wnt-pathway medulloblastoma is associated with unacceptably high risk of neuraxial failure. *Clin Cancer Res*. 2022;28(19):4180–5. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0758.
18. Sabel M., Fleischhack G., Tippelt S., Gustafsson G., Doz F., Kortmann R., Massimino M., Navajas A., Von Hoff K., Rutkowski S., Warmuth-Metz M., Clifford S.C., Pietsch T., Pizer B., Lanning B.; On behalf of the SIOP-E Brain Tumour Group. Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: a report from the HIT-SIOP-PNET4 study. *J Neuro Oncol*. 2016;129(3):515–24. doi: 10.1007/s11060-016-2202-1.
19. Mynarek M., Rossius A., Guiard A., Ottensmeier H., Von Hoff K., Obrecht-Sturm D., Bußenius L., Friedrich C., Von Bueren A.O., Gerber N.U., Traunwieser T., Kortmann R.-D., Warmuth-Metz M., Bison B., Thomale U.-W., Krauss J., Pietsch T., Clifford S.C., Pfister S.M., Sturm D., Sahn F., Tischler T., Rutkowski S. Risk factors for domain-specific neurocognitive outcome in pediatric survivors of a brain tumor in the posterior fossa – results of the HIT 2000 trial. *Neuro Oncol*. 2024;26(11):2113–24. doi: 10.1093/neuonc/noae092.
20. Девятерикова А.А., Касаткин В.Н., Малых С.Б. Индивидуальные различия в функции планирования у детей, переживших онкологические заболевания, и контрольной группы. Теоретическая и экспериментальная психология. 2021;14(3):24–8. doi: 10.24412/2073-0861-2021-3-24-28. [Deviaterikova A.A., Kasatkin V.N., Malykh S.B. Individual differences in planning in children who survived pediatric cancer and healthy control. Teoreticheskaya i eksperimental'naya psichologiya = Theoretical and Experimental Psychology. 2021;14(3):24–8. (In Russ.)].
21. Бурдукова Ю.А., Алексеева О.С. Когнитивное развитие детей с опухолями головного мозга. Клиническая медицина. 2015;93(2):45–9. [Burdukova Yu.A., Alekseeva O.S. Cognitive development of children with brain tumors. Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine. 2015;93(2):45–9. (In Russ.)].
22. Grill J., Renaux V.K., Bulteau C., Viguer D., Levy-Piebois C., Sainte-Rose C., Dellatolas G., Raquin M.-A., Jambaque I., Kalifa C. Long-term intellectual outcome in children with posterior fossa tumors according to radiation doses and volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45(1):137–45. doi: 10.1016/S0360-3016(99)00177-7.
23. Raghubar K.P., Heitzer A.M., Malbari F., Gill J., Sillitoe R.V., Merrill L., Escalante J., Okcu M.F., Aldave G., Meoded A., Kralik S., Davis K., Ma M., Warren E.A.H., McCurdy M.D., Weiner H.L., Whitehead W., Scheurer M.E., Rodriguez L., Daigle A., Chintagumpala M., Kahalley L.S. Adaptive, behavioral, and emotional outcomes following postoperative pediatric cerebellar mutism syndrome in survivors treated for medulloblastoma. *J Neurosurg Pediatr*. 2024;33(6):516–23. doi: 10.3171/2024.1.PEDS23321.
24. Буклина С.Б., Гаврюшин А.В., Окишев Д.Н. Клинико-нейропсихологическое исследование больных с гематомами, каверномами и артериовенозными мальформациями ствола головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии. 2009;(3):35–40. [Buklina S.B., Gavryushin A.V., Okishev D.N. Clinical-neuropsychological study of patients with hematomas, cavernomas and arteriovenous malformations of the brain stem. Zhurnal nevrologii i psichiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry. 2009;(3):35–40. (Russ.)].
25. Beuriat P.-A., Cristofori I., Gordon B., Grafman J. The shifting role of the cerebellum in executive, emotional and social processing across the lifespan. *Behav Brain Funct*. 2022;18(1):6. doi: 10.1186/s12993-022-00193-5.
26. Kasatkin V.N., Romanova E.N., Glebova E.V., Deviaterikova A.A., Tolchennikova V.V., Sharapkova A.A., Manukyan P.A., Karpova N.M., Sarkisyan R.A., Karelina A.F. Effects of cognitive-motor intervention for pediatric posterior fossa tumor survivors: results of a pilot study. *J Neuro Oncol*. 2024;168(1):57–67. doi: 10.1007/s11060-024-04636-z.
27. Merchant T.E., Wu S., Onar-Thomas A., Gajjar A., Delaney A. Hypogonadism after treatment for medulloblastoma: results from the SJMB03 trial of risk-adapted radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2023;116(3):569–78. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.01.001.
28. Rosimont M., Kariyawasam D., Samara-Boustani D., Giani E., Beltrand J., Bolle S., Fresneau B., Puget S., Sainte-Rose C., Alapetite C., Pinto G., Touraine P., Piketty M.-L., Brabant S., Abbou S., Aerts I., Beccaria K., Bourgeois M., Roujeau T., Blauwblomme T., Rocco F.D., Thalassinos C., Rigaud C., James S., Busiash K., Simon A., Bourdeaut F., Lemelle L., Guerrini-Rousseau L., Orbach D., Doz F., Dufour C., Grill J., Polak M., Briceño L.G. Assessment of puberty and hypothalamic–pituitary–gonadal axis function after childhood brain tumor treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(9):e823–31. doi: 10.1210/clinem/dgad097.
29. Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. 2023.
30. Sklar C.A., Antal Z., Chemaitilly W., Cohen L.E., Follin C., Meacham L.R., Murad M.H. Hypothalamic–pituitary and growth disorders in survivors of childhood cancer: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):2761–84. doi: 10.1210/jc.2018-01175.
31. Lanning B., Rutkowski S., Doz F., Pizer B., Gustafsson G., Navajas A., Massimino M., Reddingius R., Benesch M., Carrie C., Taylor R., Gandola L., Björk-Eriksson T., Giralt J., Oldenburger F., Pietsch T., Figarella-Branger D., Robson K., Forni M., Clifford S.C., Warmuth-Metz M., Von Hoff K., Faldum A., Mosseri V., Kortmann R. Hyperfractionated Versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(26):3187–93. doi: 10.1200/JCO.2011.39.8719.
32. Ohlsen T.J.D., Collier W.H., Ramdas J., Sung L., Freyer D.R. Otoprotective effects of sodium thiosulfate by demographic and clinical characteristics: a report from Children's Oncology Group Study ACCL0431. *Pediatr Blood Cancer*. 2025;72(3):e31479. doi: 10.1002/pbc.31479.
33. Paulino A.C., Suzawa H.S., Dreyer Z.E., Hanania A.N., Chintagumpala M., Okcu M.F. Scoliosis in Children treated with photon craniospinal irradiation for medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;109(3):712–7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.09.055.
34. MacEwan I., Chou B., Moretz J., Loredo L., Bush D., Slater J.D. Effects of vertebral-body-sparing proton craniospinal irradiation on the spine of young pediatric patients with medulloblastoma. *Adv Radiat Oncol*. 2017;2(2):220–7. doi: 10.1016/j.adro.2017.03.001.
35. Ward E., Hopkins M., Arbuckle L., Williams N., Forsythe L., Bujkiewicz S., Pizer B., Estlin E., Picton S. Nutritional problems in children treated for medulloblastoma: Implications for enteral nutrition support. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(4):570–5. doi: 10.1002/pbc.22092.
36. Bavle A., Tewari S., Sisson A., Chintagumpala M., Anderson M., Paulino A.C. Meta-analysis of the incidence and patterns of second neoplasms after photon craniospinal irradiation in children with medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(8):e27095. doi: 10.1002/pbc.27095.

Современные подходы к лечению β-талассемии: от переливания крови до генной терапии

Е.Н. Долгушина, О.С. Коптева, А.И. Шакирова, К.В. Лепик, Т.А. Быкова, Л.С. Зубаровская, А.Д. Кулагин

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактные данные: Екатерина Николаевна Долгушина dr.dolgushinaen@gmail.com

Бета-талассемия – наследственное заболевание, обусловленное патогенными вариантами в гене HBB, которые ведут к нарушению синтеза β-цепей глобина, приводящему к неэффективному эритропоэзу, развитию микроцитарной гипохромной анемии и комплексу системных осложнений. В статье рассмотрены современные стратегии терапии этого состояния. Адекватная гемотрансфузионная поддержка в сочетании с регулярной хелаторной терапией традиционно остается основой стандартного лечения. В современной практике также применяются другие методы консервативной терапии, например, направленные на индукцию фетального гемоглобина, стимуляцию эритропоэза и другие звенья патогенеза. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток до недавнего времени являлась единственным методом, способным обеспечить полное излечение β-талассемии, однако ее применение ограничено доступностью полностью совместимого донора и рисками трансплантационных осложнений, в том числе высокий риск неприживления трансплантата при данной патологии, реакции «трансплантат против хозяина». Развитие генной терапии, направленной на восстановление синтеза β-глобина или индукцию экспрессии фетального гемоглобина, открывает перспективы функционального излечения без необходимости выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, что преодолевает многие ее ограничения, в том числе отсутствие оптимального донора, реакции «трансплантат против хозяина» и отторжение трансплантата. В обзоре представлен анализ существующих методов лечения, их ограничений и возможностей клинического применения генной терапии при β-талассемии.

Ключевые слова: β-талассемия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, хелаторная терапия, генная терапия, лентивирусная генетическая модификация, редактирование генома, фетальный гемоглобин, энхансер BCL11A

Для цитирования. Долгушина Е.Н., Коптева О.С., Шакирова А.И., Лепик К.В., Быкова Т.А., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д. Современные подходы к лечению бета-талассемии: от переливания крови до генной терапии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(4):56–67.

Информация об авторах

Е.Н. Долгушина: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для детей с орфанными заболеваниями НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, e-mail: dr.dolgushinaen@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-9984-7248>, Web of Science ResearcherID: OIT-2953-2025

О.С. Коптева: лаборант, младший научный сотрудник лаборатории генной и клеточной терапии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, e-mail: olga.s.kopteva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2645-3433>, Web of Science ResearcherID: HPF-2919-2023, SPIN-код: 7630-3067

А.И. Шакирова: к.б.н., заведующая лабораторией генной и клеточной терапии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, e-mail: alyona.i.shakirova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3767-6840>, Web of Science ResearcherID: N-8839-2017, SPIN-код: 9314-6564

К.В. Лепик: к.м.н., руководитель отдела биотехнологий НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, e-mail: lepkvv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4056-050X>, Web of Science ResearcherID: Q-2596-2017, SPIN-код: 8974-6718

Т.А. Быкова: к.м.н., заместитель директора по педиатрии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, e-mail: dr.bykova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4456-2369>, Web of Science ResearcherID: AAN-9770-2021, SPIN-код: 4985-1202

Л.С. Зубаровская: д.м.н., профессор, заместитель директора по трансплантации НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>, Web of Science ResearcherID: ABC-8759-2021, SPIN-код: 1853-2906

А.Д. Кулагин: д.м.н., профессор, директор НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, e-mail: kulagingem@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>, Web of Science ResearcherID: L-9795-2014, SPIN-код: 2667-4966

Вклад авторов:

Е.Н. Долгушина, О.С. Коптева: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, написание текста рукописи

А.И. Шакирова, К.В. Лепик: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, научная редакция статьи

Т.А. Быкова, Л.С. Зубаровская, А.Д. Кулагин: научная редакция статьи

Modern therapeutic approaches for β-thalassemia: from blood transfusion to gene therapy

E.N. Dolgushina, O.S. Kopteva, A.I. Shakirova, K.V. Lepik, T.A. Bykova, L.S. Zubarovskaya, A.D. Kulagin

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

Beta-thalassemia is a hereditary disorder caused by pathogenic variants in the HBB gene that lead to impaired synthesis of β-globin chains, resulting in ineffective erythropoiesis, development of microcytic hypochromic anemia, and a complex of systemic complications. This article reviews current therapeutic strategies for this condition. Adequate transfusion support combined with regular chelation therapy remains the

cornerstone of standard treatment. In current practice, other methods of conservative therapy are also used, such as those targeting fetal hemoglobin induction, stimulation of erythropoiesis, and other pathogenetic mechanisms. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation was until recently the only method capable of providing a complete cure for β -thalassemia. However, its application is limited by the availability of a fully compatible donor and the risks of transplantation complications, including a high risk of graft failure in this disease and graft-versus-host disease. The development of gene therapy aimed at restoring β -globin synthesis or inducing fetal hemoglobin expression offers prospects for functional cure without the need for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, overcoming many of its limitations, including the lack of an optimal donor, graft-versus-host disease, and graft rejection. This review provides an analysis of existing treatment methods, their limitations, and the potential for clinical application of gene therapy in β -thalassemia.

Key words: β -thalassemia, hematopoietic stem cell transplantation, chelation therapy, gene therapy, lentiviral genetic modification, genome editing, fetal hemoglobin, BCL11A enhancer

For citation: Dolgushina E.N., Kopteva O.S., Shakirova A.I., Lepik K.V., Bykova T.A., Zubarkovskaya L.S., Kulagin A.D. Modern therapeutic approaches for beta-thalassemia: from blood transfusion to gene therapy. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(4):56–67.

Information about the authors

E.N. Dolgushina: Hematologist, Department of Bone Marrow Transplantation for Children with Rare Diseases, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.dolgushinaen@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-9984-7248>, Web of Science ResearcherID: OIT-2953-2025

O.S. Kopteva: Laboratory Assistant, Junior Researcher, Laboratory of Gene and Cell Therapy, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: olga.s.kopteva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2645-3433>, Web of Science ResearcherID: HPF-2919-2023, SPIN-code: 7630-3067

A.I. Shakirova: Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Gene and Cell Therapy, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: alyona.i.shakirova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3767-6840>, Web of Science ResearcherID: N-8839-2017, SPIN-code: 9314-6564

K.V. Lepik: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Biotechnology Department, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: lepikv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4056-050X>, Web of Science ResearcherID: Q-2596-2017, SPIN-code: 8974-6718

T.A. Bykova: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Pediatrics, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.bykova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4456-2369>, Web of Science ResearcherID: AAH-9770-2021, SPIN-code: 4985-1202

L.S. Zubarkovskaya: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Transplantation, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>, Web of Science ResearcherID: ABC-8759-2021, SPIN-code: 1853-2906

A.D. Kulagin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: kulagingem@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>, Web of Science ResearcherID: L-9795-2014, SPIN-code: 2667-4966

Authors' contribution

E.N. Dolgushina, O.S. Kopteva: study design, data collection, scientific analysis, manuscript writing

A.I. Shakirova, K.V. Lepik: study design, scientific analysis, scientific editing

T.A. Bykova, L.S. Zubarkovskaya, A.D. Kulagin: scientific editing

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was conducted without sponsorship.

Введение

Бета-талассемия – это гемоглобинопатия чаще всего с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленная патогенными вариантами гена *HBB*. Традиционно β -талассемия была более распространена в Африке, Индии, Средиземноморье, Юго-Восточной Азии и на Ближнем Востоке. Однако из-за миграции болезнь встречается и в других регионах, включая Европу и Российскую Федерацию (РФ) [1]. Во всем мире около 1,5 % людей являются носителями мутаций, ассоциированных с β -талассемией. В странах, граничащих с РФ или расположенных географически близко, распространенность носительства мутаций, ассоциированных с талассемией, также значительно варьирует. Так, в Азербайджане она составляет 4–5 %, в Армении – 2 %, в Грузии – 3 %. Национальный регистр, отражающий истинное число пациентов с β -талассемией в РФ, отсутствует. Ежегодно в РФ ориентировочно рождаются 30 детей с тяжелой формой β -талассемии, эта цифра наиболее часто упоминается специалистами, при этом, исходя из данных Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о встречае-

мости β -талассемии в Европе, расчетное число новорожденных с тяжелыми формами заболевания в РФ может составлять около 200 случаев в год [2]. Также существуют примерные расчеты, указывающие на то, что до 1 % населения могут иметь различные формы талассемии [3].

В норме в ходе внутриутробного развития, в период с 12-й по 24-ю неделю, практически весь гемоглобин (Hb) плода представлен фетальным Hb (HbF), белковая часть которого состоит из 2 полипептидных α -цепей и 2 γ -цепей глобина ($\alpha 2 \gamma 2$). После рождения HbF замещается на Hb взрослого человека (HbA) и к 6-му месяцу составляет менее 2–3 % от общего количества Hb [4]. Белковая часть HbA представляет собой тетramerную молекулу, состоящую из 2 α -цепей и 2 β -цепей глобина ($\alpha 2 \beta 2$). Мутации в гене *HBB* приводят к полному отсутствию или снижению синтеза β -цепей. В результате избыток неспаренных α -цепей, а также нерастворимых гемихромов в эритроидных клетках, окислительный стресс приводят к преждевременной гибели предшественников эритроцитов, повреждению мембранны зерелых эритроцитов и вну-

трисосудистому гемолизу [5]. При тяжелых формах β -талассемии эритропоэз неэффективен, поскольку значимая часть эритроидных предшественников не созревает до стадии зрелых эритроцитов.

Современная классификация подразделяет талассемию на 2 основные группы – трансфузионно зависимую и трансфузионно независимую. В эти группы входят как α -талассемия, так и β -талассемия, в том числе аутосомно-доминантная форма, или β -талассемии с сопутствующими аномалиями Hb. Клинически β -талассемия подразделяется на большую, промежуточную и малую формы в зависимости от тяжести клинических проявлений и потребности в переливаниях крови – от регулярных трансфузий эритроцитов до бессимптомного носительства.

Фенотип и клинические проявления заболевания зависят от варианта мутации β -цепей глобина (β^{++} , β^+ или β^0) и степени дисбаланса между α - и β -цепями глобина. Мутации β^{++} включают патогенные варианты, которые вызывают лишь незначительное снижение синтеза цепи β -глобина. Мутации β^+ связаны с заболеванием средней степени тяжести, тогда как при мутациях β^0 продукция β -цепей глобина полностью отсутствует, что ассоциировано с наиболее тяжелым течением заболевания [6]. Варианты генотипа можно сгруппировать следующим образом: β^0/β^0 , β^0/β^+ , β^+/β^+ , β^0/β^{++} , β^+/β^{++} и β^{++}/β^{++} . Так, у гомозиготных носителей β^0 -талассемии, страдающих тяжелой анемией, взрослая форма HbA отсутствует, а HbF составляет 92–95 % общего количества Hb. У гомозиготных носителей β^+ -талассемии и носителей генетических комбинаций β^+/β^0 уровень HbA составляет 10–30 %, а HbF – 70–90 % [7].

Наличие патогенных вариантов, способных уменьшать дисбаланс цепей глобина, приводит к облегчению клинического течения заболевания. Так, например, сочетание гомозиготных или кампанд-гетерозиготных мутаций по 2 аллелям β^+ -талассемии с патогенными вариантами, характерными для α -талассемии, является фактором, снижающим дисбаланс α - и β -цепей глобина, что приводит к более легкой форме заболевания. Другими факторами, способными улучшить фенотип, являются генетические детерминанты, повышающие выработку γ -цепей глобина, ассоциированные с сохранением экспрессии HbF у взрослых (HPFH, наследственное персистирование HbF) [8]. Перечисленные факторы даже в сочетании с аллелями β^0 -талассемии приводят к промежуточной форме β -талассемии. Кроме того, существуют варианты, которые усугубляют течение заболевания. К ним относятся трипликация или тетрапликация гена α -глобина, которые усиливают дисбаланс в сторону повышенного синтеза α -цепей, что может усугубить тяжесть гетерозиготного состояния при β -талассемии. Описаны также редкие мутации, приводящие к синтезу крайне нестабильных вариантов β -глобина, которые переходят в нерастворимую форму в предшественниках эритроцитов и могут быть связаны с про-

межуточной талассемией у гетерозигот (доминантная талассемия или результат мутации *de novo*) [6, 9].

Основным проявлением β -талассемии является микроцитарная гипохромная анемия как основное следствие неэффективного эритропоэза. Результатом активации компенсаторных механизмов являются гиперплазия костного мозга, приводящая к характерным костным аномалиям и задержке роста, а также активация внекостномозгового кроветворения с развитием гепатосplenомегалии. Регулярные переливания компонентов крови, содержащих эритроциты, приводят к вторичной перегрузке железом, в результате которой пациенты страдают от эндокринных нарушений, сердечной и печеночной недостаточности, в тяжелых случаях возникает фиброзная трансформация вовлеченных органов и тканей. Токсическая кардиомиопатия является причиной смерти 71 % пациентов с большой формой талассемии [10]. Регулярные гемотрансфузии являются фактором риска возникновения ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов [11]. Внутрисосудистый гемолиз ассоциирован с развитием венозного тромбоза (риск значительно выше после спленэктомии), лизиаза и легочной гипертензии. Еще одним осложнением является остеопороз, развитие которого тесно связано как с гиперплазией костного мозга, так и с рядом эндокринных нарушений, возникающих при β -талассемии.

Без лечения большая форма β -талассемии представляет собой прогрессирующую заболевание с увеличением трансфузионной зависимости по мере взросления, приводящей к различным органным поражениям и тяжелой инвалидизации. Диапазон продолжительности жизни, по данным литературы, составляет от 3–12 до 20–30 лет без лечения [10, 12]. Благодаря хелаторной терапии продолжительность жизни пациентов значительно увеличилась. Так, C. Borgna-Pignatti et al. на основании данных 7 итальянских центров сообщают, что 68 % пациентов доживают до 35 лет [12]. Однако в нашей практике имелись случаи в семейном анамнезе, когда, несмотря на регулярные трансфузии в сопровождении хелаторной терапии, больные дети погибли, не достигая возраста 12 лет.

В настоящее время существует ряд методов лечения талассемии, но каждый из них имеет недостатки и ограничения. В этом обзоре мы рассмотрим основные терапевтические подходы, которые в настоящее время используются и разрабатываются для пациентов с β -талассемией.

Переливание крови

Традиционный и наиболее доступный метод лечения β -талассемии основан на регулярных трансфузиях компонентов крови, включающих эритроциты. Адекватная трансфузионная поддержка подавляет неэффективный эритропоэз и контролирует последующие связанные с ним патогенетические механизмы. Переливания следует проводить каждые 2–4 нед,

поддерживая уровень Нb перед трансфузией выше 90–105 г/л. Данный режим способствует нормальному росту, обеспечивает нормальную физическую активность, адекватно подавляет внекостномозговое кроветворение у большинства пациентов и сводит к минимуму трансфузионное накопление железа [5]. Более высокий целевой уровень Нb до трансфузии, составляющий 110–120 г/л, целесообразен для пациентов с заболеваниями сердца, клинически значимым экстрамедуллярным кроветворением при невозможности его подавления на более низких уровнях Нb [13]. Концентрация Нb после переливания должна быть ниже 140–150 г/л. Высокая частота гемотрансфузий связана с увеличением риска передачи инфекций, аллоиммунизацией. Для каждого пациента рекомендуется вести учет антител к эритроцитам, реакций на гемотрансфузии и ежегодной потребности в переливании крови. К сожалению, в реальных клинических условиях в РФ сохраняется ряд проблем, таких как недоступность лабораторного метода определения антител к эритроцитам, нехватка донорской крови и доступность срочной гемотрансфузии. Главная проблема – отсутствие адекватного трансфузионного режима в реальной клинической практике, в рамках которой пациентам проводят трансфузию эритроцитарной взвеси при достижении уровня Нb ниже 70–80 г/л.

Адекватный режим гемотрансфузий является хорошим симптоматическим методом лечения и совместно с адекватным хелатированием железа может продлить жизнь некоторым пациентам. При этом такая терапия не является излечивающей и с течением времени может становиться дополнительной причиной тяжелой инвалидизации вследствие тяжелой перегрузки железом, аллоиммунизации и риска гемотрансмиссивных инфекций.

Хелатирование железа

Удаление избытка железа является компонентом лечения при постоянных переливаниях крови. В организме человека отсутствуют физиологические механизмы выведения железа. В связи с этим парентеральное поступление железа быстро приводит к развитию перегрузки. Перелитая кровь содержит около 200–250 мг железа на единицу гемокомпонента [14]. Его избыток накапливается в сердце, печени и органах эндокринной системы и токсичен при содержании выше 12–24 г общего железа в организме [15]. Оценка перегрузки организма железом осуществляется на основании уровня сывороточного ферритина и данных магнитно-резонансной томографии в режиме T2* печени, сердца и желез внутренней секреции, в частности гипофиза. Показанием к хелаторной терапии является повышение уровня сывороточного ферритина выше 1000 нг/мл или число переливаний более 10 единиц компонентов крови [13, 15]. В международной клинической практике применяется 3 препарата хелаторной терапии: деферазирокс, деферок-

самин и деферипрон [16]. Деферазирокс используется в качестве терапии первой линии как для трансфузионно зависимой, так и для трансфузионно независимой талассемии и принимается перорально [17]. Дефероксамин также может использоваться в первой линии, но вводится парентерально, является препаратом выбора при тяжелой перегрузке железом или неотложных состояниях. Деферипрон используется в первой линии при плохой переносимости или неэффективности других хелаторов, наиболее эффективен при заболеваниях сердца, вызванных перегрузкой железа, однако в РФ в настоящий момент не зарегистрирован. Адекватная хелаторная терапия снижает риски тяжелых последствий гемотрансфузий, но, по сути, является лишь сопроводительной терапией к ведущему консервативному методу лечения β-талассемии [18]. Для достижения ожидаемого результата от хелатирования необходимы непрерывное получение препаратов пациентами и их личная высокая приверженность к терапии.

Сplenэктомия

Сplenэктомия позволяет снизить потребность в гемотрансфузиях и уменьшить распространение экстрамедуллярного кроветворения. Операция рекомендуется, когда ежегодная необходимость в переливании крови увеличивается до 200–220 мл эритроцитов/кг и более при значении гематокрита 70 %. Перед операцией требуется вакцинация против пневмококковой инфекции, а у детей есть риск развития постспленэктомического сепсиса, поэтому процедуру не проводят детям младше 6 лет [19]. Данный метод терапии используется по строгим показаниям, так как может иметь тяжелые последствия в виде высокого риска венозного или артериального тромбоза, легочной гипертензии, но главным и самым тяжелым осложнением остается молниеносный сепсис [20, 21].

Индукция фетального гемоглобина

Повышенная экспрессия НbF ($\alpha 2\gamma 2$) при β-талассемии способствует уменьшению дисбаланса цепей глобина, так как γ -глобиновые цепи могут компенсировать снижение количества β -глобиновых цепей. У некоторых людей это происходит из-за мутаций промотора γ -глобина или делеций в кластере генов β -глобина [22]. Снижение уровня свободных α -цепей приводит к уменьшению гемолиза и улучшению эритропозза. Наиболее доступным и недорогим препаратом среди индукторов НbF является гидроксикарбамид. Помимо стимуляции синтеза γ -глобина гидроксикарбамид может оказывать влияние на усиление синтеза β -глобина у пациентов с сохранением возможности экспрессии гена *HBB* [6]. Системный анализ 27 клинических исследований применения гидроксикарбамида показал значительное снижение потребности в гемотрансфузии (общий ответ – 0,65 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,53–0,76), общий хороший ответ – 0,37) у пациентов с гемо-

трансфузионно зависимой β -талассемией. У пациентов с гемотрансфузионно независимой талассемией терапия гидроксикарбамидом коррелировала со значимым повышением Hb (общий ответ – 0,53 (95 % ДИ 0,41–0,65), общий хороший ответ – 0,20 (95 % ДИ 0,08–0,35)). Нейтропения и лейкопения являются наиболее распространенными нежелательными эффектами [23]. Данный терапевтический метод не является излечивающим, а лишь снижает трансфузионную нагрузку.

Восстановление эритропоэза

Луспательцепт – рекомбинантный гибридный белок, содержащий модифицированный внеклеточный домен человеческого рецептора активина типа II, связанный с фрагментом Fc-домена человеческого иммуноглобулина G1, который связывается с определенными лигандами суперсемейства трансформирующего фактора роста β . Связывание, в свою очередь, приводит к снижению сигнализации SMAD2/3 и обеспечивает созревание эритроцитов [24]. Препарат одобрен в РФ для применения у взрослых пациентов с трансфузионно зависимой β -талассемией на основании данных исследования III фазы BELIEVE (NCT02604433), которое показало снижение гемотрансфузионной нагрузки, по крайней мере, на 33 % от исходного уровня в течение 13–24 нед или количества трансфузий, по крайней мере, на 2 единицы эритроцитов в течение этого интервала в группе луспательцепта по сравнению с группой плацебо (21,4 % против 4,5 %; $p < 0,001$). В течение любого 12-недельного интервала доля пациентов, у которых наблюдалось снижение трансфузионной нагрузки не менее чем на 33 %, была выше в группе луспательцепта, чем в группе плацебо (70,5 % против 29,5 %), как и доля тех, у кого наблюдалось снижение не менее чем на 50 % (40,2 % против 6,3 %). Нежелательные явления в виде преходящей боли в костях, артритов, головокружения, гипертонии и гиперурикемии были более распространены при приеме луспательцепта, чем плацебо [25, 26].

В настоящее время проводится ряд исследований других терапевтических методов, направленных на регуляцию метаболизма железа путем воздействия на гепсидин, влияние на неэффективный эритропоэз путем ингибирования JAK2, индукции HbF путем гипометилирования ДНК.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

На сегодняшний день аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является единственным доступным полностью излечивающим методом терапии β -талассемии и широко используется по всему миру. Эффективность алло-ТГСК у пациентов с трансфузионно зависимой β -талассемией связана с восстановлением способно-

сти вырабатывать нормальный HbA. Анализ данных Европейского общества трансплантации костного мозга (EBMT) о 1493 пациентах с большой формой талассемии, трансплантированных в период с 2000 по 2010 г., показал, что 2-летняя общая выживаемость (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) составляли $88 \pm 1\%$ и $81 \pm 1\%$ соответственно [27]. Алло-ТГСК всегда начинается с выбора подходящего донора, наиболее предпочтительным является полностью совместимый родственный донор (сиблинг), при его отсутствии рассматривается полностью совместимый неродственный донор (10/10 по HLA-системе), в последнюю очередь – частично совместимый (9/10 по HLA-системе) неродственный или гаплоидентичные доноры (чаще всего 5/10 по HLA-системе – родители).

Проблема, с которой сталкивается наибольшее число пациентов, – отсутствие полностью совместимого донора. Во время поиска донора в международном регистре, который по нашему опыту может занимать до 6 мес, пациент продолжает быть трансфузионно зависимым и к моменту трансплантации может подойти в более тяжелом состоянии. Еще реже у пациента есть полностью совместимый сиблинг (брать или сестра), более того, они часто являются носителями β -талассемии, как и гаплоидентичные родители, однако в условиях отсутствия неродственного донора носители заболевания могут быть донорами.

Современные тенденции алло-ТГСК при β -талассемии включают использование относительно менее токсичного миелоаблативного режима кондиционирования на основе треосульфана, который должен обеспечивать надежное приживление трансплантата за счет преодоления аллоиммунизации и массивных очагов внекостномозгового кроветворения и, как следствие, высокого риска неприживления или отторжения трансплантата. С этой же целью в последнее время используются протоколы десенсибилизирующей предтрансплантационной терапии на основе флуадарабина в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами. Для профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), которая потенциально может привести к тяжелой инвалидизации, крайне низкому качеству жизни и в некоторых случаях – к смерти в молодом возрасте, в настоящий момент наиболее широко используются режимы с включением ингибиторов кальциневрина в комбинации с посттрансплантационным циклофосфамидом, миофенолатом мофетилом, метотрексатом, в некоторых случаях с добавлением глюкокортикоидов [28]. Имеются данные, что включение абатцепта в стандартный режим профилактики приводит к снижению частоты возникновения тяжелой острой РТПХ [29].

В ретроспективном исследовании токсичности режимов кондиционирования перед алло-ТГСК были

проанализированы 772 пациента с β -талассемией, зарегистрированных в базе данных EBMT. По данным этого исследования, основными причинами смерти после алло-ТГСК являются инфекции, РТПХ и отторжение трансплантата [30]. Показатели выживаемости достигают более 90 %, если алло-ТГСК проводится у пациентов до возникновения осложнений, связанных с частыми гемотрансfusionами эритроцитов, таких как перегрузка железом, аллоиммунизация, побочные эффекты хелаторной терапии и инфекционные осложнения [31]. Поэтому перед алло-ТГСК важно оценить риск исхода терапии по Пезаро (по Лукарелли – у детей), по которому пациентов разделяют на 3 класса на основе степени гепатомегалии, по наличию портального фиброза и качеству хелатирования (регулярного или нерегулярного) (табл. 1). У пациентов 1-го и 2-го классов нет существенной разницы в ОВ, которая составляет 85–95 %. У пациентов 3-го класса показатели БСВ и ОВ составляют $70,3 \pm 6,06\%$ и $78,3 \pm 5,5\%$ соответственно, а у больных 3-го класса высокого риска 5-летняя БСВ и ОВ – $23,93 \pm 6,88\%$ и $39,01 \pm 7,96\%$ соответственно [32, 33]. При этом применение режима кондиционирования на основе треосульфана снижает различия в ОВ между 1-м/2-м и 3-м классами [34].

Таблица 1. Оценка факторов, влияющих на исход алло-ТГСК [32]

Table 1. Assessment of factors affecting the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [32]

Класс Class	Гепатомегалия ≥ 2 см из-под края реберной дуги <i>Hepatomegaly ≥ 2 cm below the costal margin</i>	Наличие портального фиброза печени <i>Presence of portal fibrosis of the liver</i>	Нерегулярная хелаторная терапия <i>Irregular chelation therapy</i>
1-й 1 st	Нет No	Нет No	Нет No
2-й (2 из 3 факторов) 2 nd (2 out of 3 factors)	Нет/да No/yes	Нет/да No/yes	Нет/да No/yes
3-й 3 rd	Да Yes	Да Yes	Да Yes
3-й класс высокого риска Class 3 high risk	Возраст ≥ 7 лет и гепатомегалия ≥ 5 см <i>Age ≥ 7 years and hepatomegaly ≥ 5 cm</i>		

В нашей практике не было ни одного пациента, которого можно отнести к 1-му классу перед алло-ТГСК, т. е. без осложнений гемотрансfusionной терапии, если прибавить к этому отсутствие оптимального донора, то каждая алло-ТГСК при β -талассемии, с одной стороны, – единственный полностью излечивающий метод терапии, с другой – риск неблагоприятного исхода, иногда тяжелой инвалидизации, в лучшем случае ряда осложнений, которые необходимо преодолеть на пути к выздоровлению. Потенциальное решение этих проблем – применение генной терапии, которая преодолевает многие ограничения алло-ТГСК, в том числе отсутствие оптимального донора, РТПХ и отторжение трансплантата.

Современные подходы генной терапии β -талассемии

Понимание структуры кластера β -подобных глобиновых генов человека на хромосоме 11p15 и регуляции переключения экспрессии его элементов, в частности генов *HBG1*, *HBG2* и *HBB*, в ходе развития человека привело к развитию новых подходов генной терапии на основе аутологичной трансплантации генетически модифицированных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Одобренные для клинического применения препараты генной терапии β -талассемии на сегодняшний день включают в себя клеточные продукты на основе ГСК с такими модификациями генома, как встраивание здоровой копии гена *HBB* с помощью вирусных систем доставки, редактирование генома с использованием программируемых нуклеаз для реактивации экспрессии HbF (рис. 1).



Рис. 1. Основные зарегистрированные подходы генной терапии для лечения β -талассемии. Рисунок создан при помощи приложения BioRender (app.biorender.com)

Fig. 1. Major gene therapy approaches registered for the treatment of β -thalassemia. Figure created with (app.biorender.com)

Генетическая модификация ГСК может быть обусловлена переносом здоровой копии гена β -глобина (*HBB*) с помощью ретровирусных или лентивирусных систем доставки. Наиболее ранние работы в этой области касались разработки ретровирусного переноса кодирующей части гена β -глобина в ГСК. Ксеногенная трансплантация таких клеток летально облученным мышам приводила к восстановлению клеточности костного мозга с генерацией β -глобина человека, но на низком уровне [35]. Добавление в конструкт ретровируса коровых элементов HS2, HS3 и HS4 локуса LCR (locus control region), играющих ключевую роль в контроле транскрипции β -подобных глобиновых генов, привело к улучшению результатов и стало основой для последующей разработки и оптимизации конструктов для переноса *HBB* в ГСК посредством самоинактивирующихся лентивирусных векторов (ЛВ), обладающих улучшенным профилем безопасности [36–38]. Так, результаты доклинических испытаний ЛВ первого поколения TNS9.3.55, кодирующего цепь β -глобина дикого типа под контролем нативного промотора *HBB*, а также элементы HS2, HS3 и HS4 продемонстрировали коррекцию анемии у мышей с β -талассемией и увеличение Hb, достаточное для перехода к клиническим исследованиям [39].

Для первого пациента ЛВ TNS9.3.55 был дополнительно модифицирован. Он имел модификацию в области U3 3'LTR для создания самоинактивирующегося вектора. Он кодировал мутированный взрослый β -глобин ($\beta^{\alpha(T87Q)}$) с антисерповидноклеточными свойствами, содержал по 2 копии ядра хроматинового инсулатора cHS4 в регионе U3 длинного терминального повтора, а также некоторые другие модификации и был назван LentiGlobin HPV569 [40]. После миелоаблативного кондиционирования и введения клеточного продукта CD34⁺ ГСК костного мозга со средним количеством копий трансгена (VCN) 0,6 на геном пациент стал независимым от переливания в течение года после трансплантации и оставался таковым до 33-го месяца наблюдения. При этом у него был зафиксирован гомеостатический клональный гемопоэз с интеграцией вектора в локусе *HMG42* [41]. В дальнейшем было инициировано многоцентровое международное нерандомизированное клиническое испытание I/II этого клеточного продукта под названием betibeglogen autotemcel (beti-cel), спонсируемое bluebird bio [42]. Оно было проведено с использованием производного от HPV569 ЛВ LentiGlobin[®] BB305, который отличался отсутствием ядер хроматинового инсулатора cHS4. Такая модификация вектора была ассоциирована с увеличением титра ЛВ, повышением эффективности трансдукции CD34⁺-клеток и снижением событий нежелательного сплайсинга [40]. Результаты испытания показали, что 15 из 22 пациентов, которым вводили трансдупированные вектором LentiGlobin[®] BB305 аутологичные CD34⁺-клетки, стали независимыми от переливания при достижении VCN > 0,6 в клеточном продукте. При этом результат терапии зависел от степени тяжести генотипа заболевания. Клинические испытания III фазы препарата на основе вектора LentiGlobin[®] BB305 инициированы отдельно для групп больных с не- β^0/β^0 трансфузионно зависимой β -талассемией (NCT02906202, HGB207, NORTHSTAR-2) и мутациями в гене *HBB*, полностью инактивирующими продукцию β -глобина (генотип β^0/β^0) (NCT03207009, HGB-212). Протокол подготовки пациентов к введению препарата, а также протокол трансдукции ГСК были улучшены, средние значения VCN в продуктах составили 3,3 (1,9–5,6) в исследовании HGB207 и 3,0 (1,2–7,0) в исследовании HGB-212. Первое из них было успешно завершено, лечение препаратом beti-cel 23 пациентов привело к устойчивому уровню HbA^{T87Q} и общему уровню Hb, достаточно высокому для обеспечения независимости от переливания крови у большинства больных (91 %), включая лиц моложе 12 лет (86 %) [43]. Также завершено второе исследование (HGB-212), проведенное в 8 центрах – во Франции, Германии, Греции, Италии, Великобритании и США – с участием 18 пациентов с генотипами β^0/β^0 , $\beta^0/\beta^{+IVS-1-110}$ или $\beta^{+IVS-1-110}/\beta^{+IVS-1-110}$, 13 из которых были младше 18 лет на момент подписания информированного согласия [44]. Боль-

шинство (89 %) достигли независимости от переливаний крови, медиана наблюдения составила 12 мес. Все пациенты перешли в следующее долгосрочное исследование, предполагающее в общей сложности 15 лет наблюдения (LTF-303, NCT02633943). По состоянию на февраль 2024 г. в рамках этого клинического испытания beti-cel получили 63 участника в возрасте 4–35 лет. Количество копий вектора в периферической крови и уровни HbA^{T87Q} стабилизировались к 6-му месяцу исследования. Важно отметить, что эффективность трансдукции, фармакодинамика, средневзвешенный уровень Hb были одинаковыми вне зависимости от генотипов пациентов (β^0/β^0 и не- β^0/β^0) и их возраста. Важной вехой в области разработки препаратов генной терапии β -талассемии стало одобрение Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в августе 2022 г. препарата beti-cel (Zynteglo) для лечения пациентов с трансфузионно зависимой талассемией [45]. Позднее, в декабре 2023 г., этот же препарат под названием Lyfgenia был одобрен FDA для клинического применения по показанию серповидноклеточной анемии (СКА) [46].

Другой усовершенствованный вариант ЛВ GLOBE, также созданного на основе TNS9.3.55, в котором регуляторная область LCR была укорочена за счет удаления элемента HS4, был апробирован в клиническом исследовании фазы I/II (NCT02453477). Продукт трансдупированных вектором GLOBE CD34⁺-клеток с VCN от 0,7 до 1,5 ввели 9 больным (3 взрослых и 6 детей от 4 до 13 лет) с трансфузионно зависимой талассемией и мутациями β^+ или β^0 . Согласно опубликованным результатам, у 3 из 4 поддающихся оценке больных детского возраста была достигнута независимость от переливания крови в течение 28 мес наблюдения. В то же время у 3 взрослых участников исследования такого результата достигнуто не было. По всей видимости, минимальные требования VCN при использовании варианта генномзаместительной терапии зависят от тяжести дефицита β -цепи, определяемой генотипом пациента.

Экзогенное увеличение экспрессии HbF или реактивация его экспрессии являются альтернативной группой подходов к генной терапии β -талассемии.

Для увеличения экспрессии γ -глобина были разработаны несущие здоровую копию *HBG1* или *HBG2* ЛВ для трансдукции ГСК и генной терапии в первую очередь СКА [38, 47]. Доклинические исследования нового оптимизированного ЛВ GGHI-mB-3D, содержащего трансген γ -глобина, а также новые регуляторные элементы – энхансер HPFH-2 и 3'-нетранслируемый регион гена β -глобина – были начаты для терапии СКА и β -талассемии [48].

В целях реактивации экспрессии HbF активно разрабатываются подходы с применением инструментов редактирования генома. Важнейшей мишенью при таком подходе является фактор транскрипции BCL11A (B-cell lymphoma/leukemia 11A) – основной

регулятор процесса переключения HbF на взрослую форму HbA (рис. 2). Его функция состоит в связывании непосредственно с проксимальным промотором генов *HBG1* и *HBG2*, ингибировании их экспрессии и создании пространственных условий для передислокации комплексного энхансерного элемента LCR к промотору нижележащего гена *HBB* и стабилизации полученного комплекса [49, 50]. Такое переключение приводит к прекращению экспрессии генов γ -глобина и активации экспрессии β -глобина, т. е. происходит переключение синтеза HbF на HbA.

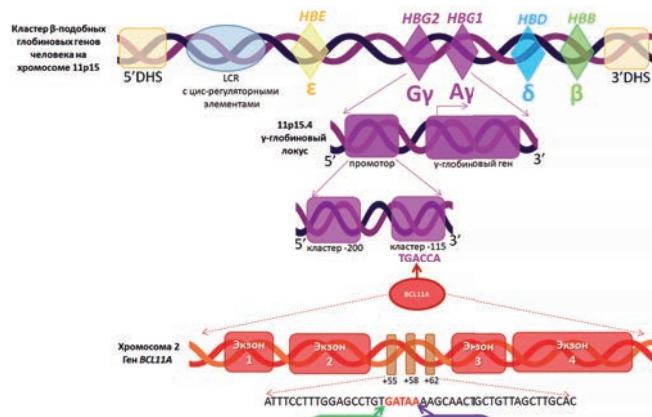


Рис. 2. Механизм прямого подавления экспрессии генов γ -глобина белком *BCL11A*. *BCL11A* связывается с мотивом *TGACCA* (−118...−113) в промоторной области генов γ -глобина. Факторы транскрипции *GATA1* и *TAL1* усиливают экспрессию *BCL11A*, связываясь с областью эритроидного энхансера в инtronе 2 *BCL11A*. *GATA1* – белок, связывающийся с *GATA*-мотивом, *TAL1* – белок *T*-клеточного острого лимфобластного лейкоза. Рисунок создан при помощи приложения BioRender (app.biorender.com)

Fig. 2. Mechanism of direct suppression of γ -globin gene expression by the *BCL11A* protein. *BCL11A* binds to the *TGACCA* motif (−118...−113) in the promoter region of the γ -globin genes. The transcription factors *GATA1* and *TAL1* enhance *BCL11A* expression by binding to the erythroid enhancer region in intron 2 of *BCL11A*. *GATA1* is a *GATA*-motif binding protein; *TAL1* is a *T*-cell acute lymphoblastic leukemia protein. Figure created with BioRender (app.biorender.com)

Такие функциональные особенности этого локуса открывают возможности для создания генотерапевтического препарата, снижающего экспрессию гена *BCL11A* в целях реактивации экспрессии HbF для функционального лечения β -талассемии. Прямой нокаут *BCL11A* оказался нецелесообразным ввиду его высокой экспрессии и функциональной активности в В-клетках. В качестве мишени для программируемых нуклеаз используют локус связывания *BCL11A* в промоторных регионах генов *HBG* [51–58]. Инфузия аутологичного продукта OTQ923, представляющего собой *ex vivo* модифицированные с использованием системы CRISPR-Cas9 CD34⁺ ГСК, с целевыми нарушениями в промоторах *HBG1/HBG2* на уровне $85,8 \pm 14,7\%$, 3 больным с тяжелой СКА привела к устойчивой индукции HbF на уровне $26,2 \pm 2,9\%$ [58]. Клиническое исследование NCT06155500 препарата OTQ923 проводится с участием взрослых больных СКА, которые в течение 15 лет после инфузии будут

регистрировать свое состояние в целях исследования долгосрочной безопасности и эффективности его действия. В группе больных β -талассемией клиническую эффективность препарата OTQ923 на сегодняшний день еще предстоит уточнить.

Наконец, важнейшей областью разработки генной терапии β -талассемии является реактивация экспрессии HbF посредством нарушения последовательности ДНК в области эритроид-специфического энхансера *BCL11A* (*eBCL11A*) с помощью программируемых нуклеаз (рис. 3). Локус *BCL11A* в инtronе 2 на расстоянии +62, +58 и +55 килобаз от сайта начала транскрипции (TSS) содержит 3 сайта гиперчувствительности к ДНКазе I (DHS), которые действуют как эритроид-специфичные энхансеры экспрессии *BCL11A* (см. рис. 2) [59]. В частности, в регионе +58 DHS происходит связывание транскрипционных факторов *GATA1* и *TAL1*, активирующих экспрессию *BCL11A* специфично в клетках эритроидной линии дифференцировки [59, 60]. Таким образом, механизм заключается в нарушении последовательности *eBCL11A* с использованием программируемых нуклеаз, что приводит к разрушению сайтов связывания этих транскрипционных факторов и нарушению экспрессии белка *BCL11A*. Ингибирование экспрессии генов *HBG1* и *HBG2* прекращается, и происходит реактивация HbF.

Первыми разработанными для этой цели инструментами были программируемые нуклеазы типа цинковых пальцев (препараты ST-400 и BIVV003 для β -талассемии и СКА соответственно) [61]. Клинические испытания I/II фазы ST-400 (NCT03432364) не продемонстрировали долгосрочного терапевтического эффекта, что авторы связывали с недостаточным уровнем генетически модифицированных длительно репопулирующих ГСК в продукте [62]. В исследовании наблюдалось кратковременное увеличение уровней HbF у 5 больных после введения препарата до $23,5 \pm 11,4\%$.



Рис. 3. Страгегия генной терапии на основе индукции HbF за счет нарушения последовательности эритроид-специфического энхансера *BCL11A* с помощью инструментов редактирования генома. Рисунок создан при помощи приложения BioRender (app.biorender.com)

Fig. 3. Gene therapy strategy based on HbF induction by disrupting the sequence of the erythroid-specific *BCL11A* enhancer using genome editing tools. Figure created with BioRender (app.biorender.com)

Клинические исследования препарата CTX001, спонсируемые Vertex Pharmaceuticals и CRISPR Therapeutics, посвящены разработке способа индукции HbF с помощью CRISPR-Cas9 для разрушения того же эритроид-специфического энхансера в гене *BCL11A* (CLIMB THAL-111 (NCT03655678) для β -талассемии и CLIMB SCD-121 для больных СКА). Результаты I/II фазы клинических исследований данного препарата были опубликованы совместно для обеих нозологий и показали высокие уровни редактирования в длительно репопулирующих гемопоэтических предшественниках, приживления генетически модифицированных клеток, высокие уровни HbF и достижение трансфузионной независимости у 2 больных [63]. В декабре 2023 г. данный препарат (exagamglogene autotemcel, exa-cel) был одобрен FDA для клинического применения у больных СКА под названием Casgevy (CLIMB SCD-121; NCT03745287) [46]. Согласно опубликованным недавно результатам клинического испытания III фазы, 97 % больных СКА (29/30), получивших инфузию exa-cel, не имели вазоокклюзионных кризов в течение как минимум 12 последовательных месяцев наблюдения, и ни один пациент не был госпитализирован по этому поводу [64]. Профиль безопасности exa-cel в целом соответствовал профилю безопасности миелоаблативного кондиционирования бусульфаном и аутологичной трансплантации при отсутствии онкологических осложнений. Клинические испытания I–III фаз препарата CTX001 для лечения больных с трансфузионно зависимой β -талассемией на сегодняшний день завершены, но продолжается наблюдение за пациентами (NCT03655678). По состоянию на май 2024 г. 56 пациентам (12–35 лет) была проведена инфузия препарата exa-cel. При этом 35 (62,5 %) пациентов имели тяжелые генотипы (β^0/β^0 , β^0/β^0 -подобные). Уровня Hb ≥ 90 г/л без трансфузии эритроцитов в течение года и более достигли 49 из 52 обследованных больных [65]. Доля отредактированных аллелей *BCL11A* стабилизировалась в периферической крови со 2-го месяца наблюдения после инфузии препарата.

Относительная простота разработки и применения основанных на Cas9 инструментов редактирования генома привела к увеличению числа исследований в этом направлении (табл. 2). Наиболее продвинутыми являются многоцентровые исследования I/II фазы RUBY (NCT04853576) и EdiThal (NCT05444894) по оценке безопасности, эффективности и переносимости препарата EDIT-301 у пациентов с тяжелой формой СКА и β -талассемии соответственно [66]. Аутологичные ГСК, собранные методом афереза после мобилизации с помощью плериксафора (RUBY) или комбинации плериксафора и филграстима (EdiThal), модифицируются с помощью нуклеазы AsCas12a в промоторах генов *HBG1* и *HBG2* в целях реактивации экспрессии HbF. Клинические данные на 2023 г. показали, что после инфузии препарата пациенты как с СКА, так и с β -талассемией не имели

серьезных осложнений. По состоянию на 28 июня 2024 г. reni-cel (renizgamglogene autogedtemcel) в рамках исследования EdiThal получили 7 пациентов, они были под наблюдением в течение 24 мес [67]. Среднее значение общего содержания Hb составило 125 г/л, средняя концентрация HbF – 113 г/л. Доля F-клеток составляла 99,2 % ($n = 5$) через 6 мес. Все 7 пациентов не нуждались в переливании крови в течение 14,5 мес после последней инфузии эритроцитов. Устойчивый средний уровень персистенции генетически модифицированных аллелей был зафиксирован в течение полугода после инфузии препарата: в ядроодержащих клетках периферической крови – до 75,4 % ($n = 6$); в CD34⁺-клетках костного мозга – до 79,9 % ($n = 4$).

Таблица 2. Альтернативные методы генной терапии β -талассемии, находящиеся на стадии клинических испытаний

Table 2. Alternative gene therapy methods for β -thalassemia under clinical investigation

Инструмент редактирования <i>Editing tool</i>	Мишень <i>Target</i>	Страна <i>Country</i>	Клиническое исследование <i>Clinical trial</i>
ЛВ ALS20 <i>Lentiviral vector ALS20</i>	Ген <i>HBB</i> <i>HBB gene</i>	США <i>USA</i>	NCT06364774
Редактор оснований <i>Base editor</i>	Ген <i>HBB</i> <i>HBB gene</i>	Китай <i>China</i>	NCT05442346
CRISPR-Cas9	Ген <i>HBB</i> <i>HBB gene</i>	Китай <i>China</i>	NCT04205435
CRISPR-Cas9	Энхансерный регион <i>BCL11A</i> <i>BCL11A enhancer region</i>	Китай <i>China</i>	NCT04390971
CRISPR-Cas9	Энхансерный регион <i>BCL11A</i> <i>BCL11A enhancer region</i>	Китай <i>China</i>	NCT04211480
CRISPR-Cas12a	Промотор <i>HBG1/2</i> <i>HBG1/2 promoter</i>	США <i>USA</i>	NCT04853576
CRISPR-Cas12a	Промотор <i>HBG1/2</i> <i>HBG1/2 promoter</i>	США <i>USA</i>	NCT05444894

В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова ведется разработка подхода генной терапии β -талассемии и СКА на основе внесения мутаций в эритроидный энхансер *BCL11A* посредством оригинальной TAL-эффекторной нуклеазы, подобной активатору транскрипции (TALEN) [68]. Стоит отметить, что нуклеазы TALEN не используются в зарегистрированных коммерческих препаратах для лечения гемоглобинопатий, а также до сих пор не апробировались в клинических испытаниях.

Заключение

В целом в области подходов к лечению β -талассемии с помощью генной терапии происходит активное развитие. Ряд таких передовых препаратов коммерчески доступен, а клинический опыт их применения насчитывает уже более 40 пациентов. Исследователи делятся опытом, описаны стандарты

зированные подходы и лучшие практики для оптимального внедрения генной терапии этого нового класса лекарственных средств [69]. Окончательный выбор оптимального с точки зрения эффективности

и безопасности подхода генной терапии β -талассемии еще предстоит сделать на основании результатов длительных рандомизированных клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kattamis A., Forni G.L., Aydinok Y., Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *Eur J Haematol.* 2020;105(6):692–703. doi: 10.1111/ejh.13512. PMID: 3288628.
2. Regional desk review of haemoglobinopathies with an emphasis on thalassaemia and accessibility and availability of safe blood and blood products as per these patients' requirement in South-East Asia under universal health coverage [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/publications/item/9789290228516> (appeal date 20.10.2025).
3. Хачатуриян 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. doi: 10.21682/2311-1267-2024-11-4-89-97. [Khachaturyan A.G., Nazarov V.D., Dubina I.A., Lapin S.V., Sidorenko D.V., Vilgelmi A.A., Pervakova M.Yu., Emanuel V.L. On the relevance of molecular genetic diagnosis of β -thalassemia in the Russian Federation. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2024;11(4):89–97. (In Russ.)].
4. Sankaran V.G., Orkin S.H. The switch from fetal to adult hemoglobin. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(1):a011643. doi: 10.1101/cshperspect.a011643. PMID: 23209159.
5. Farmakis D., Porter J., Taher A., Domenica Cappellini M., Angastiniotis M., Eleftheriou A. 2021 Thalassaemia international federation guidelines for the management of transfusion-dependent thalassaemia. *HemaspHERE.* 2022;6(8):e732. doi: 10.1097/HS9.0000000000000732. PMID: 35928543.
6. Jaing T.H., Chang T.Y., Chen S.H., Lin C.W., Wen Y.C., Chiu C.C. Molecular genetics of β -thalassemia: a narrative review. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(45):e27522. doi: 10.1097/MD.00000000000027522.
7. Musallam K.M., Vitrano A., Meloni A., Addario Pollina S., Di Marco V., Hussain Ansari S., Filosa A., Ricchi P., Ceci A., Daar S., Vlachaki E., Singer S.T., Naserullah Z.A., Pepe A., Scondotto S., Dardanoni G., Karimi M., El-Beshlawy A., Hajipour M., Bonifazi F., Vichinsky E., Taher A.T., Sankaran V.G., Maggio A.; International Working Group on Thalassemia (IWG-THAL). Primary *HBB* gene mutation severity and long-term outcomes in a global cohort of β -thalassaemia. *Br J Haematol.* 2022;196(2):414–23. doi: 10.1111/bjh.17897. PMID: 34697800.
8. Saliba A.N., Musallam K.M., Taher A.T. How I treat non-transfusion-dependent β -thalassemia. *Blood.* 2023;142(11):949–60. doi: 10.1182/blood.2023020683. PMID: 37478396.
9. Cao A., Galanello R. Beta-thalassemia. *Genet Med.* 2010;12(2):61–76. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181cd68ed. PMID: 2098328.
10. Lekawanyijit S., Chattipakorn N. Iron overload thalassemic cardiomyopathy: iron status assessment and mechanisms of mechanical and electrical disturbance due to iron toxicity. *Can J Cardiol.* 2009;25(4):213–21. doi: 10.1016/s0828-282x(09)70064-9. PMID: 19340344.
11. Borgna-Pignatti C., Vergine G., Lombardo T., Cappellini M.D., Cianciulli P., Maggio A., Renda D., Lai M.E., Mandas A., Forni G., Piga A., Bisconte M.G. Hepatocellular carcinoma in the thalassaemia syndromes. *Br J Haematol.* 2004;124(1):114–7. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04732.x. PMID: 14675416.
12. Borgna-Pignatti C., Rugolotto S., De Stefano P., Zhao H., Cappellini M.D., Del Vecchio G.C., Romeo M.A., Forni G.L., Gamberini M.R., Ghilardi R., Piga A., Cnaan A. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica.* 2004;89(10):1187–93. PMID: 15477202.
13. Cappellini M.D., Cohen A., Porter J. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia. 3rd ed. Nicosia Thalass Int Fed. [Internet]. 2014.
14. Porter J.B. Practical management of iron overload. *Br J Haematol.* 2001;115(2):239–52. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.03195.x. PMID: 11703317.
15. Taher A.T., Musallam K.M., Cappellini M.D. β -thalassemias. *N Engl J Med.* 2021;384(8):727–43. doi: 10.1056/NEJMra2021838. PMID: 33626255.
16. Ali S., Mumtaz S., Shakir H.A., Khan M., Tahir H.M., Mumtaz S., Mughal T.A., Hassan A., Kazmi S.A.R., Sadia, Irfan M., Khan M.A. Current status of beta-thalassemia and its treatment strategies. *Mol Genet Genomic Med.* 2021;9(12):e1788. doi: 10.1002/mgg3.1788. Epub 2021 Nov 5. PMID: 34738740.
17. Ruivard M., Lobbes H. Diagnosis and treatment of iron overload. *La Rev. Médecine Interne.* 2023;44(12):656–61. doi: 10.1016/j.revmed.2023.07.002. Epub 2023 Jul 26. PMID: 37507250.
18. Taher A.T., Cappellini M.D. How I manage medical complications of β -thalassemia in adults. *Blood.* 2018;132(17):1781–91. doi: 10.1182/blood-2018-06-818187. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30206117.
19. Bajwa H., Basit H. Thalassemia. *StatPearls* [Internet]. 2025.
20. Dragomir M., Petrescu D.G.E., Manga G.E., Călin G.A., Vasilescu C. Patients after splenectomy: old risks and new perspectives. *Chirurgia (Bucur).* 2016;111(5):393–9. doi: 10.21614/chirurgia.111.5.393. PMID: 27819637.
21. Theocharaki K., Anastasiadi A.T., Delicou S., Tzounakas V.L., Barla I., Rouvela S., Kazolia E., Tzafa G., Mpekoulis G., Gousdovas T., Pavlou E., Kostopoulos I.V., Velentzas A.D., Simantiris N., Xydkaki A., Vassilaki N., Voskaridou E., Aggeli I.K., Nomikou E., Tsitsilonis O., Papageorgiou E., Thomaidis N., Gikas E., Politou M., Komninaka V., Antonelou M.H. Cellular and biochemical heterogeneity contributes to the phenotypic diversity of transfusion-dependent β -thalassemia. *Blood Adv.* 2025;9(9):2091–107. doi: 10.1182/bloodadvances.2024015232. PMID: 39928952.
22. Bacon E.R., Dalyot N., Filon D., Schreiber L., Rachmilewitz E.A., Oppenheim A. Hemoglobin switching in humans is accompanied by changes in the ratio of the transcription factors, GATA-1 and SP1. *Mol Med.* 1995;1(3):297–305. doi: 10.1007/BF03401554. PMID: 8529108.
23. Huang T., Jiang H., Tang G., Li J., Huang X., Huang Z., Zhang H. Efficacy and safety of hydroxyurea therapy on patients with β -thalassemia: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2025;11:1480831. doi: 10.3389/fmed.2024.1480831. PMID: 39882530.
24. Markham A. Luspatercept: first approval. *Drugs.* 2020;80(1):85–90. doi: 10.1007/s40265-019-01251-5. PMID: 31939073.
25. Musallam K.M., Sheth S., Cappellini M.D., Kattamis A., Kuo K.H.M., Taher A.T. Luspatercept for transfusion-dependent β -thalassemia: time to get real. *Ther Adv Hematol.* 2023;14:20406207231195594. doi: 10.1177/20406207231195594. PMID: 37645382.
26. Cappellini M.D., Viprakasit V., Taher A.T., Georgiev P., Kuo K.H.M., Coates T., Voskaridou E., Liew H.K., Pazgal-Kobrowski I., Forni G.L., Perrotta S., Khelif A., Lal A., Kattamis A., Vlachaki E., Origa R., Aydinok Y., Bejaoui M., Ho P.J., Chew L.P., Bee P.C., Lim S.M., Lu M.Y., Tantiworawit A., Ganeva P., Gercheva L., Shah F., Neufeld E.J., Thompson A., Laadem A., Shetty J.K., Zou J., Zhang J., Miteva D., Zinger T., Linde P.G., Sherman M.L., Hermine O., Porter J., Piga A.; BELIEVE Investigators. A phase 3 trial of luspatercept in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1219–31. doi: 10.1056/NEJMoa1910182. PMID: 32212518.
27. Baronciani D., Angelucci E., Potschger U., Gaziev J., Yesilipek A., Zecca M., Orofino M.G., Giardini C., Al-Ahmari A., Marktel S., de la Fuente J., Ghavamzadeh A., Hussein A.A., Targhetta C., Pilo F., Locatelli F., Dini G., Bader P., Peters C. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for

- Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000–2010. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(4):536–41. doi: 10.1038/bmt.2015.293. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26752139.
28. Vellaichamy Swaminathan V., Ravichandran N., Ramanan K.M., Meena S.K., Varla H., Ramakrishnan B., Jayakumar I., Uppuluri R., Raj R. Augmented immunosuppression and PTCY-based haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia major. *Pediatr Transplant.* 2021;25(2):e13893. doi: 10.1111/petr.13893. PMID: 33111490.
29. Khandelwal P., Yeh R.F., Yu L., Lane A., Dandoy C.E., El-Bietar J., Davies S.M., Grimley M.S. Graft-versus-host disease prophylaxis with abatacept reduces severe acute graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplant for beta-thalassemia major with busulfan, fludarabine, and thioguanine. *Transplantation.* 2021;105(4):891–6. doi: 10.1097/TP.0000000000003327. PMID: 32467478.
30. Lüftinger R., Zubarovskaya N., Galimard J.E., Cseh A., Salzer E., Locatelli F., Algeri M., Yesilipek A., de la Fuente J., Isgrò A., Alseraihy A., Angelucci E., Smiers F.J., La Nasa G., Zecca M., Fisgin T., Unal E., Kleinschmidt K., Peters C., Lankester A., Corbacioglu S.; EBMT Pediatric Diseases, Inborn Errors Working Parties. Busulfan–fludarabine- or treosulfan–fludarabine-based myeloablative conditioning for children with thalassemia major. *Ann Hematol.* 2022;101(3):655–65. doi: 10.1007/s00277-021-04732-4. PMID: 34999929.
31. Peters C. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to cure transfusion-dependent thalassemia: timing matters! *Biol Blood Marrow Transpl.* 2018;24(6):1107–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.04.023. PMID: 29704543.
32. Mulas O., Mola B., Caocci G., La Nasa G. Conditioning regimens in patients with β-thalassemia who underwent hematopoietic stem cell transplantation: a scoping review. *J Clin Med.* 2022;11(4):907. doi: 10.3390/jcm11040907. PMID: 35207178.
33. Mathews V., George B., Deotare U., Lakshmi K.M., Viswabandya A., Daniel D., Chandy M., Srivastava A. A new stratification strategy that identifies a subset of class III patients with an adverse prognosis among children with beta thalassemia major undergoing a matched related allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(8):889–94. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.05.004. PMID: 17640592.
34. Bernardo M.E., Piras E., Vacca A., Giorgiani G., Zecca M., Bertaina A., Pagliari D., Contoli B., Pinto R.M., Caocci G., Mastronuzzi A., La Nasa G., Locatelli F. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major: results of a reduced-toxicity conditioning regimen based on the use of treosulfan. *Blood.* 2012;120(2):473–6. doi: 10.1182/blood-2012-04-423822. PMID: 22645178.
35. Dzierzak E.A., Papayannopoulou T., Mulligan R.C. Lineage-specific expression of a human beta-globin gene in murine bone marrow transplant recipients reconstituted with retrovirus-transduced stem cells. *Nature.* 1988;331(6151):35–41. doi: 10.1038/331035a0. PMID: 2893284.
36. Ellis J., Pasceri P., Tan-Un K.C., Wu X., Harper A., Fraser P., Grosfeld F. Evaluation of beta-globin gene therapy constructs in single copy transgenic mice. *Nucleic Acids Res.* 1997;25(6):1296–302. doi: 10.1093/nar/25.6.1296. PMID: 9092642.
37. May C., Rivella S., Callegari J., Heller G., Gaensler K.M., Luzzatto L., Sadelain M. Therapeutic haemoglobin synthesis in beta-thalassaemic mice expressing lentivirus-encoded human beta-globin. *Nature.* 2000;406(6791):82–6. doi: 10.1038/35017565. PMID: 10894546.
38. Persons D.A., Hargrove P.W., Allay E.R., Hanawa H., Nienhuis A.W. The degree of phenotypic correction of murine beta-thalassemia intermedia following lentiviral-mediated transfer of a human gamma-globin gene is influenced by chromosomal position effects and vector copy number. *Blood.* 2003;101(6):2175–83. doi: 10.1182/blood-2002-07-2211. PMID: 12411297.
39. Imren S., Payen E., Westerman K.A., Pawliuk R., Fabry M.E., Eaves C.J., Cavilla B., Wadsworth L.D., Beuzard Y., Bouhassira E.E., Russell R., London I.M., Nagel R.L., Leboulch P., Humphries R.K. Permanent and panerythroid correction of murine beta thalassemia by multiple lentiviral integration in hematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(22):14380–5. doi: 10.1073/pnas.212507099. PMID: 12391330.
40. Negre O., Eggimann A.V., Beuzard Y., Ribeil J.A., Bourget P., Borwornpinyo S., Hongeng S., Hacein-Bey S., Cavazzana M., Leboulch P., Payen E. Gene therapy of the β-hemoglobinopathies by lentiviral transfer of the β(A(T87Q))-globin gene. *Hum Gene Ther.* 2016;27(2):148–65. doi: 10.1089/hum.2016.007. PMID: 26886832.
41. Cavazzana-Calvo M., Payen E., Negre O., Wang G., Hehir K., Fusil F., Down J., Denaro M., Brady T., Westerman K., Cavallesco R., Gillet-Legrard B., Caccavelli L., Sgarra R., Maouche-Chrétiens L., Bernaudin F., Girot R., Dorazio R., Mulder G.J., Polack A., Bank A., Soulier J., Larghero J., Kabbara N., Dalle B., Gourmel B., Socie G., Chrétien S., Cartier N., Aubourg P., Fischer A., Cornetta K., Galacteros F., Beuzard Y., Gluckman E., Bushman F., Hacein-Bey-Abina S., Leboulch P. Transfusion independence and HMG2 activation after gene therapy of human β-thalassaemia. *Nature.* 2010;467(7313):318–22. doi: 10.1038/nature09328. PMID: 20844535.
42. Thompson A.A., Walters M.C., Kwiatkowski J., Rasko J.E.J., Ribeil J.A., Hongeng S., Magrin E., Schiller G.J., Payen E., Semeraro M., Moshous D., Lefrere F., Puy H., Bourget P., Magnani A., Caccavelli L., Diana J.S., Suarez F., Monpoux F., Brousse V., Poirat C., Brouzes C., Meritet J.F., Pondaré C., Beuzard Y., Chrétien S., Lefebvre T., Teachey D.T., Anurathapan U., Ho P.J., von Kalle C., Kletzel M., Vichinsky E., Soni S., Veres G., Negre O., Ross R.W., Davidson D., Petrusich A., Sandler L., Asmal M., Hermine O., De Montalembert M., Hacein-Bey-Abina S., Blanche S., Leboulch P., Cavazzana M. Gene therapy in patients with transfusion-dependent β-thalassemia. *N Engl J Med.* 2018;378(16):1479–93. doi: 10.1056/NEJMoa1705342. PMID: 29669226.
43. Locatelli F., Thompson A.A., Kwiatkowski J.L., Porter J.B., Thrasher A.J., Hongeng S., Sauer M.G., Thuret I., Lal A., Algeri M., Schneiderman J., Olson T.S., Carpenter B., Amrolia P.J., Anurathapan U., Schambach A., Chabannon C., Schmidt M., Labik I., Elliot H., Guo R., Asmal M., Colvin R.A., Walters M.C. Betibeglogene autotemcel gene therapy for non-β⁰/β⁰ genotype β-thalassemia. *N Engl J Med.* 2022;386(5):415–27. doi: 10.1056/NEJMoa2113206. PMID: 34891223.
44. Kwiatkowski J.L., Walters M.C., Hongeng S., Yannaki E., Kulozik A.E., Kunz J.B., Sauer M.G., Thrasher A.J., Thuret I., Lal A., Tao G., Ali S., Thakar H.L., Elliot H., Lodaya A., Lee J., Colvin R.A., Locatelli F., Thompson A.A. Betibeglogene autotemcel gene therapy in patients with transfusion-dependent, severe genotype β-thalassaemia (HGB-212): a non-randomised, multicentre, single-arm, open-label, single-dose, phase 3 trial. *Lancet.* 2024;404(10468):2175–86. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01884-1. PMID: 39527960.
45. Rubin R. New gene therapy for β-thalassemia. *JAMA.* 2022;328(11):1030. doi: 10.1001/jama.2022.14709. PMID: 36125483.
46. Pflaum (Kempler) C. FDA approves first gene therapies to treat patients with sickle cell disease [Electronic resource]. FDA News Release. 2023. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapies-treat-patients-sickle-cell-disease>.
47. Kiem H.P., Rumugan P., Christopher B., Adair J.E., Beard B.C., Fox C., Malik P. Safety of a gamma globin expressing lentivirus vector in a non-human primate model for gene therapy of sickle cell disease. *Blood.* 2013;122(21):2896. doi: 10.1182/blood.V122.21.2896.2896.
48. Drakopoulou E., Georgomanoli M., Lederer C.W., Panetos F., Kleanthous M., Voskaridou E., Valakos D., Papanikolaou E., Anagnou N.P. The optimized γ-globin lentiviral vector GGH-mB-3D leads to nearly therapeutic HbF levels *in vitro* in CD34⁺ cells from sickle cell disease patients. *Viruses.* 2022;14(12):2716. doi: 10.3390/v14122716. PMID: 36560719.
49. Shen Y., Li R., Teichert K., Montbleau K.E., Verboon J.M., Voit R.A., Sankaran V.G. Pathogenic BCL11A variants provide insights into the mechanisms of human fetal hemoglobin silencing. *PLoS Genet.* 2021;17(10):e1009835. doi: 10.1371/journal.pgen.1009835. PMID: 34634037.
50. Krivega I., Dean A. LDB1-mediated enhancer looping can be established independent of mediator and cohesin. *Nucleic Acids Res.* 2017;45(14):8255–68. doi: 10.1093/nar/gkx433. PMID: 28520978.

51. Doerfler P.A., Feng R., Li Y., Palmer L.E., Porter S.N., Bell H.W., Crossley M., Pruet-Miller S.M., Cheng Y., Weiss M.J. Activation of γ -globin gene expression by GATA1 and NF-Y in hereditary persistence of fetal hemoglobin. *Nat Genet.* 2021;53(8):1177–86. doi: 10.1038/s41588-021-00904-0. PMID: 34341563.
52. Han Y., Tan X., Jin T., Zhao S., Hu L., Zhang W., Kurita R., Nakamura Y., Liu J., Li D., Zhang Z., Fang X., Huang S. CRISPR/Cas9-based multiplex genome editing of BCL11A and HBG efficiently induces fetal hemoglobin expression. *Eur J Pharmacol.* 2022;918:174788. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.174788. PMID: 35093321.
53. Liu N., Hargreaves V.V., Zhu Q., Kurland J.V., Hong J., Kim W., Sher F., Macias-Trevino C., Rogers J.M., Kurita R., Nakamura Y., Yuan G.C., Bauer D.E., Xu J., Bulyk M.L., Orkin S.H. Direct promoter repression by BCL11A controls the fetal to adult hemoglobin switch. *Cell.* 2018;173(2):430–42.e17. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.016. PMID: 29606353.
54. Martyn G.E., Wienert B., Yang L., Shah M., Norton L.J., Burdach J., Kurita R., Nakamura Y., Pearson R.C.M., Funnell A.P.W., Quinlan K.G.R., Crossley M. Natural regulatory mutations elevate the fetal globin gene via disruption of BCL11A or ZBTB7A binding. *Nat Genet.* 2018;50(4):498–503. doi: 10.1038/s41588-018-0085-0. PMID: 29610478.
55. Traxler E.A., Yao Y., Wang Y.D., Woodard K.J., Kurita R., Nakamura Y., Hughes J.R., Hardison R.C., Blobel G.A., Li C., Weiss M.J. A genome-editing strategy to treat β -hemoglobinopathies that recapitulates a mutation associated with a benign genetic condition. *Nat Med.* 2016;22(9):987–90. doi: 10.1038/nm.4170. PMID: 27525524.
56. Wollenschlaeger C., Meneghini V., Masson C., De Cian A., Chalumeau A., Mavilio F., Amendola M., Andre-Schmutz I., Cereseto A., El Nemer W., Concorde J.P., Giovannangeli C., Cavazzana M., Miccio A. Editing a γ -globin repressor binding site restores fetal hemoglobin synthesis and corrects the sickle cell disease phenotype. *Sci Adv.* 2020;6(7):eaay9392. doi: 10.1126/sciadv.aay9392. PMID: 32917636.
57. Métais J.Y., Doerfler P.A., Mayurathan T., Bauer D.E., Fowler S.C., Hsieh M.M., Katta V., Keriwala S., Lazzarotto C.R., Luk K., Neel M.D., Perry S.S., Peters S.T., Porter S.N., Ryu B.Y., Sharma A., Shea D., Tisdale J.F., Uchida N., Wolfe S.A., Woodard K.J., Wu Y., Yao Y., Zeng J., Pruet-Miller S., Tsai S.Q., Weiss M.J. Genome editing of HBG1 and HBG2 to induce fetal hemoglobin. *Blood Adv.* 2019;3(21):3379–92. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000820. PMID: 31698466.
58. Sharma A., Boelens J.J., Cancio M., Hankins J.S., Bhad P., Azizy M., Lewandowski A., Zhao X., Chitnis S., Peddinti R., Zheng Y., Kapoor N., Ciceri F., Maclachlan T., Yang Y., Liu Y., Yuan J., Naumann U., Yu V.W.C., Stevenson S.C., De Vita S., LaBelle J.L. CRISPR-Cas9 editing of the HBG1 and HBG2 promoters to treat sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2023;389(9):820–32. doi: 10.1056/NEJMoa2215643. PMID: 37646679.
59. Bauer D.E., Kamran S.C., Lessard S., Xu J., Fujiwara Y., Lin C., Shao Z., Canver M.C., Smith E.C., Pinello L., Sabo P.J., Vierstra J., Voit R.A., Yuan G.C., Porteus M.H., Stamatoyannopoulos J.A., Lettre G., Orkin S.H. An erythroid enhancer of BCL11A subject to genetic variation determines fetal hemoglobin level. *Science.* 2013;342(6155):253–7. doi: 10.1126/science.1242088. PMID: 24115442.
60. Gamage U., Warnakulasuriya K., Hansika S., Silva G.N. CRISPR gene therapy: a promising one-time therapeutic approach for transfusion-dependent β -thalassemia – CRISPR-Cas9 gene editing for β -thalassemia. *Thalass Rep.* 2023;13:51–69. doi: 10.3390/thalassrep13010006.
61. Holmes M.C., Reik A., Rebar E.J., Miller J.C., Zhou Y., Zhang L., Li P., Vaidya S. A potential therapy for beta-thalassemia (ST-400) and sickle cell disease (BIVV003). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(3):172. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.12.105.
62. Walters M.C., Smith A.R., Schiller G.J., Esrick E.B., Williams D.A., Gogoleva T., Rouy D., Cockcroft B.M., Vercellotti G.M. Updated Results of a Phase 1/2 clinical study of zinc finger nuclease-mediated editing of BCL11A in autologous hematopoietic stem cells for transfusion-dependent beta-thalassemia. *Blood.* 2021;138(1):3974. doi: 10.1182/blood-2021-147907.
63. Frangoul H., Altshuler D., Cappellini M.D., Chen Y.S., Domm J., Eustace B.K., Foell J., de la Fuente J., Grupp S., Handgretinger R., Ho T.W., Kattamis A., Kurnytsky A., Lekstrom-Himes J., Li A.M., Locatelli F., Mapara M.Y., de Montalembert M., Rondelli D., Sharma A., Sheth S., Soni S., Steinberg M.H., Wall D., Yen A., Corbacioglu S. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia. *N Engl J Med.* 2021;384(3):252–60. doi: 10.1056/NEJMoa2031054. PMID: 33283989.
64. Frangoul H., Locatelli F., Sharma A., Bhatia M., Mapara M., Molinari L., Wall D., Liem R.I., Telfer P., Shah A.J., Cavazzana M., Corbacioglu S., Rondelli D., Meisel R., Dedeiken L., Lobitz S., de Montalembert M., Steinberg M.H., Walters M.C., Eckrich M.J., Imren S., Bower L., Simard C., Zhou W., Xuan F., Morrow P.K., Hobbs W.E., Grupp S.A.; CLIMB SCD-121 Study Group. Exagamglogene autotemcel for severe sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2024;390(18):1649–62. doi: 10.1056/NEJMoa2309676. PMID: 38661449.
65. Frangoul H., Locatelli F., Lang P., Meisel R., Wall D., Corbacioglu S., Li A., de la Fuente J., Shah A.J., Carpenter B., Kwiatkowski J.L., Mapara M., Liem R., Capellini M.D., Algeri M., Kattamis A., Sheth S., Grupp S.A., Merkeley H., Kuo K.H.M., Rupprecht J., Kohli P., Xu G., Ross L., Tong B., Hobbs W. Durable clinical benefits in transfusion-dependent beta-thalassemia with Exagamglogene autotemcel. *Transplant Cell Ther.* 2025;31(2):252. doi: 10.1016/j.jtct.2025.01.383.
66. Hanna R., Frangoul H., McKinney C., Pineiro L., Mapara M., Dalal J., Chang K.-H., Jaskolka M., Kim K., Farrington D.L., Wally M., Mei B., Lawal A., Afonja O.O., Walters M.C. AsCas12a gene editing of HBG1/2 promoters with EDIT-301 results in rapid and sustained normalization of hemoglobin and increased fetal hemoglobin in patients with severe sickle cell disease and transfusion-dependent beta-thalassemia. *Blood.* 2023;142(1):4996. doi: 10.1182/blood-2023-187397.
67. Frangoul H., Hanna R., Walters M.C., Chang K.-H., Jaskolka M., Kim K., Yu Q., Badamosi N., Mei B., Afonja O., Thompson A. Reni-Cel, an investigational AsCas12a gene-edited cell medicine, led to successful engraftment, increased hemoglobin, and reduced transfusion dependence in patients with transfusion dependent beta-thalassemia treated in the edithal trial. *Transplant Cell Ther.* 2025;31(2):254–5.
68. Пятиизбынцев Т.А., Шакирова А.И., Сергеев В.С., Лепик К.В., Попова М.О., Кулагин А.Д. Новая программируемая нуклеаза eBCL11A-FMPU-TALEN для генной терапии серповидноклеточных болезней и β -талассемии. Гематология и трансфузиология. 2024;69(приложение 2). [Pyatizibyantsev T.A., Shakirova A.I., Sergeev V.S., Lepik K.V., Popova M.O., Kulagin A.D. A novel programmable nuclelease eBCL11A-FMPU-TALEN for gene therapy of sickle cell disease and β -thalassemia. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusion. 2024;69(Suppl 2). (In Russ.)].
69. Frangoul H., Stults A., Bruce K., Domm J., Carroll C., Aide S., Duckworth M., Evans M., McManus M. Best Practices in gene therapy for sickle cell disease and transfusion-dependent β -thalassemia. *Transplant Cell Ther.* 2025;31(6):352.e1–10. doi: 10.1016/j.jtct.2025.02.025.

Статья поступила в редакцию: 01.10.2025. Принята в печать: 24.10.2025.

Article was received by the editorial staff: 01.10.2025. Accepted for publication: 24.10.2025.

Опыт проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациента с гемолитической анемией вследствие нестабильного гемоглобина *Calgary* (*HBB*: c.194G>T)

Л.В. Ольхова, Е.В. Скоробогатова

Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;
Россия, 119572, Москва, Ленинский проспект, 117

Контактные данные: Людмила Владимировна Ольхова rylkova87@mail.ru

В данной статье описан единственный в России случай нестабильного гемоглобина *Calgary* у двухлетнего русского мальчика с тяжелой трансфузионно-зависимой анемией, возникшей в результате точечной *de novo* мутации гена β -глобина (*HBB*: c.194G>T). Сочетание клинической картины тяжелой анемии, протекающей по типу большой формы β -талассемии, с отсутствием специфических лабораторных признаков затруднило диагностический поиск, который был завершен только благодаря современным молекулярно-генетическим методам. В настоящее время единственным радикальным методом терапии трансфузионно-зависимых гемоглобинопатий является проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Представлен обзор литературы, демонстрирующий общие сведения о заболевании, данные международных источников о проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при нестабильных гемоглобинопатиях, а также собственный опыт успешного применения данного метода.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аномальные гемоглобины, нестабильный гемоглобин, гемоглобин *Calgary*

Для цитирования: Ольхова Л.В., Скоробогатова Е.В. Опыт проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациента с гемолитической анемией вследствие нестабильного гемоглобина *Calgary* (*HBB*: c.194G>T). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(4):68–75.

Информация об авторах

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

Е.В. Скоробогатова, д.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга РДКБ – филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4431-1444>; SPIN-код: 9723-6623

Вклад авторов

Авторы внесли равнозначный вклад.

Experience of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a pediatric patient with hemolytic anemia due to unstable hemoglobin *Calgary* (*HBB*: c.194G>T)

L.V. Olkhova, E.V. Skorobogatova

Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 117 Leninskiy Pros., Moscow, 117997, Russia

*This article describes the only case of unstable hemoglobin *Calgary* in Russia in a two-year-old Russian boy with severe transfusion-dependent anemia caused by a *de novo* point mutation in the β -globin gene (*HBB*: c.194G>T). The combination of the clinical picture of severe anemia, occurring as a major form of β -thalassemia, with the absence of specific laboratory signs complicated the diagnostic search, which was completed only thanks to modern molecular genetic methods. Currently, the only radical method of treating transfusion-dependent hemoglobinopathies is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A literature review is presented demonstrating general information about the disease, international literature data on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for unstable hemoglobinopathies, as well as our own experience of successful use of this method. The patient's parents have given consent for the use of information, including photographs of the child, in scientific research and publications.*

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, abnormal hemoglobins, unstable hemoglobin, hemoglobin *Calgary*

For citation: Olkhova L.V., Skorobogatova E.V. Experience of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a pediatric patient with hemolytic anemia due to unstable hemoglobin *Calgary* (*HBB*: c.194G>T). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(4):68–75.

Information about the authors

L.V. Olkhova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Hematologist of 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: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>, SPIN-code: 3968-0470

E.V. Skorobogatova: Dr. of Sci. (Med.), Head of the 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: skorobog.e@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4431-1444>; SPIN-код: 9723-6623

Authors' contributions

The all authors made an equal contribution.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was conducted without sponsorship.

Информированное согласие. От законных представителей пациента получено письменное добровольное информированное согласие на использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в обезличенной форме в научных целях. / **Informed consent.** A written voluntary informed consent was obtained from the patient's legal representative for the use of his medical data (results of examination, treatment and observation) in an impersonal form for scientific purposes.

Введение

Талассемические синдромы – это большая группа наследственных гемолитических анемий с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленных количественным нарушением синтеза полипептидных цепей, входящих в состав гемоглобина (Hb). Развитие β-талассемии вызвано мутацией в β-глобиновом гене, в результате чего уменьшается или отсутствует синтез β-цепей с накоплением избыточного количества свободных α-глобиновых цепей. Поломки α-глобиновых генов обусловливают нарушение синтеза α-цепей, приводя к дисбалансу глобиновых цепей за счет снижения или повышения количества α-глобина [1, 2].

Эти состояния часто называют аутосомно-доминантными β-талассемиями, или нестабильными гемоглобинопатиями, и в большинстве случаев они вызваны мутациями *de novo* [3, 4]. В отличие от гомозиготных вариантов при аутосомно-доминантном варианте происходит продукция нестабильных β-глобинов, которые совместно с избытком α-глобинов преципитируют на внутренней поверхности клеточной мембрани эритроцитов и эритробластов, повреждая их цитоскелет и приводя к их гибели. Это влечет за собой гемолиз и развитие неэффективного эритропоэза с гиперплазией эритроидного ростка в костном мозге и экстрамедуллярно. Степень нестабильности определяет фенотипические проявления в виде гемолитической анемии различной степени тяжести и/или неэффективного эритропоэза [4, 5].

Обычно причиной доминантной β-талассемии являются миссенс-мутации, нарушающие структуру цепи глобина, вследствие чего не формируются стабильные тетramerы или синтезированный Hb нестабилен и быстро разрушается в эритробластах костного мозга [4]. Некоторые из этих вариантов, такие как Hb Hakkari (*HBB*: c.95T>G), Hb Chesterfield (*HBB*: c.86T>G), Hb Terre Haute (*HBB*: c.320T>G), Hb Cagliari (*HBB*: c.182T>A) и Hb London–Ontario (*HBB*: 332T>G), вызывают тяжелую анемию и требуют проведения постоянных гемотрансфузий [6–11].

Hb Calgary – это крайне редкий вариант β-глобина, который впервые был упомянут в 2015 г. у пациента из Канады, но были представлены только результаты генетических исследований, а подробные клинические данные изначально отсутствовали [12]. В дальнейшем в 2021 г. Martin et al. представили подробное клиническое описание 2 детей с крайне нестабильным вариантом Hb с фенотипом большой формы β-талассемии (в том числе пациента, упомянутого ранее) [13]. Его особенностями являются крайне тяжелое течение

с манифестацией в неонатальном периоде и высокая гемотрансфузионная зависимость с дальнейшей перегрузкой железом, что подчеркивает важность раннего генетического тестирования для постановки точного диагноза [14]. На территории Российской Федерации Hb Calgary ранее не встречался.

Диагностика гемоглобинопатий в рутинной практике включает подсчет эритроцитов, эритроцитарных индексов, проведение электрофореза Hb и/или высокоеффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), тем не менее эти методы не всегда могут быть эффективными при диагностике некоторых вариантов нестабильных гемоглобинопатий. Это затрудняет своевременную постановку диагноза, а процесс поиска генетической причины заболевания может затянуться на годы. Использование метода высокопроизводительного секвенирования (next-generation sequencing, NGS) может быть полезным дополнением в диагностике данных патологий.

Стандартом ведения пациентов с гемоглобинопатией Calgary, как и пациентов с трансфузионно-зависимой β-талассемией, являются регулярные гемотрансфузии и хелаторная терапия. В международной литературе отсутствует описание случаев применения метода аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при этой патологии (ввиду отказа родителей пациентов). Приводим описание клинического случая впервые выявленного аномального Hb Calgary (*HBB*: c.194G>T) на территории Российской Федерации у этнически русского ребенка, возникшего в результате спонтанной мутации, с последующей успешной алло-ТГСК.

Клинический случай

Мальчик, 2 года, славянского происхождения, поступил в отделение трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы для выполнения алло-ТГСК.

Из анамнеза известно, что ребенок от четвертой беременности, протекавшей на фоне анемии, уреаплазмоза, миопии, третьих самостоятельных родов на сроке 39 недель, масса тела при рождении – 3600 г, рост – 53 см, оценка по шкале Апгар – 8/8 баллов. Ухудшение состояния ребенка отмечено через 6 ч – наблюдалась общая слабость, желтушность кожных покровов, гипербилирубинемия, гиперлейкоцитоз, в дальнейшем – анемия и тромбоцитопения.

С учетом данных анамнеза, клинической картины, групп крови матери и ребенка – O(I) резус-положительная и B(II) резус-положительная соответствен-

но — данная ситуация расценена как гемолитическая болезнь новорожденного по системе АВ0, внутриутробная инфекция неуточненная. Проводилась инфузионная, антибактериальная, симптоматическая и фототерапия. Впервые заместительная трансфузия эритроцитарной взвеси выполнена на 8-е сутки жизни, после чего уровень *Hb* с 77 г/л повысился до 142 г/л. Однако уже к 4-недельному возрасту, несмотря на проведение терапии препаратами железа, вновь отмечена анемия до 68 г/л на фоне нормализации билирубина и лактатдегидрогеназы. В дальнейшем потребность в проведении заместительных гемотрансфузий эритроцитарной массы стала регулярной — каждые 3–4 нед, суммарное количество трансфузий за 2 года составило 29.

В возрасте 2 месяцев мальчику выполнена пункция костного мозга. Заключение (пересмотр в федеральном центре): эритроидный росток расширен, преобладает в составе, эритропоэз с чертами мегалобластоидности, выраженными чертами диспозза (уродливость ядер, кольца Кебота, тельца Жолли, цитоплазматические мостики, фрагментации ядра).

В возрасте 6 месяцев выполнено молекулярно-генетическое обследование методом *NGS* с использованием кастомных панелей генов «Гемолитические анемии, эритроцитозы и гемохроматозы». В гене *HBB* в экзоне 2 обнаружена замена одного нуклеотида с. 194G>T в гетерозиготном состоянии, приводящая к замене аминокислоты р.(Gly65Val). Данный вариант не зарегистрирован в базе данных аллельных вариантов человека *dbSNP*, не имеет популяционных частот и описан в литературе как патогенный в гетерозиготном состоянии, приводящий к формированию крайне нестабильного аномального *Hb* *Calgary*. По совокупности данных вариант был классифицирован как патогенный. У сиблингов и родителей данная мутация не обнаружена, в связи с чем она расценена как *de novo*.

В возрасте 10 месяцев пациенту проведено определение патологических форм *Hb* методом ВЭЖХ — аномальных цепей не выявлено. Тельца Гейнца в периферической крови также не выявлены.

На фоне продолжающихся заместительных трансфузий эритроцитарной массы у ребенка в возрасте 1 года 3 месяцев отмечены признаки перегрузки железом, в связи с чем начато лечение деферазироксом в терапевтических дозах. Ребенок неоднократно консультирован в федеральных центрах, рекомендовано продолжить заместительные гемотрансфузии и хелаторную терапию.

В возрасте 2 лет в Российской детской клинической больнице по данным *HLA*-генотипирования семьи у пациента определен *HLA*-идентичный сибс (сестра), полностью совместимый с ним также и по системе АВ0. Согласно стандарту терапии трансфузионно-зависимых гемоглобинопатий [15] принято решение о проведении алло-ТГСК от родственного *HLA* 10/10-совместимого донора (сестры).

При поступлении в отделение трансплантации костного мозга у пациента отмечены анемический

синдром (*Hb* 82 г/л, ретикулоциты 0,2 %), признаки хронической посттрансфузионной перегрузки железом (ферритин 1825 нг/мл, гепатосplenомегалия, подтвержденная данными ультразвукового исследования, пальпаторно печень +3 см, селезенка +4 см из-под края реберной дуги).

В связи с тем, что пациенты с талассемическими синдромами характеризуются гиперпролиферативным потенциалом гемопоэтической ткани, высокой степенью аллосенсибилизации вследствие длительного трансфузионного анамнеза, было принято решение о проведении миелоаблативного режима кондиционирования для минимизации риска отторжения трансплантата. В целях обеспечения условий для максимально эффективного приживления трансплантата и снижения риска развития его клинически значимых дисфункций в кондиционирование перед алло-ТГСК включены треосульфан 42 г/м², флударабин 150 мг/м², мелфалан 140 мг/м², тимоглобулин 3 мг/кг. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) проводилась в составе ритуксимаба, абатцепта и ингибиторов янус-киназ. Источником гемопоэтических стволовых клеток послужил неманипулированный костный мозг, содержание в трансплантате клеток CD34+ составило $4,7 \times 10^6/\text{kg}$, CD3+ — $0,6 \times 10^8/\text{kg}$ массы тела реципиента. В период кондиционирования, проводимого на фоне стандартной сопроводительной терапии, и миелоинфузии у ребенка не было отмечено развития осложнений.

Восстановление гемопоэза у ребенка отмечено на +17-й день, по данным контроля гемопоэтического химеризма на +30, +60, +100, +180-й дни после алло-ТГСК зафиксирован полный донорский химеризм.

В раннем посттрансплантационном периоде на фоне аплазии кроветворения у ребенка отмечено развитие аденоовирусной инфекции с множественными локусами (аденоовиреемия, энтероколит, ринофарингит), в связи с чем проводились заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами и специфическая противовирусная терапия цидофовиром [16] до полной элиминации вируса. Фебрильная нейтропения и воспалительные изменения перианальной, ягодичной областей и промежности были купированы на фоне комплексной антимикробной терапии и восстановления гемопоэза. Минимальные проявления токсического гепатита были купированы с помощью гепатопротекторных средств и редукции гепатотоксичных препаратов. Аденоовирусная инфекция явилась триггером развития интестинальной формы острой РТПХ до III степени, что потребовало назначения дополнительной иммуносупрессивной терапии ведолизумабом [17] и будесонидом.

Пациент был выписан из отделения трансплантации костного мозга на +47-й день после алло-ТГСК в стабильном состоянии для амбулаторного наблюдения гематологом по месту жительства, трансфузионная зависимость, инфекционные, иммунные и токсические осложнения отсутствовали. В дальнейшем ребенок регулярно проходил плановое посттрансплантационное обследование. По данным наблюдения в течение 12 мес

после алло-ТГСК у пациента отмечается стабильный соматический статус, удовлетворительная функция трансплантата, полный донорский химеризм, отсутствие трансфузионной зависимости, инфекционных и иммунных осложнений.

Обсуждение

Нестабильные гемоглобинопатии представляют собой группу редких врожденных заболеваний, которые клинически проявляются неиммунной гемолитической анемией различной степени тяжести. В настоящее время с помощью секвенирования ДНК обнаружено более 100 нестабильных вариантов Hb [18]. Частота возникновения этих редких расстройств относительно низкая, поэтому сообщается только об отдельных случаях каждого варианта. Как сообщалось ранее, впервые Hb Calgary был описан Henderson et al. в 2015 г. у ребенка из Канады и назван по месту первичной диагностики данной гемоглобинопатии. Hb Calgary также зарегистрирован в базе HbVar (ID 2999) [19]. Согласно американским рекомендациям по классификации вариантов [20] мутация Hb Calgary считается высоковероятно патогенной, так как была выявлена *de novo* у 2 пациентов с аналогичными клиническими проявлениями, отсутствует в популяционных базах данных, а также вызывает значительные структурные изменения в той области белка, где ранее уже были описаны нестабильные варианты Hb. Фенотипически Hb Calgary проявляется в виде тяжелого дизэритропоза и высокой трансфузионной зависимости уже с раннего младенческого возраста. Настолько раннее проявление тяжелой анемии необычно для мутаций β -глобина, поскольку в неонатальном периоде уровень фетального Hb еще высок. Однако предполагается, что нестабильность Hb Calgary настолько выражена, что серьезно нарушает продукцию эритроцитов, даже если мутантная форма составляет менее половины общего Hb.

Как и при других гипернестабильных вариантах Hb, аномальный Hb при мутации Hb Calgary не выявляется при электрофорезе [6] и не сопровождается значительным повышением HbA2 [7–9, 11], что делает обязательным проведение секвенирования гена β -глобина для постановки диагноза.

Большинство гетерозиготных миссенс-мутаций в β -глобине, вызывающих нестабильные формы Hb, находятся в экзоне 3, которым кодируются критически важные участки взаимодействия $\alpha_1\beta_1$ -димеров, необходимые для правильной сборки Hb [21, 22]. Тем не менее мутации в экзонах 1 и 2 также могут приводить к значительным структурным нарушениям белковой цепи [4, 7, 10, 11].

Мутация Hb Calgary (HBB: c.194G>T) находится в экзоне 2 гена Hb и приводит к замене глицина на валин в кодоне 64. Этот участок расположен внутри Е-спирали в собранной молекуле Hb, рядом с дистальным гистидином. Е- и В-спирали Hb плотно упакованы, что обеспечивается малым размером

боковых цепей высококонсервативных остатков глицина в положениях Gly24 (B6) и Gly64 (E8) [23]. Замена глицина на более объемный валин в этих позициях увеличивает расстояние между спиральюми, нарушая ориентацию His63 относительно гема, что делает молекулу нестабильной и изменяет ее средство к кислороду. В международной литературе ранее описано всего 3 случая этого варианта нестабильного Hb, у всех пациентов отмечалась высокая трансфузионная зависимость [12–14]. В соответствии с нашим клиническим наблюдением и данными литературы, мутация Hb Calgary является спонтанной (*de novo*). Кроме того, описанные случаи заболевания отмечены у разных этнических групп, что свидетельствует об отсутствии географической или расовой предрасположенности к данной мутации.

У нашего пациента выявлен крайне нестабильный фенотип Hb, при этом патологические фракции Hb не определялись при электрофорезе. Поэтому для точной диагностики потребовалось секвенирование генов глобина. По данным литературы, гипернестабильные варианты Hb вызывают клинические проявления, схожие с большой формой β -талассемии. В представленном нами случае также отмечалось развитие глубокой анемии в младенческом возрасте, потребовавшее частых заместительных гемотрансфузий и терапии хелаторами железа. Следует отметить отрицательные стороны симптоматической гемотрансфузионной терапии. Во-первых, многократные переливания эритроцитов повышают риск формирования аллоантител, что ограничивает возможность подбора совместимых доноров и увеличивает вероятность осложнений. Во-вторых, прогрессирующее накопление железа приводит к сидерозу органов-мишеней (печень, миокард, поджелудочная железа и гипофиз). В результате пациенты, получающие длительную трансфузионную поддержку, склонны к развитию органной дисфункции, тяжесть которой нарастает с возрастом. Дополнительно следует учитывать высокую экономическую нагрузку, связанную с пожизненными гемотрансфузиями и хелаторной терапией, а также значительное потребление ресурсов здравоохранения, что подчеркивает необходимость использования радикального метода лечения. Несмотря на то, что спленэктомия может незначительно улучшить состояние пациентов с нестабильными гемоглобинопатиями, она не является лечебной опцией и может повысить риск инфекционных и тромботических осложнений [24].

В настоящее время алло-ТГСК может рассматриваться как единственный доступный метод радикального лечения гемоглобинопатий, в том числе и нестабильных. Ввиду редкости этой нозологии при оценке эффективности данного метода мы можем полагаться на опыт применения алло-ТГСК при талассемиях. Так, результаты ТГСК от HLA-совместимых родственных доноров значительно улучшились за последние десятилетия благодаря совершенствованию протоколов, обеспечивая общую выживаемость

более 90 % при большой форме β -талассемии [25]. В ретроспективном исследовании с участием 137 пациентов с большой формой β -талассемии, перенесших алло-ТГСК, 39-летняя общая выживаемость достигла 81,4 %, что говорит о возможности их полного излечения [26]. Для пациентов, не имеющих HLA-совместимых родственных или неродственных доноров, все чаще рассматриваются гаплоидентичные доноры (в педиатрической практике чаще всего один из родителей) [27]. Однако из-за крайне низкой распространенности нестабильных гемоглобинопатий не существует единых рекомендаций по их лечению. В настоящее время, по данным международной литературы, успешные случаи алло-ТГСК при нестабильных вариантах Hb крайне редки [28–34]. Эти случаи представлены в таблице.

Режим кондиционирования также играет ключевую роль в успехе алло-ТГСК. Миелоаблативные режимы с усиленной иммunoупрессией и применением стратегий Т-клеточной деплекции – как *ex vivo* (CD3⁺/CD19⁺- или TCR $\alpha\beta^+$ /CD19⁺-деплекция), так и *in vivo* (посттрансплантационное введение циклофосфамида или использование клеток, мобилизованных гранулоцитарным колониестимулирующим фактором в сочетании с антитимоцитарным глобулином) – значительно улучшили результаты алло-ТГСК, в том числе и от гаплоидентичных доноров [28–34]. У нашего пациента также был использован миелоаблативный режим, включающий треосульфан, флударабин, мелфалан, тимоглобулин. У ребенка

в течение 12 мес после алло-ТГСК от HLA-идентичной сестры сохраняется полный донорский химеризм, нет трансфузионной зависимости, признаков инфекционных и иммунных осложнений.

Вывод

Впервые описанный в Российской Федерации случай диагностики и лечения нестабильной гемоглобинопатии Calgary у этнически русского ребенка протекал с тяжелой трансфузионно-зависимой анемией, схожей с доминантной талассемией, характеризовался ранним дебютом заболевания, отсутствием результатов от проведения рутинного диагностического поиска, в том числе включавшего исследование цепей глобулина методом ВЭЖХ, тельца Гейнца в периферической крови также не определялись. При обследовании членов семьи данной мутации выявлено не было, что позволяет охарактеризовать ее как возникшую *de novo*. Применение современных молекулярно-генетических методов исследования, а именно – NGS ДНК с использованием кастомной панели «Гемолитические анемии, эритроцитозы и гемохроматозы», позволило завершить диагностический поиск. В дальнейшем ребенку была выполнена успешная алло-ТГСК от родственного HLA 10/10-совместимого донора (сестры). На основании представленного клинического случая можно утверждать, что алло-ТГСК должна рассматриваться как потенциально излечивающий метод лечения у пациентов с трансфузионно-зависимой формой нестабильных гемоглобинопатий.

Случаи выполнения алло-ТИК при нестабильных гемоглобинопатиях, ранее опубликованные в международной литературе (по данным PubMed и Google Scholar, период публикации – 2002–2025 гг.)
Cases of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in unstable hemoglobinopathies previously published in the international literature (according to PubMed and Google Scholar, publication period: 2002–2025)

Автор Author	Возраст Age	Тип донора Donor type	Режим кондиционирования Conditioning regimens	Манипуляции с трансплантатом Transplant manipulations	Количество CD34 ⁺ в трансплантате, клеток/кг Number of CD34 ⁺ in the transplant, cells/kg	Нейтрофильное/ тромбоцитарное восстановление, дни Neutrophil/platelet engraftment, days	Осложнения Complications	Исход Outcome
Urban et al., 2002 [28]	18 месяцев 18 months	Hb Olmsted HBB: c.425T>G	MSD	Bu/Cy/ATGAM	15,2 × 10 ⁶	+14/+21	Нет No	ПДХ на +23-й день, сокращение органомегалии, отсутствие трансфузионной зависимости PDХ on day +23, reduction of organomegaly and no transfusion dependence
Croteau et al., 2013 [29]	3 года 3 years	Hb Boston–Kuwait HBB: c.421insT	MSD	Bu/Cy/ATGAM	Нет No	+28/+25	Нет данных No data available	ПДХ, отсутствие трансфузионной зависимости PDХ, no transfusion dependence
Kumar et al., 2018 [30]	5 лет 5 years	Hb Hammersmith HBB: c.128T>C	Haplo	Flu/Bu/Cy/TBI/Rit	20,5 × 10 ⁶	+12/нет данных +12/no data available	Острая РТПХ, реактивация ЦМВ Acute GVFD, CMV reactivation	ПДХ на +30-й день, отсутствие клинических симптомов PDХ on day +30, no clinical symptoms
Li et al., 2022 [31]	15 месяцев 15 months	Hb Bristol–Alesha HBB: c.202G>A	Haplo	Flu/Bu/Cy	Нет No	+11/+18	Нет No	95 % донорский химеризм на +35-й день 95 % donor chimerism on day +35
Chan et al., 2022 [32]	9 лет 9 years	Hb Hammersmith HBB: c.128T>C	Haplo	Flu/Cy/TT/TreO/TLI	TCRαβ/CD45RA depletion	110 × 10 ⁶	+19/+36	ЭБВ- и аденоинвир-мия, кожная, интестинальная формы острой РТПХ EBV- and adenoviremia, cutaneous and intestinal acute GVFD
Zhang et al., 2023 [33]	6 лет 6 years	Hb Bristol–Alesha HBB: c.206T>A	Haplo	Bu/Cy/TT/Flu/ATGAM	Нет No	7,64 × 10 ⁶	+15/+17	92 % донорский химеризм на +14-й день, отсутствие трансфузионной зависимости 92 % donor chimerism on day +14, no transfusion dependence
Liu et al., 2023 [34]	5 лет 5 years	Hb Mizuho HBB: c.206T>C	MSD	Bu/Cy/Flu/ATGAM	Нет No	6,36 × 10 ⁶	Нет данных No data available	ПДХ в течение 2 лет, отсутствие мутаций FDC for 2 years, no mutations

Примечание. MSD – совместный родственнический донор; Haplo – гаплоиднический донор; Bu – бусулфан; Cy – циклофосфамид; Flu – флуодарбин; Rit – ритуксимаб; TT – тиотемодол; IMB – имозаловир; ПДХ – полный донорский химеризм; ЦМВ – цитомегаловирус; ЭБВ – вирус Эпштейна–Барра.

Notes. MSD – matched sibling donor; Haplo – haploidneic donor; Bu – busulfan; Cy – cyclophosphamide; Flu – fludarabine; Rit – rituximab; TT – tiotropium; IMB – imidazole; GVFD – graft-versus-host disease; FDC – full donor chimeris; CMV – цитомегаловирус; EBV – cytomegalovirus; IMB – Epstein–Barr virus

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kattamis A., Kwiatkowski J.L., Aydinok Y. Thalassaemia. *Lancet*. 2022;399(10343):2310–24. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00536-0. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35691301.
2. Гемоглобинопатии иthalassemic синдромы. Под ред. А.Г. Румянцева, Ю.Н. Токарева, Н.С. Сметаниной. М.: Практическая медицина, 2015. 448 с. [Hemoglobinopathies and thalassemic syndromes. Ed. by A.G. Rumyantsev, Yu.N. Tokarev, N.S. Smetanina. M.: Practical Medicine, 2015. 448 p. (In Russ.)].
3. Tesio N., Bauer D.E. Molecular basis and genetic modifiers of thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2023;37(2):273–99. doi: 10.1016/j.hoc.2022.12.001. PMID: 36907603; PMCID: PMC10122828.
4. Thein S.L. The molecular basis of β -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(5):a011700. doi: 10.1101/cshperspect.a011700. PMID: 23637309; PMCID: PMC3633182.
5. Lv A., Li J., Chen M., Wang W., Xu L., Huang H. Global trends on β -thalassemia research over 10 years: bibliometric analysis. *Int J Gen Med*. 2024;17:3989–4001. doi: 10.2147/IJGM.S479493. PMID: 39281038; PMCID: PMC11402362.
6. Bienz M.N., Hsia C., Waye J.S., Bode M., Solh Z. A novel human β -globin gene variant [Hb London–Ontario, *HBB*: c.332T>G] is associated with transfusion-dependent anemia in a patient with a hemoglobin electrophoresis pattern consistent with β -thalassemia trait. *Hemoglobin*. 2019;43(2):129–31. doi: 10.1080/03630269.2019.1619575. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31246535.
7. Kanathezhath B., Hazard F.K., Guo H., Kidd J., Azimi M., Kuypers F.A., Vichinsky E.P., Lal A. Hemoglobin Hakkari: an autosomal dominant form of beta thalassemia with inclusion bodies arising from de novo mutation in exon 2 of beta globin gene. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(2):332–5. doi: 10.1002/pbc.22167. PMID: 19852066.
8. Coleman M.B., Steinberg M.H., Adams J.G. 3rd. Hemoglobin Terre Haute arginine beta 106. A posthumous correction to the original structure of hemoglobin Indianapolis. *J Biol Chem*. 1991;266(9):5798–800. PMID: 2005117.
9. Adams J.G. 3rd, Boxer L.A., Baehner R.L., Forget B.G., Tsistrakis G.A., Steinberg M.H. Hemoglobin Indianapolis (beta 112[G14] arginine). An unstable beta-chain variant producing the phenotype of severe beta-thalassemia. *J Clin Invest*. 1979;63(5):931–8. doi: 10.1172/JCI109393. PMID: 447835; PMCID: PMC372034.
10. Thein S.L., Best S., Sharpe J., Paul B., Clark D.J., Brown M.J. Hemoglobin Chesterfield (beta 28 Leu–Arg) produces the phenotype of inclusion body beta thalassemia. *Blood*. 1991;77(12):2791–3. PMID: 1675132.
11. Podd A., Galanello R., Maccioni L., Melis M.A., Rosatelli C., Perseu L., Cao A. Hemoglobin Cagliari (beta 60 [E4] Val–Glu): a novel unstable thalassemic hemoglobinopathy. *Blood*. 1991;77(2):371–5. PMID: 1985702.
12. Henderson S.J., Timbs A.T., McCarthy J., Gallienne A.E., Proven M., Rugless M.J., Lopez H., Eglinton J., Dziedzic D., Beardsall M., Khalil M.S., Old J.M. Ten years of routine α - and β -globin gene sequencing in UK hemoglobinopathy referrals reveals 60 novel mutations. *Hemoglobin*. 2016;40(2):75–84. doi: 10.3109/03630269.2015.1113990. Epub 2015 Dec 4. PMID: 26635043.
13. Martin G., Grimholt R.M., Le D., Bechensteen A.G., Klingenberg O., Fjeld B., Fourie T., Perrier R., Proven M., Henderson S.J., Roy N.B.A. Hb Calgary (*HBB*: c.194G>T): a highly unstable hemoglobin variant with a β -thalassemia major phenotype. *Hemoglobin*. 2021;45(4):215–9. doi: 10.1080/03630269.2021.1956947. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34311670.
14. Jiang H., Li D.Z. Early onset of severe anemia caused by Hb Calgary (*HBB*: C.194G>T): another case report. *Hemoglobin*. 2024;48(2):118–20. doi: 10.1080/03630269.2024.2315188. Epub 2024 Feb 12. PMID: 38344813.
15. Gratwohl A., Apperley J., Baldomero H., Chabannon C., Corbacioglu S., Gluckman E. et al. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 8th ed. Cham: Springer; 2024. Available from: <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2024-04/978-3-031-44080-9.pdf>.
16. Yusuf U., Hale G.A., Carr J., Gu Z., Benaim E., Woodard P., Kasow K.A., Horwitz E.M., Leung W., Srivastava D.K., Handgretinger R., Hayden R.T. Cidofovir for the treatment of adenoviral infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Transplantation*. 2006;81(10):1398–404. doi: 10.1097/01.tp.0000209195.95115.8e. PMID: 16732176.
17. Chen Y.B., Mohty M., Zeiser R., Teshima T., Jamy O., Maertens J., Purtill D., Chen J., Cao H., Rossiter G., Jansson J., Flipoisand Y. Vedolizumab for the prevention of intestinal acute GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a randomized phase 3 trial. *Nat Med*. 2024;30(8):2277–7. doi: 10.1038/s41591-024-03016-4. Epub 2024 Jun 6. PMID: 38844797; PMCID: PMC1133288.
18. Giardine B.M., Joly P., Pissard S., Wajcman H., Chui D.H.K., Hardison R.C., Patrinos G.P. Clinically relevant updates of the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations. *Nucleic Acids Res*. 2021;49(D1):D1192–6. doi: 10.1093/nar/gkaa959. PMID: 33125055; PMCID: PMC7778921.
19. Patrinos G.P., Giardine B., Riemer C., Miller W., Chui D.H., Anagnou N.P., Wajcman H., Hardison R.C. Improvements in the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations for population and sequence variation studies. *Nucleic Acids Res*. 2004;32(Database issue):D537–41. doi: 10.1093/nar/gkh006. PMID: 14681476; PMCID: PMC308741.
20. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E., Spector E., Voelkerding K., Rehm H.L.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25741868; PMCID: PMC4544753.
21. Coleman M.B., Lu Z.H., Smith C.M. 2nd, Adams J.G. 3rd, Harrell A., Plonczynski M., Steinberg M.H. Two missense mutations in the beta-globin gene can cause severe beta thalassemia. *Hemoglobin Medicine Lake* (beta 32[B14]leucine –>glutamine; 98 [FG5] valine –>methionine). *J Clin Invest*. 1995;95(2):503–9. doi: 10.1172/JCI117691. PMID: 7860732; PMCID: PMC295500.
22. Kazazian H.H. Jr, Dowling C.E., Hurwitz R.L., Coleman M., Stopeck A., Adams J.G. 3rd. Dominant thalassemia-like phenotypes associated with mutations in exon 3 of the beta-globin gene. *Blood*. 1992;79(11):3014–8. PMID: 1586746.
23. Thom C.S., Dickson C.F., Olson J.S., Gell D.A., Weiss M.J. Normal and abnormal hemoglobins. In: Orkin S.H., Fischer D.E., Look A.S., Look A.T., Fisher D.E., Lux S. (eds.). *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*, 8th ed. Philadelphia (PA, USA): Elsevier; 2015. Pp. 652–665.
24. Taher A.T., Musallam K.M., Cappellini M.D. β -Thalassemias. *N Engl J Med*. 2021;384(8):727–43. doi: 10.1056/NEJMra2021838. PMID: 33626255.
25. Yesilipek M.A., Uygun V., Kupesiz A., Karasu G., Ozturk G., Ertem M., Şaşmaz I., Daloğlu H., Güler E., Hazar V., Fısgın T., Sezgin G., Kansoy S., Kuşkonmaz B., Akinci B., Özbek N., İnce E.Ü., Öztürkmen S., Küpesiz F.T., Yalçın K., Anak S., Bozkurt C., Karakükü M., Küpeli S., Albayrak D., Öniç H., Aksoylar S., Okur F.V., Albayrak C., Yenigürbüz F.D., Bozkaya İ.O., İleri T., Gürsel O., Karagün B.Ş., Kintrup G.T., Çelen S., Elli M., Aksoy B.A., Yılmaz E., Tanyeli A., Akyol Ş.T., Sivis Z.Ö., Özak G., Uçkan D., Kartal İ., Atay D., Akyay A., Bilir Ö.A., Çakmaklı H.F., Kürekçi E., Malbora B., Akbayram S., Demir H.A., Kılıç S.Ç., Güneş A.M., Zengin E., Özmen S., Antmen A.B. Thalassemia-free and graft-versus-host-free survival: outcomes of hematopoietic stem cell

- transplantation for thalassemia major, Turkish experience. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(5):760–7. doi: 10.1038/s41409-022-01613-w. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35210564.
26. Santarone S., Angelini S., Natale A., Vaddinelli D., Spadano R., Casciani P., Papola F., Di Lembo E., Iannetti G., Di Bartolomeo P. Survival and late effects of hematopoietic cell transplantation in patients with thalassemia major. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(11):1689–97. doi: 10.1038/s41409-022-01786-4. Epub 2022 Aug 24. PMID: 36002533; PMCID: PMC9400570.
27. Oikonomopoulou C., Goussetis E. HSCT remains the only cure for patients with transfusion-dependent thalassemia until gene therapy strategies are proven to be safe. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(12):2882–8. doi: 10.1038/s41409-021-01461-0. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34531544.
28. Urban C., Preisegger K.H., Krugliger W., Hopmeier P., Schwinger W., Lackner H., Kerbl R., Dornbusch H.J., Benesch M. Allogeneic bone marrow transplantation in a child with hemoglobinopathy olmsted. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(5):417–9. doi: 10.1097/00043426-200206000-00020. PMID: 12142796.
29. Croteau S.E., Luo H.Y., Lehmann L.E., Chui D.H., Neufeld E.J. Novel dominant β -thalassemia: Hb Boston-Kuwait [codon 139/140(+T)]. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(10):E131–4. doi: 10.1002/pbc.24611. Epub 2013 Jun 15. PMID: 23776097.
30. Kumar K., Badiger S., Damodar S., Bhat S. Haploidentical stem cell transplantation with TCR alpha/beta and CD19 depletion in a case of unstable hemoglobin disease. *Transplantation.* 2018;102(2):e45–6. doi: 10.1097/TP.0000000000001986. PMID: 29084024.
31. Li S., Chen K., Huang C., Zhang N., Jiang H., Jiang S. First report of successful treatment for hemoglobin Bristol-Alesha by hemopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2022;101(3):617–9. doi: 10.1007/s00277-021-04721-7. Epub 2021 Dec 1. PMID: 34851438.
32. Chan W.Y.K., Chan N.C.N., So J.C.C., Lee P.P.W., Cheuk D.K.L., Ha S.Y., Chan G.C.F., Leung W. Successful haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and durable engraftment by repeated donor lymphocyte infusions for a Chinese patient with transfusion-dependent hemoglobin (Hb) Hammersmith and massive splenomegaly. *Pediatr Transplant.* 2022;26(5):e14278. doi: 10.1111/petr.14278. Epub 2022 Apr 9. PMID: 35396908.
33. Zhang Q., Huo Y., Sun Q., Liu N., Shi H., Wang M., Xiao J., Yuan H., Tang X. Case report: curing a rare, unstable hemoglobin variant Hb Bristol-Alesha using haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol.* 2023;14:1188058. doi: 10.3389/fimmu.2023.1188058. PMID: 37457725; PMCID: PMC10348747.
34. Li C., Yang G.H., Liu L.J., Chen Y.H., Zhou X.M., Lai Y.R., Liu R.R. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hb Mizuho of unstable hemoglobinopathy: a case report. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2023;44(6):524. [In Chinese]. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.06.018. PMID: 37550215; PMCID: PMC10450552.

Статья поступила в редакцию: 27.07.2025. Принята в печать: 28.10.2025.
Article was received by the editorial staff: 27.07.2025. Accepted for publication: 28.10.2025.

Оценка иммунного статуса при использовании иммунотерапии у ребенка с GD2-позитивной опухолью Вильмса. Клинический случай

С.А. Кулева^{1,2}, Е.А. Просекина¹, И.А. Балдуева¹, К.М. Борокшинова¹, О.Е. Савельева², М.В. Рубанская³, С.Р. Варфоломеева³

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 им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Светлана Александровна Кулева kulevadoc@yandex.ru

За последние десятилетия выживаемость пациентов с рефрактерными опухолями увеличивается очень медленными темпами. Успехом минувшей декады стало образование новых классов препаратов – таргетных, создаваемых для воздействия на определенные молекулярные мишени, включая иммуноонкологические препараты, направленные на поверхностные мембранные и внутриклеточные мишени. В данной статье представлено клиническое наблюдение пациентки с GD2-позитивной опухолью Вильмса, которой в качестве реиндукционного лечения была проведена химиоиммунотерапия с использованием анти-GD2-моноклональных антител. В рамках иммуномониторинга в периферической крови были оценены основные параметры клеточного иммунитета, а также их динамика в процессе лечения. В ходе анализа динамики иммунного статуса все наблюдаемые параметры, связанные с неблагоприятным исходом заболевания, – количество регуляторных Т-клеток и миелоидных клеток-супрессоров, были на низких уровнях. Исключение составил показатель соотношения абсолютного количества нейтрофилов и лимфоцитов, который превышал норму в 3–4 раза. Кроме того, после 2 курсов химиоиммунотерапии увеличилось количество NK-клеток (CD3-CD16⁺CD56⁺) и активированных HLA-DR⁺CD8⁺-клеток, которые также представлены в иммуносупрессивном кластере лимфоцитов. В последующем, несмотря на увеличение на фоне химиоиммунотерапии уровней иммуноактивирующих субпопуляций клеток в 1,5–3,0 раза (за исключением γδ-Т-клеток), иммуносупрессивный паттерн лимфоцитов также реагировал в сторону увеличения, однако повышение его показателей было не таким значимым. Исключением явились регуляторные Т-клетки, количество которых повысилось втрое. Данные изменения сопутствовали прогрессированию злокачественного заболевания. Возможно, в будущем необходимо рассмотреть вопрос комбинации иммуноонкологических препаратов в целях усиления эффекторных функций Т-клеток и/или ингибирования иммуносупрессивных путей. В этом контексте для оптимизации комбинации химиоиммунотерапии могут быть использованы проанализированные системные иммуномаркеры периферической крови.

Ключевые слова: дети, GD2-антитела, моноклональные антитела, опухоль Вильмса

Для цитирования: Кулева С.А., Просекина Е.А., Балдуева И.А., Борокшинова К.М., Савельева О.Е., Рубанская М.В., Варфоломеева С.Р. Оценка иммунного статуса при использовании иммунотерапии у ребенка с GD2-позитивной опухолью Вильмса. Клинический случай. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(4):76–82.

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

Е.А. Просекина: биолог патологоанатомического отделения с прозектурой НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: elizaveta.prosekina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1235-3829>, SPIN-code: 4400-3324

И.А. Балдуева: д.м.н., заведующая научным отделом онкоиммунологии, ведущий научный сотрудник, врач-онколог НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: biahomed@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7472-4613>, SPIN-код: 7512-8789

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

О.Е. Савельева: д.м.н., заведующая лабораторией экспериментальной медицины, профессор кафедры биологической химии СПбГПМУ, e-mail: olga_chechina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0301-8455>, SPIN-code: 9633-9449

М.В. Рубанская: к.м.н., заведующая детским онкологическим отделением № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: marishvecova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>, SPIN-code: 9673-9010

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

С.А. Кулева: идея публикации, написание статьи

Е.А. Просекина, И.А. Балдуева, М.В. Рубанская, С.Р. Варфоломеева: одобрение финальной версии рукописи

К.М. Борокшинова, О.Е. Савельева: обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, одобрение финальной версии рукописи

Все авторы согласились нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы

Immunomonitoring in GD2-positive Wilms tumor immunotherapy. A case report

S.A. Kulyova^{1,2}, E.A. Prosekina¹, I.A. Baldueva¹, K.M. Borokshinova¹, O.E. Savelieva², M.V. Rubanskaya³, S.R. Varfolomeeva³

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

Over the past decades, survival rate for patients with refractory tumors have been increasing at a very slow. The success of the last decade has been the formation of new classes of drugs – targeting, created to affect certain intracellular molecular targets, as well as immuno-oncological, aimed at surface receptor targets. This article presents a clinical case of a patient with a GD2-positive Wilms tumor who received chemoimmunotherapy using anti-GD2 monoclonal antibodies as reinduction treatment. Within the framework of peripheral blood immunomonitoring, the picture of the main parameters of cellular immunity, as well as their dynamics during treatment, was assessed. During the analysis of the immune status dynamics, all observed parameters associated with an unfavorable outcome, namely the number of regulatory T cells and myeloid suppressor cells, were at low levels. The exception was the absolute neutrophils to lymphocytes ratio, which exceeded the norm by 3–4 times. In addition, after 2 courses of chemoimmunotherapy, the number of NK(CD3-CD16⁺CD56⁺) and activated HLA-DR⁺CD8⁺ cells, which are also present in the immunosuppressive lymphocyte cluster, increased. Subsequently, despite an increase in the levels of immunoactivating subpopulations of cells by 1.5–3.0 times (with the exception of $\gamma\delta$ T cells), the immunosuppressive pattern of lymphocytes also reacted upward, but the increase in its indicators was not so significant. Again, the exception was regulatory T cells, the number of which tripled. These changes were associated with the progression of the malignant disease. A combination of immuno-oncology agents may need to be considered in the future to enhance T cell effector functions and/or inhibit immunosuppressive pathways. In this context, analyzed systemic immunomarkers in peripheral blood can be used to optimize the combination of chemoimmunotherapy.

Key words: children, GD2 antigen, monoclonal antibodies, Wilms tumor

For citation: Kulyova S.A., Prosekina E.A., Baldueva I.A., Borokshinova K.M., Savelieva O.E., Rubanskaya M.V., Varfolomeeva S.R. Immunomonitoring in GD2-positive Wilms tumor immunotherapy. A case report. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(4):76–82.

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

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; <https://orcid.org/0000-0002-1235-3829>, SPIN-code: 4400-3324

I.A. Baldueva: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Oncoimmunology, Leading Researcher, Oncologist at N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: biahome@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7472-4613>, SPIN-kod: 7512-8789

K.M. Borokshinova: Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department 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-kod: 4272-3113

O.E. Savelieva: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Experimental Medicine, Professor of the Department of Biological Chemistry at St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: olga_chemchina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0301-8455>, SPIN-code: 9633-9449

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>, SPIN-code: 9673-9010

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

S.A. Kulyova: idea of publication, article writing

E.A. Prosekina, I.A. Baldueva, M.V. Rubanskaya, S.R. Varfolomeeva: approval of the final version of the manuscript

K.M. Borokshinova, O.E. Savelieva: reviewing of publications of the article's theme, scientific editing, approval of the final version of the manuscript

All authors: 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. Исследование одобрено 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, Ministry of Health of Russia. Protocol № 8 dated 21.05.2021.

Опухоль Вильмса является самым распространенным злокачественным новообразованием почки у детей, занимая 4-е место в структуре всех злокачественных патологий и встречаясь в 9 % случаев у детей до 1 года и в 6 % – у детей старше 1 года. Более 80 % опухолей выявляются в возрасте до 5 лет, средний воз-

раст составляет 3,5 года. Эпидемиологические исследования показывают, что глобальная заболеваемость варьирует от 8 до 10 случаев на 1 млн детей в возрасте до 15 лет [1]. Терапевтический подход для опухоли Вильмса претерпел значительную эволюцию, перейдя от универсальной ориентации к тонким, адапти-

рованным к риску стратегиям, которые постоянно дополняются гистологическими и молекулярными особенностями [2, 3].

Использование мультимодального лечения, включая нефронахраниющую хирургию и индивидуальные схемы химиотерапии, заметно улучшило показатели выживаемости, которые в настоящее время превышают 90 % при локализованном заболевании, что смещает терапевтические цели в сторону снижения токсичности, опосредованной лечением, и устранения различий в результатах, связанных со стадией, гистологической картиной и социально-экономическими факторами [2, 4]. К сожалению, встречаются и рефрактерные формы заболевания, частота рецидивов при которых составляет около 15 %, а долгосрочная выживаемость – всего 50 % [5].

За последние десятилетия выживаемость пациентов с рефрактерным заболеванием увеличивается очень медленными темпами. Можно сказать, что на сегодняшний день химиотерапия достигла своего пика. Успехом минувшей декады стало образование новых классов препаратов – таргетных, создаваемых для воздействия на определенные молекулярные мишени, включая иммуноонкологические препараты, направленные на поверхностные мембранные и внутриклеточные мишени [6].

Противоопухолевая таргетная терапия фокусируется на специфических характеристиках (гиперактивированных или гиперэкспрессированных мишениях) опухолевых клеток, которые необходимы для онкогенеза. Из-за своей специфичности таргетные методы лечения обычно вызывают меньше побочных эффектов, чем химио- и лучевая терапия. Противоопухолевая иммунотерапия – это метод лечения, направленный на контроль и элиминацию опухолевых клеток путем перезапуска и поддержания опухолево-иммунного цикла и восстановления или усиления нормального противоопухолевого иммунного ответа организма. Иммунотерапия опухоли, как и таргетная терапия, может быть нацелена на определенный объект, но иммунотерапия может стимулировать и усиливать иммунный потенциал организма через эту мишень. В настоящее время в иммунотерапии опухоли Вильмса применяются 2 основных метода: ингибирование пути циклооксигеназы-2 и адоптивная клеточная иммунотерапия. Текущие исследования все еще находятся на стадии эксперимента [6, 7].

Изучение этих новых методов терапии открывает многообещающие возможности для лечения резистентных или метастатических случаев опухоли Вильмса.

Самые последние методы иммуномониторинга сочетают характеристику фенотипа иммунных клеток с функциональными свойствами, расширяя значимость функциональной роли различных клеточных фенотипов в иммунотерапии злокачественной опухоли. Основные цели иммунного статуса в исследованиях иммунотерапии злокачественных

опухолей включают подтверждение предполагаемых иммунологических эффектов терапевтических вмешательств, характеристику воздействия иммунотерапии на популяции иммунных клеток, которые, как известно, участвуют в эффекторных и/или регуляторных противоопухолевых иммунных реакциях, определение функциональных противоопухолевых реакций, вызванных иммунотерапией, и исследование потенциальных биомаркеров клинической эффективности иммунотерапии. Однако в настоящее время в публикациях не доказано преимущество того или иного метода иммуномониторинга, который мог бы надежно предсказать исход заболевания. Вероятно, это следствие ограничений технологий современных методов и нашего опыта, которые препятствуют всестороннему представлению о взаимодействиях между опухолью, ее микроокружением и иммунной системой. Несмотря на эти трудности, методы анализа иммунного статуса дают возможность представления комплексного воздействия иммунотерапии на иммунную систему и приближают к цели создания прогностического биомаркера [8].

Анти-GD2-направленная иммунотерапия уже включена в программное лечение нейробластом и других GD2-позитивных опухолей (рак молочной железы, меланома, саркома костей и мягких тканей, глиобластома и др.) [9]. Ежегодно количество диагнозов GD2-позитивных опухолей растет более чем на 200 тыс. случаев. Следует отметить, что данные опухоли характеризуются высокой частотой смертности (20–80 %) и от 60 до 100 % пациентов с GD2-позитивными опухолями (в зависимости от типа образования) являются кандидатами для применения GD2-специфичных иммунотерапевтических методов. Практически все нейробластомы гиперэкспрессируют ганглиозид GD2 на уровне 5–10 млн молекул на клетку. С введением в консолидацию анти-GD2-моноклональных антител у пациентов с нейробластомой группы высокого риска значительно увеличилась долгосрочная выживаемость, за 10 лет наблюдения было выявлено всего лишь несколько рецидивов. У пациентов, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива, показатель 5-летней безрецидивной выживаемости до использования препаратов моноклональных антител составлял 13–30 %, использование анти-GD2-специфичных антител позволило увеличить этот показатель до 56–62 %, что привело к повышению уровня общей 5-летней выживаемости до 80 % [9].

Публикаций о количественной экспрессии GD2 на клетках нефробластомы на сегодняшний день нет, как и информации об использовании при этом заболевании анти-GD2-направленной иммунотерапии.

В статье представлен клинический пример GD2-позитивной опухоли Вильмса, в терапию которой было включено использование анти-GD2-моноклональных антител. Главная роль антител заключается в уничтожении клеток путем антителозависимой

клеточной цитотоксичности. Этот процесс осуществляется NK-клетками по классическому механизму, вызывающему каспазависимый апоптоз. Также в нем участвуют макрофаги и нейтрофилы, которые действуют через фагоцитоз, трогоцитоз и прямую цитотоксичность [10]. Анализу подверглись иммунограммы, включающие субпопуляции лимфоцитов, функциональные анализы цитотоксических Т-лимфоцитов и фенотипы лимфоцитов.

Клинический случай

У девочки 2 лет в конце декабря 2019 г. по данным комплексного обследования диагностирована опухоль Вильмса слева, IV стадия, метастатическое поражение легких. Гистологически был верифицирован бластемный вариант строения нефробластомы. С января по октябрь 2020 г. она получала комплексное лечение согласно протоколу Umbrella SIOP RTSG 2016: проведены неоадьювантная полихимиотерапия (ПХТ), оперативное лечение (нефраденалэктомия слева), курс лучевой терапии на левую половину брюшной полости и паракавальные лимфатические узлы и адьювантная ПХТ. Через 2 мес после завершения лечебной программы у девочки появились жалобы на одышку. При рентгенографии органов грудной клетки выявлена картина левостороннего плеврита. При цитологическом исследовании плевральной жидкости обнаружены клетки нефробластомы. Дообследование в условиях профильного стационара показало наличие у ребенка рецидива злокачественного заболевания с поражением левого гемиторакса (опухоль исходила из левого купола диафрагмы). Начата противорецидивная терапия по протоколу Umbrella SIOP RTSG 2016 для группы ВВ. В марте 2021 г. выполнено удаление рецидивной опухоли с резекцией левого купола диафрагмы и нижней доли левого легкого (S9, S10), опухолевых узлов на костальной плевре слева. Далее проведен этап высокодозной ПХТ с транспланнацией гемопоэтических стволовых клеток с последующей лучевой терапией на послеоперационную область и легкие. Ремиссия продолжалась 5 мес. При контрольном обследовании в сентябре 2021 г. диагностирован рецидив в левом гемитораксе: по костальной плевре слева на уровне заднебокового отрезка 7-го ребра выявлен узел размерами 32 × 19 мм, который широко прилежал к диафрагме, без признаков прорастания в брюшную полость. С учетом первично-рефрактерного заболевания девочке начата ПХТ 3-й линии. В качестве локального этапа в октябре 2021 г. выполнены реторакотомия слева, блок-резекция грудной стенки слева, удаление очага по костальной плевре, гипертермическая химиотерапия плевральной полости цисплатином, в апреле 2022 г. – реторакотомия слева, удаление метастазов из левого легкого, нижняя лобэктомия.

Экспрессия GD2 в образцах опухоли была исследована методом проточной цитометрии с использованием анти-GD2-антител (Clone 14G2a, BioLegend, CA, США). Протокол исследования включал в себя 3 этапа: дезагрегацию опухолевого материала с помощью BD Medimachine

System (BD Biosciences, CA, США) в целях получения суспензии опухолевых клеток, инкубацию с анти-GD2-антителами и анализ образца с помощью проточного цитофлуориметра BD FACSCanto 10-Color Configuration (BD Biosciences, CA, США). Для каждого опухолевого образца использовали неокрашенный и изотипический контроль. Данные анализировали с помощью программного обеспечения FACSDiva v9.0 (BD Biosciences, CA, США).

Количественная экспрессия этого маркера составила 58,2 % (рис. 1). Положительная экспрессия GD2 дала возможность включить в терапевтическую программу препарат таргетной иммунотерапии – динутуксимаб бета (анти-GD2-моноклональное антитело).

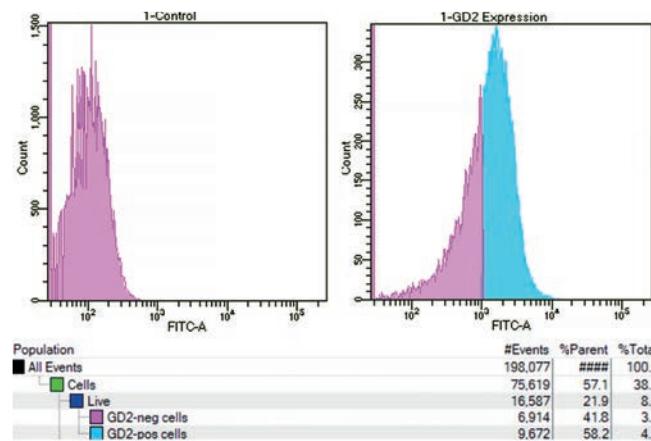


Рис. 1. Оценка экспрессии GD2-антитела в метастазе легкого методом проточной цитофлуориметрии

Fig. 1. GD2-antigen expression in lung metastasis by flow cytometry

Учитывая положительную экспрессию GD2 на опухолевых клетках, пациентке было проведено 6 циклов иммунотерапии динутуксимабом бета в сочетании с 6 циклами химиотерапии 4-й линии (доксорубицин, паклитаксел). Для первого и последующих введений динутуксимаба бета использована внутривенная 8-часовая инфузия препарата на следующий день после завершения цикла реиндукционной терапии в течение 5 дней в суммарной дозе 100 мг/м². Лечение повторялось каждые 21–28 дней.

Базовые определяемые субпопуляции иммунограммы включали в себя абсолютное количество лимфоцитов и соотношение абсолютного количества нейтрофилов и лимфоцитов (neutrophil–lymphocyte ratio, NLR) как параметры, связанные с количеством лимфоцитов – ключевых участников иммунного ответа против опухоли (табл. 1) [8]. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови представлен Т-лимфоцитами (CD3⁺CD19⁻), В-лимфоцитами (CD3⁻CD19⁺), NK-клетками (CD3⁻CD16⁺CD56⁺), а также малыми специфическими эффекторными и регуляторными клетками, включая T_{reg} (CD4⁺CD25^{bright}CD127^{low}), NKT-подобные (CD56⁺CD3⁺), γδ-Т- (CD314⁺) и миелоидные клетки-супрессоры (myeloid derived suppressor cells, MDSC) (CD45⁺CD14⁺CD11b⁺CD33⁺HLA-DR⁻) [11–13]. Эти субпопуляции иммунных клеток представляют собой фактический клинический и лабораторный иммунный ответ.

Таблица 1. Базовый иммунный статус пациентки до химиоиммунотерапии

Table 1. Patient's baseline immune status prior to chemoimmunootherapy

Субпопуляции клеток <i>Cell subpopulations</i>	До начала иммунотерапии, $\times 10^9/\text{л}$ <i>Prior to immuno-therapy, $\times 10^9/\text{L}$</i>	Референтные значения, $\times 10^9/\text{л}$ <i>Reference values, $\times 10^9/\text{L}$</i>
Лимфоциты <i>Lymphocytes</i>	0,76	1,1–3,1
NLR	8	1–3
Т-клеточная субпопуляция <i>T cell subpopulation</i>		
CD3 ⁺ CD19 [–] (T-лимфоциты) <i>CD3⁺CD19[–] (T cells)</i>	0,32	1,8–3,0
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (T-хелперы) <i>CD3⁺CD4⁺ (T helpers)</i>	0,24	0,6–1,1
CD3 ⁺ CD4 ⁺ HLA-DR ⁺ (активированные T-хелперы) <i>CD3⁺CD4⁺HLA-DR⁺ (activated T helpers)</i>	0,044	0,011–0,055
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (цитотоксические T-лимфоциты) <i>CD3⁺CD8⁺ (cytotoxic T cells)</i>	0,082	0,45–1,08
CD3 ⁺ CD8 ⁺ HLA-DR ⁺ (активированные цитотоксические T-лимфоциты) <i>CD3⁺CD8⁺HLA-DR⁺ (activated cytotoxic T cells)</i>	0,044	0,006–0,110
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺ (двойные положительные CD4/CD8 T-лимфоциты) <i>CD3⁺CD4⁺CD8⁺ (double positive CD4/CD8 T cells)</i>	0,008	0,002–0,041
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ^{bright} CD127 ^{low} (T _{reg})	0,027	0,004–0,110
Клетки-супрессоры миелоидного происхождения <i>Myeloid-derived suppressor cells</i>		
CD45 ⁺ CD14 ⁺ CD11b ⁺ CD33 ⁺ HLA-DR [–] (MDSC)	0,73	–
NK субпопуляция <i>NK subpopulation</i>		
CD3 [–] CD16 ⁺ и/или CD56 ⁺ (NKT-клетки) <i>CD3[–]CD16⁺ and/or CD56⁺ (NKT cells)</i>	0,079	0,18–0,43
CD3 [–] CD16 ⁺ и/или CD56 ⁺ (NKT-клетки) <i>CD3[–]CD16⁺ and/or CD56⁺ (NKT cells)</i>	0,004	0,002–0,216
CD314 (γδ-T-клетки) <i>CD314 (γδ T cells)</i>		
В-клеточная субпопуляция <i>B-cell subpopulation</i>		
CD3 [–] CD19 ⁺ (B-лимфоциты) <i>CD3[–]CD19⁺ (B cells)</i>	0,35	0,240–0,595

Note. NLR – neutrophil-lymphocyte ratio.

При определении иммунного статуса, проводимого на фоне химиоиммунотерапии, были оценены следующие циркулирующие субпопуляции: цитотоксические эфекторные CD8⁺ T-лимфоциты, активированные CD8⁺ T-клетки, NK-, NKT-подобные клетки, γδ-T-клетки (GD), T_{reg} и MDSC [14–16].

На основе положительных и отрицательных корреляций апостериорно иммунные параметры были распределены на 2 группы с обратной зависимостью: группа, состоящая из абсолютного количества лимфоцитов, доли эфекторных цитотоксических

T-клеток среди всех T-клеток, доли NKT-подобных клеток (CD3⁺CD56⁺), доли γδ-T-клеток среди лимфоцитов и группа с обратной корреляцией, включавшая NLR, T_{reg}, MDSC, долю активированных HLA-DR⁺CD8⁺-клеток среди CD8⁺-клеток и долю CD3[–]CD56⁺CD16⁺ NK-клеток среди лимфоцитов [17].

У пациентки при изучении инициальной иммунограммы выявлен иммуносупрессивный паттерн с высоким значением NLR, количеством MDSC, T_{reg} и низкой долей эфекторных цитотоксических T-клеток, а также NKT-подобных и γδ-T-клеток. Это было связано с предлечебностью пациентки и развитием у нее вторичного иммунодефицита.

С включением опции химиоиммунотерапии дозозависимого изменения уровней оцениваемых параметров иммунной системы не наблюдалось (рис. 2–5).

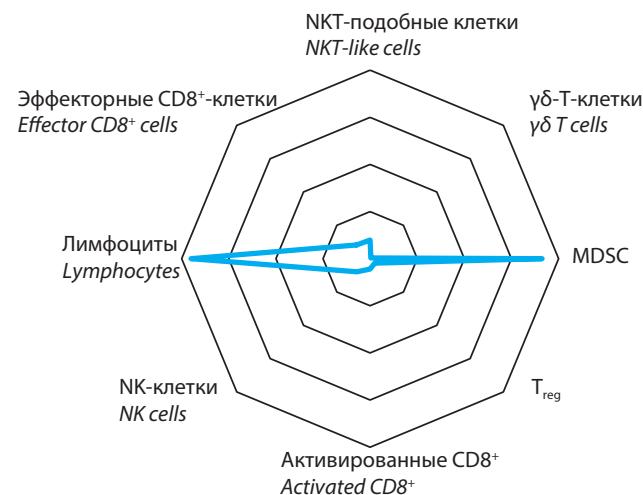


Рис. 2. Базовый иммуносупрессивный паттерн иммунограммы пациентки

Fig. 2. Baseline immunosuppressive pattern of the patient's immunogram

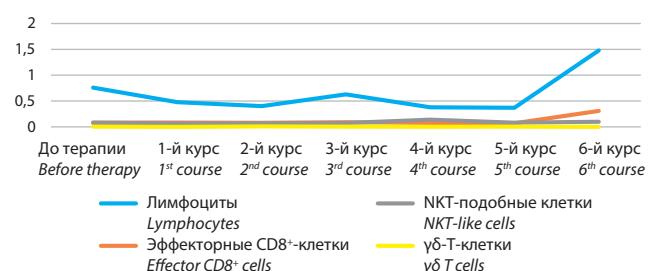


Рис. 3. Динамика иммуноактивирующих субпопуляций иммунных клеток ($\times 10^9/\text{л}$)

Fig. 3. Dynamics of immunoactivating subsets of immune cells ($\times 10^9/\text{L}$)

Результаты и их обсуждение

Представлен клинический случай пациентки с GD2-позитивной опухолью Вильмса, получившей предварительное интенсивное лечение с помощью мультимодальной противоопухолевой терапии (в том числе с включением опции высокодозной ПХТ с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток) и имеющей в связи с этим глубокое подавление иммунной функции. Инициально до проведения иммуноте-

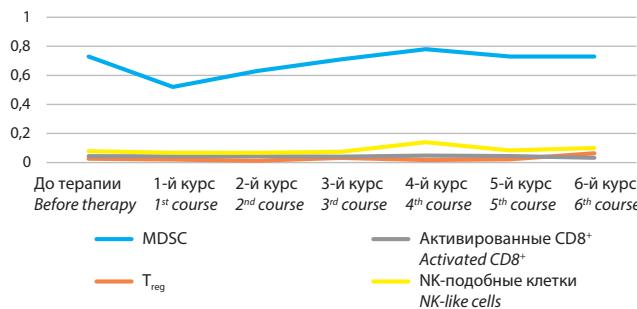


Рис. 4. Динамика иммуносупрессивных субпопуляций иммунных клеток ($\times 10^6/L$)

Fig. 4. Dynamics of immunosuppressive subpopulations of immune cells ($\times 10^6/L$)

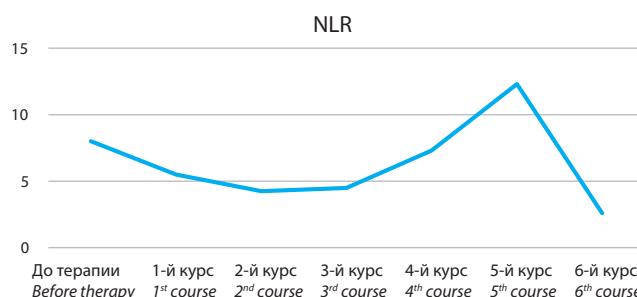


Рис. 5. Динамика показателя NLR

Fig. 5. Dynamics of NLR

рапии диагностирована лимфопения, в иммунограммах наблюдается отчетливый иммуносупрессивный паттерн. Несмотря на снижение иммунитета, на фоне проведения химиоиммунотерапии (химиотерапия 4-й линии и анти-GD2-моноклональные антитела) у пациентки сохранялась полная ремиссия. Прогressирование заболевания наступило через 1 мес после завершения данного этапа лечения. В ходе анализа динамики иммунного статуса все наблюдаемые параметры, связанные с неблагоприятным исходом заболевания, а именно количество T_{reg} и MDSC, были на низких уровнях. Исключение составил показатель NLR, который превышал норму в 3–4 раза. Кроме того, после 2 курсов химиоиммунотерапии увеличилось количество NK-клеток (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) и активированных HLA-DR⁺CD8⁺-клеток.

В последующем, несмотря на увеличение на фоне химиоиммунотерапии уровней иммуноактивирующих субпопуляций клеток в 1,5–3,0 раза (за исключением γδ-Т-клеток), иммуносупрессивный паттерн лимфоцитов также реагировал в сторону увеличения, однако повышение его показателей (MDSC) было не таким значимым. Исключением явились T_{reg}-клетки, количество которых повысилось втрое. Данные изменения сопутствовали прогрессированию злокачественного заболевания.

Таким образом, в нашем клиническом случае в ходе использования для повышения эффективности лечения пассивной иммунотерапии не удалось преодолеть иммуносупрессивный барьер. Но, учитывая тенденцию к восстановлению количества иммуноактивирующих субпопуляций, необходимо рассматривать вопросы о начале иммунотерапии анти-GD2-моно-

клональными антителами GD2-позитивных опухолей в более ранние сроки (не у предлеченных пациентов) и продолжительности лечения как минимум до 1 года.

Возможно, в будущем необходимо будет рассмотреть задачи комбинации с цитокинами, иммунными адьювантами, таргетной терапией и/или ингибиторами контрольных точек, чтобы усилить эффекторные функции Т-клеток и/или ингибировать иммуносупрессивные пути. В этом контексте для оптимизации комбинации химиоиммунотерапии могут быть использованы выявленные иммунные маркеры в микроокружении опухоли (если они доступны) и/или системные иммунные маркеры периферической крови. Логичным объяснением эффективности является применение иммунотерапии на ранних стадиях заболевания, когда опухолевая нагрузка минимальна, например, в качестве адьювантного лечения у пациентов с высоким риском рецидива или минимальным количеством метастазов.

Интерпретация результатов иммуномониторинга в настоящее время имеет некоторые ограничения: недостаточные знания о сложных взаимодействиях между микроокружением опухоли и иммунной системой, отсутствие информации о биомаркерах, которые могут быть просто суррогатными показателями общего состояния пациента, и отсутствие стандартизации исследования. Изучая литературные данные и получая клинический опыт, интерпретация иммунологических результатов может меняться даже ретроспективно.

Иммуномониторинговые анализы обладают потенциалом для выяснения иммунологических механизмов противоопухолевой иммунотерапии, мониторинга прогрессирования заболевания и отбора потенциальных кандидатов для такого лечения. Хотя некоторые методы продемонстрировали многообещающую корреляцию с клиническим исходом, большинство анализов иммунного статуса на сегодняшний день не смогли надежно выявить прогностические маркеры. Обнадеживающие подходы к иммуномониторингу направлены на выяснение специфичных для пациента иммунных профилей, охватывающих множество фенотипических и функциональных аспектов иммунной системы, которые могут лучше коррелировать с клиническими ответами на иммунотерапию. Тем не менее различия в системном и опухолевом микроокружении остаются значительным препятствием при интерпретации результатов иммуномониторинга.

В зависимости от механизма действия иммунотерапевтического вмешательства методы мониторинга гуморального ответа (титры антител) могут быть предпочтительнее методов, оценивающих индукцию и функцию антигенспецифичных Т-клеток. Но фенотипирование лимфоцитов служит очень гибким методом, позволяющим оценить как эффекторные, так и регуляторные популяции иммунных клеток, которые влияют на реакцию пациента на иммунотерапию. Учитывая быстрорастущую роль иммуногенетики в исследованиях, вероятно, что эти методы вскоре

будут использоваться для изучения критерии отбора пациентов для конкретных иммунотерапевтических вмешательств.

Однако в настоящее время наиболее целостный подход к мониторингу реакции пациента на иммунотерапию включает комбинацию и анализ нескольких независимых биомаркеров одновременно, которые в совокупности могут отражать иммунный фенотип. Хотя поиск прогностических иммунных биомаркеров иммунотерапии еще не закончен, уже появилось множество направлений и разработок механизмов иммунотерапии, ответов на терапевтические вмешательства и прогнозирования. Учитывая огромное разнообразие иммунных систем и реакций человека, необходимы лонгитюдные исследования, чтобы оценить иммунологические изменения, происходящие в процессе заболевания, лечения и динамического наблюдения. Кроме того, такие методы системного анализа, как масс-цитометрия, позволяют различать и анализировать все популяции иммунных клеток в данном образце крови в целях выявления скоординированных изменений во всех клеточных популяциях.

Заключение

Иммунные реакции – это всегда согласованная ассоциация множества специализированных клеточных популяций, взаимодействующих посредством прямых воздействий и секретируемых цитокинов и других медиаторов.

Прогрессирование опухоли и ее молекулярные характеристики оказывают различное влияние на основные субпопуляции иммунных клеток, и наоборот, различные соотношения субпопуляций иммунных клеток и их поляризация или состояние активации могут по-разному влиять на прогрессирование опухоли, ее ответ на терапию и выживаемость пациента. Все попытки идентифицировать надежный прогностический иммунный маркер пока приводят к противоречивым результатам, что можно объяснить значительным фенотипическим и функциональным разнообразием иммунных субпопуляций. Комбинация определенных маркеров с другими маркерами иммунного ответа значительно повышает точность прогноза, однако для этого необходимы дальнейшие проспективные исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Spreafico F., Fernandez C.V., Brok J., Nakata K., Vujanic G., Geller J.I., Gessler M., Maschietto M., Behjati S., Polanco A., Paintsil V., Luna-Fineman S., Pritchard-Jones K. Wilms tumour. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7:75.
2. Karam S., Gebrel A., Alksas A., Balaha H.M., Khalil A., Ghazal M., Contractor S., El-Baz A. Insights into personalized care strategies for Wilms tumor: a narrative literature review. *Biomedicines.* 2024;12(7):1455.
3. Brillantino C., Rossi E., Minelli R., Bignardi E., Coppola M., Zeccolini R., Zeccolini M. Current role of imaging in the management of children with Wilms tumor according to the new UMBRELLA protocol. *Transl Med.* 2019;9:206.
4. Theilen T.M., Braun Y., Bochenek K., Rolle U., Fiegel H.C., Friedmacher F. Multidisciplinary treatment strategies for Wilms tumor: recent advances, technical innovations and future directions. *Front Pediatr.* 2022;10:852185.
5. Dome J.S., Graf N., Geller J.I., Fernandez C.V., Mullen E.A., Spreafico F., Van den Heuvel-Eibrink M., Pritchard-Jones K. Advances in Wilms tumor treatment and biology: progress through international collaboration. *J Clin Oncol.* 2015;33:2999. doi: 10.1200/JCO.2015.62.1888.
6. Lopes R.I., Lorenzo A. Recent advances in the management of Wilms' tumor. *F1000Research.* 2017;6:670.
7. Hong B., Dong R. Research advances in the targeted therapy and immunotherapy of Wilms tumor: A narrative review. *Transl. Cancer Res.* 2021;10:1559.
8. Fedorova L., Mudry P., Pilatova K., Selingerova I., Merhautova J., Rehak Z., Valik D., Hlavackova E., Cerna D., Fabrova L., Mazanek P., Pavelka Z., Demlova R., Sterba J., Zdražilova-Dubská L. Assessment of immune response following dendritic cell-based immunotherapy in pediatric patients with relapsing sarcoma. *Front Oncol.* 2019;9:1169.
9. Sait S., Modak S.I. Anti-GD2 immunotherapy for neuroblastomas. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(10):889–904. doi: 10.1080/14737140.2017.1364995.
10. Мельников М.Е., Кулева С.А., Кондратьев Г.В., Васильева М.М., Савельева О.Е. Механизмы цитотоксичности пассивной анти-GD2-иммунотерапии при опухолях детского возраста. *Успехи молекулярной онкологии.* 2025;(2):47–57. [Melnikov M.E., Kulyova S.A., Kondratyev G.V., Vasilieva M.M., Savelieva O.E. Mechanisms of cytotoxicity of passive anti-GD2 immunotherapy in pediatric tumors. *Uspekhi Molekulyarnoj Onkologii = Molecular Oncology Successes.* 2025;(2):47–57. (In Russ.)].
11. Zdražilova-Dubská L., Valík D., Budinska E., Frgala T., Bacikova L., Demlova R. NKT-like cells are expanded in solid tumour patients. *Klin Onkol.* 2012;25(Suppl 2):2S21–5.
12. Gober H.J., Kistowska M., Angman L., Jeno P., Mori L., De Libero G. Human T cell receptor gammadelta cells recognize endogenous mevalonate metabolites in tumor cells. *J Exp Med.* 2003;197:163–8.
13. Cibulka M., Selingerová I., Fedorová L., Zdražilová-Dubská L. Immunological aspects in oncology – circulating $\gamma\delta$ T-cells. *Klin Onkol* 2015;28(Suppl 2):2S60–8.
14. Vignali D.A., Collison L.W., Workman C.J. How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:523–32.
15. Pilatova K., Budinska E., Bencsikova B., Nenutil R., Sefr R., Fedorova L., Hanáková B., Brychtová V., Zdražilová Dubská L. Circulating myeloid suppressor cells and their role in tumour immunology. *Klin Onkol* 2017;30:s166–9.
16. Sieminska I., Rutkowska-Zapala M., Bukowska-Strakova K., Gruca A., Szaflarska A., Kobylarz K., Siedlar M., Baran J. The level of myeloid-derived suppressor cells positively correlates with regulatory T cells in the blood of children with transient hypogammaglobulinaemia of infancy. *Cent Eur J Immunol.* 2018;43:413–20.
17. Lamano J.B., Ampie L., Choy W., Kesavabhotla K., DiDomenico J.D., Oyon D.E., Parsa A.T., Bloch O. Immunomonitoring in glioma immunotherapy: Current status and future perspectives. *J Neurooncol.* 2015;127(1):1–13. doi: 10.1007/s11060-015-2018-4.

Уротелиальная карцинома мочевого пузыря у пациентки 10 лет: клиническое наблюдение и обзор литературы

А.С. Федорова¹, В.А. Мурадова², А.М. Митрофанова³, А.В. Тараканова³, А.А. Семенов⁴, В.Э. Соколова¹,
Д.М. Коновалов^{3,5}

¹РДКБ – филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117;

²ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

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

⁴ГУЗ «Областная детская больница»; Россия, 398042, Липецк, ул. Московская, 6а;

⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контактные данные: Анна Сергеевна Федорова fyodorova_hannah@mail.ru

Уротелиальные карциномы крайне редко встречаются у пациентов детского возраста. В отличие от взрослых пациентов у детей экзогенные факторы риска не играют ведущей роли в развитии данного заболевания. В настоящей статье представлен клинический случай уротелиальной карциномы мочевого пузыря с рецидивирующим течением у пациентки 10 лет.

Ключевые слова: уротелиальная карцинома, мочевой пузырь, дети, подростки, онкоурология

Для цитирования: Федорова А.С., Мурадова В.А., Митрофанова А.М., Тараканова А.В., Семенов А.А., Соколова В.Э., Коновалов Д.М. Уротелиальная карцинома мочевого пузыря у пациентки 10 лет: клиническое наблюдение и обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(4):83–8.

Информация об авторах

А.С. Федорова: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения РДКБ – филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: fyodorova_hannah@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4699-1730>

В.А. Мурадова: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ММНКЦ им. С.П. Боткина, e-mail: vayoriii@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-9895-852X>

А.М. Митрофанова: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pathmorph@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9788-0504>

А.В. Тараканова: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: sequaciou@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9496-3136>

А.А. Семенов: врач – детский онколог, детский хирург, и. о. заведующего детским онкологическим отделением Липецкой ОДБ, e-mail semen.84@list.ru; <https://orcid.org/0009-0000-8333-1304>

В.Э. Соколова: заведующая патологоанатомическим отделением РДКБ – филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail valeriiasklv@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0002-3144-5558>

Д.М. Коновалов: к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, доцент кафедры патологической анатомии РМАНПО, e-mail: dmk_nadf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

Вклад авторов

А.С. Федорова: разработка концепции и дизайна статьи, написание текста статьи, патологоанатомическое исследование, подготовка иллюстративного материала

В.А. Мурадова: написание текста статьи

В.Э. Соколова: патологоанатомическое исследование, подготовка иллюстративного материала

А.А. Семенов: сбор клинических данных

А.М. Митрофанова, А.В. Тараканова: патологоанатомическое исследование, научное редактирование статьи

Д.М. Коновалов: научное редактирование статьи

Urothelial carcinoma of the bladder in a 10-year-old female patient: a case report and literature review

А.С. Fedorova¹, В.А. Muradova², А.М. Mitrofanova³, А.В. Tarakanova³, А.А. Semenov⁴, В.Э. Sokolova¹, Д.М. Коновалов^{3,5}

¹Russian 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; ²Moscow Botkin Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Healthcare Department of the Government of Moscow; 5 2nd Botkinskiy Proyezd, Moscow, 125284, Russia; ³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ⁴Lipetsk Regional Children's Hospital; 6a Moskovskaya St., Lipetsk, 398042, Russia; ⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia;

Urothelial carcinomas are extremely rare in pediatric patients. Unlike in adults, exogenous risk factors do not play a leading role in the development of this disease in children. This article presents a clinical case of urothelial bladder carcinoma with a relapsing course in a 10-year-old patient.

Key words: urothelial carcinoma, bladder, children, adolescents, oncurology

For citation: Fedorova A.S., Muradova V.A., Mitrofanova A.M., Tarakanova A.V., Semenov A.A., Sokolova V.E., Konovalov D.M. Urothelial carcinoma of the bladder in a 10-year-old female patient: a case report and literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(4):83–8.

Information about the authors

A.S. Fedorova: Pathologist, Pathology Department 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: fyodorova_hannah@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4699-1730>
V.A. Muradova: Pathologist, Pathology Department at the Moscow Botkin Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, e-mail: vayorii@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-9895-852X>

A.M. Mitrofanova: Pathologist, Pathology Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pathmorf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9788-0504>

A.V. Tarakanova: Pathologist, Pathology Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sequaciou@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9496-3136>

A.A. Semenov: Pediatric Oncologist, Pediatric Surgeon, Acting Head of the Pediatric Oncology Department at the Lipetsk Regional Children's Hospital, e-mail: semen.84@list.ru; <https://orcid.org/0009-0000-8333-1304>

V.E. Sokolova: Head of the Pathology Department 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: valeriasklv@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0002-3144-5558>

D.M. Konovalov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pathology Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: dmk_nadj@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

Authors' contributions

A.S. Fedorova: concept development and article design, writing the text of the article, pathological examination, preparation of illustrative material

V.A. Muradova: writing the text of the article

V.E. Sokolova: pathological examination, preparation of illustrative material

A.A. Semenov: clinical data collection

A.M. Mitrofanova, A.V. Tarakanova: pathological examination, scientific edition of the article

D.M. Konovalov: 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 conducted without sponsorship.

Введение

Структура онкологической заболеваемости значительно отличается во взрослой и детской популяциях. Наиболее распространенными злокачественными опухолями у взрослых являются карцинома молочной железы, легкого, ободочной и прямой кишки, предстательной железы, а также злокачественные опухоли кожи, за исключением меланомы [1, 2], в то время как среди детей наиболее распространены гемобластозы, новообразования головного и спинного мозга, нейробластома, нефробластома, саркомы мягких тканей, злокачественные опухоли костей (остеосаркома и саркома Юинга), ретинобластома, герминогенно-клеточные опухоли [3, 4]. Злокачественные новообразования, характерные для лиц среднего и пожилого возраста, у детей встречаются крайне редко: частота встречаемости карциномы молочной железы у детей составляет 0,03 случая на 100 000 человек [5], колоректальной карциномы – 0,13 на 100 000 [6], аденокарциномы легкого – 0,5 на 100 000 [7].

Карциномы мочевого пузыря занимают 10-е место в структуре онкологической заболеваемости по всему миру [8], более 90 % случаев представлено уротелиальными карциномами [9]. В то же время у детей данные опухоли встречаются чрезвычайно редко: распространенность уротелиальной карциномы среди лиц до 20 лет составляет 0,003 % [10]. В настоящей статье приводится описание клинического случая уротелиальной карциномы мочевого пузыря у 10-летней пациентки.

Клинический случай

Девочка, 10 лет, поступила с жалобами на появление крови в моче, периодические головокружения, эпизоды снижения артериального давления. Пациентка наблюдалась у эндокринолога в связи с сахарным диабетом 1-го типа, дебютировавшего в возрасте 7 лет с тяжелого диабетического кетоацидоза. Помимо этого,

у пациентки был выявлен аутоиммунный тиреоидит, назначена терапия левотироксином в дозировке 50 мкг. Менструации – с 10 лет.

При госпитализации было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, почек, мочевого пузыря. Было обнаружено тонкостенное изоэхогенное образование размерами 24 × 26 мм, с единичными сосудами, располагающееся по задней стенке мочевого пузыря. При проведении цистоскопии было выявлено округлое образование размерами 2,5 × 2,0 × 1,5 см без макроскопически определяемой «ножки», серовато-коричневого цвета, покрытое гроздьевидными бахромчатыми структурами (рис. 1). Ввиду больших размеров новообразования было принято решение отказать от его цистоскопического удаления в пользу лапаротомного доступа.

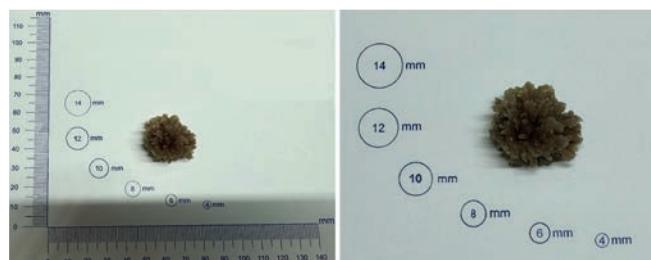


Рис. 1. Макроскопический вид новообразования

Fig. 1. Macroscopic appearance of the neoplasm

При гистологическом исследовании образование было представлено папиллярными структурами, выстланными многослойным эпителием (более 20 слоев клеток в отдельных полях зрения). Неопластические клетки демонстрировали высокую степень ядерного полиморфизма, выраженные базофильные ядра, визуализировались многочисленные многоядерные клетки и клетки с укрупненными гиперхромными ядрами, большое количество апоптотических телец и митотических фигур, в том числе атипичных (рис. 2). Митотическая

активность по уровню экспрессии *Ki-67* составляла 10–15 %. При иммуногистохимическом исследовании в опухолевых клетках была выявлена экспрессия *GATA3*, *CK7*, *CK20*. Достоверных признаков инвазии в собственную пластинку, а также сосудистой инвазии выявлено не было, в том числе при гистохимическом исследовании с использованием *PAS*-реакции, иммуногистохимическом исследовании с антителами к *SMA*, *CD34*. Таким образом, был установлен диагноз неинвазивной папиллярной уротелиальной карциномы мочевого пузыря высокой степени злокачественности (*high grade*) (WHO/ISUP 2022), *pTa*.

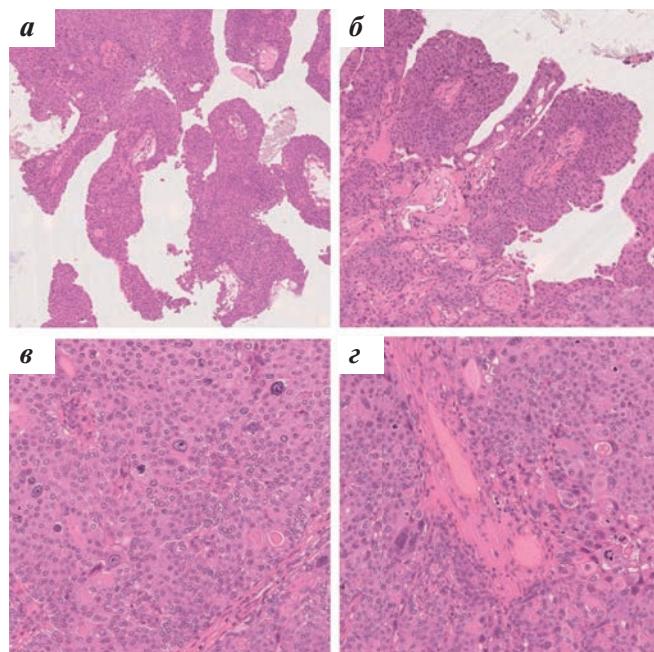


Рис. 2. Гистологическое исследование: *а* – папиллярные структуры в ткани опухоли, $\times 100$; *б* – опухолевый эпителий, формирующий слои толщиной 10–20 клеток, $\times 200$; *в, г* – выраженный плеоморфизм в ткани опухоли с формированием гигантских многоядерных клеток, также обращает на себя внимание высокая митотическая активность, $\times 400$. Окрашивание гематоксилином и эозином

Fig. 2. Histological examination: *a* – papillary structures in the neoplastic tissue, $\times 100$; *b* – neoplastic epithelium forming layers 10–20 cells thick, $\times 200$; *в, г* – brisk pleomorphism, giant multinucleated cells and high mitotic activity in the tumor tissue, $\times 400$. Hematoxylin and eosin staining

Спустя 2 мес после оперативного вмешательства была выполнена магнитно-резонансная томография органов малого таза с контрастным усилением. Не было выявлено признаков наличия остаточной опухоли в стенке мочевого пузыря, однако в связи с отсутствием структур мышечного слоя в инициальном операционном материале было принято решение о выполнении операции *second-look* в объеме трансуретральной резекции мочевого пузыря в целях уточнения стадии заболевания.

В рамках подготовки к операции была выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, признаков наличия опухолевого процесса выявлено не было. Спустя 4 мес после первого оперативного вмешательства была проведена вторая операция, в ходе которой в области перехода задней стенки мочевого пузыря в дно было обнаружено

2 новых образования папиллярного вида до 8 мм в диаметре. Были выполнены трансуретральная резекция образований с захватом мышечного слоя стенки мочевого пузыря, а также иссечение послеоперационной области на задней стенке мочевого пузыря и множественная биопсия его слизистой оболочки в области треугольника Льето, верхушки, правой, левой и передней стенок мочевого пузыря. При гистологическом исследовании образования были представлены папиллярными структурами из высокоатипичного многослойного эпителия, аналогичными таковым в первичной опухоли. Кроме того, отмечалась инвазия опухоли в субэпителиальную строму без распространения в мышечную оболочку (рис. 3). В тканях из послеоперационной области и материале множественной биопсии слизистой оболочки признаков опухолевого роста выявлено не было. Был констатирован первый рецидив заболевания с формированием мышечно-неинвазивной уротелиальной карциномы, *pT1*, *T1N0M0*.

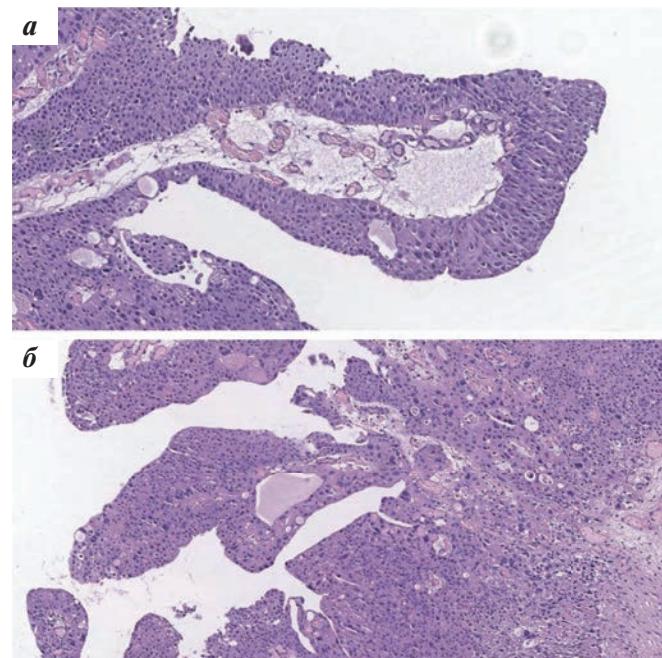


Рис. 3. Гистологическое исследование: *а* – папиллярные структуры, выстланные опухолевым эпителием с высокой степенью клеточного плеоморфизма, $\times 200$; *б* – зона инвазии опухоли в субэпителиальную строму, $\times 200$. Окрашивание гематоксилином и эозином

Fig. 3. Histological examination: *a* – papillary structures lined with neoplastic epithelium with marked cellular pleomorphism, $\times 200$; *b* – area of tumor invasion into the subepithelial stroma, $\times 200$. Hematoxylin and eosin staining

Спустя 1 мес после второго оперативного вмешательства выполнена магнитно-резонансная томография органов малого таза, по передней стенке мочевого пузыря выявлена зона утолщения размерами $2,4 \times 0,9 \times 1,5$ см, в связи с чем было принято решение о выполнении диагностической трансуретральной резекции. Интраоперационно в области дна мочевого пузыря обнаружены множественные ворсинчатые образования диаметром 6–8 мм, которые были резецированы с подлежащим мышечным слоем. В послеоперационном периоде проводилась внутримочевая инстилляция 50 мг доксорубицина. При

гистологическом исследовании в слизистой оболочке мочевого пузыря был выявлен фокус роста неинвазивной папиллярной уротелиальной карциномы мочевого пузыря высокой степени злокачественности (high grade). Таким образом, был констатирован второй рецидив заболевания.

Обсуждение

В то время как пик встречаемости уротелиальных карцином у взрослых пациентов приходится на возраст 60–70 лет [11, 12], средний возраст пациентов в педиатрической популяции составляет 12,5 лет [13]. Как среди взрослых пациентов, так и среди детей отмечается значительное (в 2–4 раза) преобладание лиц мужского пола [12, 13].

К факторам риска развития уротелиальных карцином относятся употребление табака, воздействие ароматических аминов, ионизирующего излучения, химиотерапевтических препаратов (циклофосфамид, ифосфамид, бусульфан, темозоломид), наличие паразитарных инфекций (наиболее часто *Schistosoma haematobium*), а также уротелиальной карциномы у родственников первой линии [10, 13]. В педиатрической популяции к факторам риска также могут быть отнесены врожденные аномалии мочевого пузыря, состояние после лечения наследственной ретинобластомы, а также некоторые наследственные синдромы (Костелло, Тернера, Хинмана) [13, 14]. При этом некоторые авторы подвергают сомнению вклад факторов внешней среды в развитие уротелиальной карциномы у пациентов младше 20 лет [10], а в систематическом обзоре Rezaee et al. только 13,2 % пациентов имели выявленные факторы риска [13]. Стоит отметить, что в рассматриваемом случае родители пациентки отрицали воздействие каких-либо из вышеупомянутых экзогенных факторов.

Наиболее распространенным проявлением злокачественных уротелиальных опухолей мочевого пузыря у детей, как и в описанном случае, является бессимптомная макрогематурия. Другими симптомами могут служить боли в нижних отделах живота и спине, дизурия, частые позывы к мочеиспусканию. Макрогематурия может являться единственным проявлением заболевания, кроме того, в некоторых случаях образование мочевого пузыря является случайной находкой, например, при выполнении УЗИ органов малого таза [13]. Основными методами диагностики уротелиальных карцином мочевого пузыря у детей являются УЗИ, компьютерная томография, реже – внутривенная урография [13]. В большинстве случаев, как и в представленном нами, на момент установления диагноза опухоль имеет стадию Ta – без поражения лимфатических узлов и отдаленных метастазов [13].

В современной морфологической классификации представлено три варианта уротелиальных карцином: неинвазивная папиллярная карцинома, папиллярная карцинома *in situ* и инвазивная папиллярная карцинома. В свою очередь, среди неинвазивных папиллярных

карцином выделяют карциномы низкой (low grade) и высокой (high grade) степени злокачественности, которые также могут быть представлены подтипами с инвертированным ростом. Отдельно также выделяют папиллярную уротелиальную неоплазию с низким потенциалом злокачественности (PUNLMP), характеризующуюся низкой степенью цитологической атипии и низкой частотой рецидивов по сравнению с карциномами [9]. В подавляющем большинстве случаев (более 90 %) уротелиальные карциномы мочевого пузыря у детей демонстрируют морфологию, соответствующую низкой степени злокачественности (low grade) [13, 15, 16]. Наблюдаемая в описанном случае высокозлокачественная гистологическая картина опухоли, характеризующаяся резкими нарушениями полярности клеток внутри эпителиального пласта, выраженным плеоморфизмом и гиперхромией ядер, высокой митотической активностью с формированием атипичных фигур митозов, встречается крайне редко. Более распространенными образованиями мочевого пузыря, встречающимися в детском возрасте, являются уротелиальная папиллома, папиллярная уротелиальная неоплазия с низким потенциалом злокачественности, фибропитиальный полип, рабдомиосаркома, нейрофиброма, воспалительная миофиброластическая опухоль [15].

Уротелиальные карциномы характеризуются высокой мутационной нагрузкой, что соотносится с представлениями о значимой роли внешних канцерогенных факторов в патогенезе опухоли [17]. Наиболее распространенными являются мутации в области промотора гена *TERT*, приводящие к созданию новых сайтов связывания для факторов транскрипции семейства ETS, повышению экспрессии теломеразы и поддержанию длины теломер в клетках опухоли [18, 19]. Другие мутации затрагивают гены, кодирующие белки, участвующие в регуляции клеточного цикла (*CDKN2A*, *CDKN1A*), модификации хроматина (*ARID1A*, *KDM6A*, *KMT2D*, *KMT2C*, *KMT2A* и др.), устраниении повреждений ДНК (*ERCC2*, *ATM*, *BRCA1/2* и др.), а также иные компоненты клеточных сигнальных путей (*STAG1/2*, *RMB10*, *NFE2L2* и др.) [17, 20, 21]. При этом существуют определенные различия между мышечно-неинвазивными и мышечно-инвазивными уротелиальными карциномами мочевого пузыря. Для мышечно-неинвазивных уротелиальных карцином характерны активирующие мутации *HRAS* и *FGFR3*, в то время как для мышечно-инвазивных уротелиальных карцином характерным является нарушение функции опухолевых супрессоров *TP53* и *RB1* [22].

Согласно систематическому обзору Rezaee et al. [13], включавшему 102 публикации и 243 пациента детского возраста с уротелиальными карциномами мочевого пузыря, наиболее распространенным (85,2 %) методом лечения таких пациентов является трансуретральная резекция опухоли. В 6,2 % случаев в данном исследовании трансуретральная резекция

опухоли была дополнена интравезикальным введением различных препаратов (митомицин, доксорубицин, вакцина БЦЖ, эпиреубицин, гидроксикамптоцин), в 5 % случаев удаление опухоли выполнялось методом открытой резекции. В 89,7 % случаев повторное хирургическое вмешательство не требовалось. Отдаленные метастазы на момент установления диагноза были выявлены у 5,4 % пациентов (по данным других исследований, метастатические очаги наиболее часто обнаруживаются в костях, мочевыводящих путях, легких, печени [23, 24]). Рецидив заболевания был зарегистрирован у 8,6 % пациентов, смертельный исход произошел в 3,7 % случаев, медиана времени до неблагоприятного исхода (смерти или рецидива) составила 8,6 мес.

Заключение

В данной статье представлен клинический случай пациентки 10 лет с уротелиальной карциномой мочевого пузыря с рецидивирующим течением. Злокачественные уротелиальные образования являются чрезвычайно редкими у пациентов детского возраста. Несмотря на то что этиология уротелиальных карцином нередко связана с воздействием канцерогенных факторов внешней среды, в описанном случае не было выявлено связи заболевания с инфекционным процессом, воздействием химических веществ, ионизирующего излучения. Информированность специалистов о возможности развития у детей карцином мочевого пузыря может способствовать установлению корректного диагноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Сибирский онкологический журнал. 2023;22(5):5–13.
doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13. [Shakhzadova A.O., Starinsky V.V., Lisichnikova I.V. Cancer care to the population of Russia in 2022. Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology. 2023;22(5):5–13. (In Russ.)].
- Siegel R.L., Giaquinto A.N., Ahmedin J. Cancer statistics, 2024. CA Cancer J Clin. 2024;74(1):12–49. doi: 10.3322/caac.21820.
- Рыков М.Ю., Севрюков Д.Д., Вилкова А.С. Злокачественные новообразования у детей: клинические проявления и диагностика. Вопросы современной педиатрии. 2017;16(5):370–82.
doi: 10.15690/vsp.v16i5.1801. [Rykov M.Yu., Sevryukov D.D., Vilkova A.S. Malignant neoplasms in children: clinical manifestations and diagnosis. Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics. 2017;16(5):370–82. (In Russ.)].
- Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries L.A.G., Moreno F., Dolya A., Bray F., Hesseling P., Shin H.Y., Stiller C.A.; IICC-3 contributors. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. Lancet Oncol. 2017;18(6):719–31. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9.
- Gutierrez J.C., Housri N., Koniaris L.G., Fischer A.C., Sola J.E. Malignant breast cancer in children: a review of 75 patients. J Surg Res. 2008;147(2):182–8. doi: 10.1016/j.jss.2008.03.026.
- Deepak J., Raj M., Brijesh L. Colorectal carcinoma in pediatric age group—epidemiological paradigm. Ann Oncol. 2014;25(Supple):ii95.
- Balzer B.W.R., Loo C., Lewis C.R., Trahair T.N., Anazodo A.C. Adenocarcinoma of the lung in childhood and adolescence: a systematic review. J Thorac Oncol. 2018;13(12):1832–41.
doi: 10.1016/j.jtho.2018.08.2020.
- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209–49.
doi: 10.3322/caac.21660.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. Urinary and Male Genital Tumours: WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 8. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2022. 576 p.
- Marinoni F., Destro F., Selvaggio G.G.O., Riccipettoni G. Urothelial carcinoma in children: A case series. Bull Cancer. 2018;105(6):556–61.
doi: 10.1016/j.bulcan.2018.03.002.
- Erikson M.S., Petersen A.C., Andersen K.K., Andreasen A.H., Friis S., Mogensen K., Hermann G.G. National incidence and survival of patients with non-invasive papillary urothelial carcinoma: a Danish population study. Scand J Urol. 2018;52(5–6):364–70.
doi: 10.1080/21681805.2018.1518926.
- Saginala K., Barsouk A., Aluru J.S., Rawla P., Padala S.A., Barsouk A. Epidemiology of bladder cancer. Med Sci (Basel). 2020;8(1):15. doi: 10.3390/medsci8010015.
- Rezaee M.E., Dunaway C.M., Baker M.L., Penna F.J., Chavez D.R. Urothelial cell carcinoma of the bladder in pediatric patients: a systematic review and data analysis of the world literature. J Pediatr Urol. 2019;15(4):309–14. doi: 10.1016/j.jpurol.2019.06.013.
- Kamihara J., Bourdeaut F., Foulkes W.D., Molenaar J.J., Mossé Y.P., Nakagawara A., Parareda A., Scollon S.R., Schneider K.W., Skalet A.H., States L.J., Walsh M.F., Diller L.R., Brodeur G.M. Retinoblastoma and neuroblastoma predisposition and surveillance. Clin Cancer Res. 2017;23(13):e98–106.
doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0652.
- Shelmerdine S.C., Lorenzo A.J., Gupta A.A., Chavhan G.B. Pearls and pitfalls in diagnosing pediatric urinary bladder masses. Radiographics. 2017;37(6):1872–91. doi: 10.1148/rg.2017170031.
- Rifat U.N., Hamadalla N.Y., Chiad Safi K.C., Al Habash S.S., Mohammed M. Urothelial bladder tumour in childhood: A report of two cases and a review. Arab J Urol. 2015;13(2):116–21.
doi: 10.1016/j.aju.2014.11.002.
- Robertson A.G., Kim J., Al-Ahmadie H., Bellmunt J., Guo G., Cherniack A.D., Hinoue T., Laird P.W., Hoadley K.A., Akbani R., Castro M.A.A., Gibb E.A., Kanchi R.S., Gordenin D.A., Shukla S.A., Sanchez-Vega F., Hansel D.E., Czerniak B.A., Reuter V.E., Su X., de Sa Carvalho B., Chagas V.S., Mungall K.L., Sadeghi S., Pedamallu C.S., Lu Y., Klimczak L.J., Zhang J., Choo C., Ojesina A.I., Bullman S., Leraas K.M., Lichtenberg T.M., Wu C.J., Schultz N., Getz G., Meyerson M., Mills G.B., McConkey D.J.; TCGA Research Network; Weinstein J.N., Kwiatkowski D.J., Lerner S.P. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. Cell. 2018;174(4):1033. doi: 10.1016/j.cell.2018.07.036.
- Isharwal S., Audenet F., Drill E., Pietzak E.J., Iyer G., Ostrovnyia I., Cha E., Donahue T., Arcila M., Jayakumaran G., Berger M.F., Rosenberg J.E., Bajorin D.F., Coleman J., Dalbagni G., Reuter V.E., Bochner B.H., Solit D.B., Al-Ahmadie H.A. Prognostic value of *TERT* alterations, mutational and copy number alterations burden in urothelial carcinoma. Eur Urol Focus. 2019;5(2):201–4.
doi: 10.1016/j.euf.2017.07.004.
- Kinde I., Munari E., Faraj S.F., Hrulan R.H., Schoenberg M., Bivalacqua T., Alaf M., Springer S., Wang Y., Diaz L.A. Jr., Kinzler K.W., Vogelstein B., Papadopoulos N., Netto G.J. *TERT* promoter mutations occur early in urothelial neoplasia and are biomarkers of early disease and disease recurrence in urine. Cancer Res. 2013;73(24):7162–7. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2498.
- Pietzak E.J., Bagrodia A., Cha E.K., Drill E.N., Iyer G., Isharwal S., Ostrovnyia I., Baez P., Li Q., Berger M.F., Zehir A., Schultz N., Rosenberg J.E., Bajorin D.F., Dalbagni G., Al-Ahmadie H., Solit D.B., Bochner B.H. Next-generation sequencing of nonmuscle invasive bladder cancer reveals potential biomarkers and rational therapeutic targets. Eur Urol. 2017;72(6):952–9. doi: 10.1016/j.eururo.2017.05.032.
- Hurst C.D., Knowles M.A. Mutational landscape of non-muscle-invasive bladder cancer. Urol Oncol. 2022;40(7):295–303.
doi: 10.1016/j.urolonc.2018.10.015.
- Pollard C., Smith S.C., Theodorescu D. Molecular genesis of non-muscle-invasive urothelial carcinoma (NMIBC). Expert Rev Mol Med. 2010;12:e10. doi: 10.1017/S1462399410001407.
- Aykan S., Yuruk E., Tuken M., Temiz M.Z., Ozsoy S. Rare but lethal disease of childhood: metastatic, muscle invasive bladder cancer. Pediatr Rep. 2015;7(3):5928. doi: 10.4081/pr.2015.5928.
- Bianchi M., Roghmann F., Becker A., Sukumar S., Briganti A., Menon M., Karakiewicz P.I., Sun M., Noldus J., Trinh Q.D. Age-stratified distribution of metastatic sites in bladder cancer: A population-based analysis. Can Urol Assoc J. 2014;8(3–4):E148–58.
doi: 10.5489/cuaj.787.

Статья поступила в редакцию: 20.06.2025. Принята в печать: 20.11.2025.

Article was received by the editorial staff: 20.06.2025. Accepted for publication: 20.11.2025.



Проблемы терапии и поиска куративных опций при младенческом остром В-клеточном лимфобластном лейкозе: клинический случай

Е.Б. Мачнева^{1,2}, К.А. Сергеенко¹, Н.А. Батманова¹, М.А. Шервашидзе¹, Т.Т. Валиев¹, К.И. Киргизов¹, С.Р. Варфоломеева¹

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

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

Контактные данные: Елена Борисовна Мачнева lena.machneva@yandex.ru;
Карина Андреевна Сергеенко karina_s19@mail.ru

Младенческий острый В-клеточный лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ) представляет собой редкое заболевание, развивающееся у детей первого года жизни, склонное к агрессивному течению, сочетанию неблагоприятных прогностических факторов, частым рецидивам и «переключению» линии опухолевых клеток с лимфоидной на миелоидную. Кроме того, особенности физиологии и высокая уязвимость организма младенца к влиянию неблагоприятных внешних факторов обусловливают высокую частоту тяжелых осложнений как основного заболевания, так и проводимого специфического лечения, что ограничивает возможности терапии и снижает вероятность благоприятного исхода у таких пациентов. В связи с этим не вызывает сомнений высокая актуальность поиска новых куративных опций, повышающих эффективность и снижающих токсичность терапии В-ОЛЛ у младенцев. Учитывая редкость данного варианта лейкоза, для повышения эффективности его терапии важны как фундаментальные исследования особенностей биологии заболевания и обширные клинические исследования, так и обмен опытом между трансплантационными центрами, участвующими в лечении таких пациентов. Представленный в данной статье клинический случай демонстрирует основные проблемы терапии младенческого В-ОЛЛ: инициальное наличие совокупности неблагоприятных прогностических факторов (перестройка гена MLL, отсутствие экспрессии CD10 на опухолевых клетках, возраст младше 3 месяцев, гиперлейкоцитоз и поражение центральной нервной системы при манифестации), «переключение» линии бластных клеток с лимфоидной на миелоидную, уже на этапе индукционной терапии плохой ответ на глюкокортикоиды и развитие тяжелых осложнений, ограничивающих возможности интенсификации терапии, рефрактерное течение, рецидив на поздних сроках после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. При этом индивидуализированный подход и применение новых методов лечения, включая иммунотерапию, клеточную терапию и индукторы апоптоза, позволили спустя год после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток достичь у пациента клинико-гематологической ремиссии с отрицательной минимальной остаточной болезнью даже после рецидива лейкоза.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, младенцы, MLL, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, рецидив

Для цитирования. Мачнева Е.Б., Сергеенко К.А., Батманова Н.А., Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Проблемы терапии и поиска куративных опций при младенческом остром В-клеточном лимфобластном лейкозе: клинический случай. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(4):89–96.

Информация об авторах

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

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

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>

М.А. Шервашидзе: к.м.н., заведующая отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапии и клеточных технологий) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: shervashidze85@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>

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>

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

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

Вклад авторов

Е.Б. Мачнева, К.А. Сергеенко: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи

М.А. Шервашидзе, Н.А. Батманова, Т.Т. Валиев: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, подготовка списка литературы

К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева: научное редактирование статьи

Problems of therapy and search for curative options in infantile acute B-cell lymphoblastic leukemia: a clinical case

E.B. Machneva^{1,2}, K.A. Sergeenko¹, N.A. Batmanova¹, M.A. Shervashidze¹, T.T. Valiev¹, K.I. Kirgizov¹, S.R. Varfolomeeva¹

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

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

Infantile acute B-cell lymphoblastic leukemia (B-ALL) is a rare leukemia that develops in children of the first year of life, prone to an aggressive course, a combination of unfavorable prognostic factors, frequent relapses and "switching" of tumor cell differentiation from lymphoid to myeloid. In addition, the physiological features and high vulnerability of the infant's body to the influence of unfavorable external factors cause a high frequency of severe complications of both the underlying disease and the specific treatment, which limits the possibilities of therapy and reduces the likelihood of a favorable outcome in such patients. In this regard, there is no doubt that the search for new curative options that increase the effectiveness and reduce the toxicity of therapy for B-ALL in infants is highly relevant. Given the rarity of this type of leukemia, fundamental studies of the biology of infantile leukemia, extensive clinical trials, and exchange of experience between transplant centers involved in the treatment of such patients are important for improving the effectiveness of its therapy. The clinical case presented in this article demonstrates the main problems of therapy for infantile B-ALL: the initial presence of a set of unfavorable prognostic factors (MLL gene rearrangement, lack of CD10 expression on tumor cells, age under 3 months, hyperleukocytosis, and central nervous system damage at manifestation), "switching" of the blast cell line from lymphoid to myeloid, poor response to glucocorticosteroids and development of severe complications limiting the possibilities of therapy intensification already at the stage of induction therapy, refractory course, relapse at late stages after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Moreover, an individualized approach and the use of new treatment methods, including immunotherapy, cell therapy and apoptosis inducers, allowed the patient to achieve clinical and hematological remission with negative minimal residual disease a year after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, even after a relapse of leukemia.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, infants, MLL, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, relapse

For citation: Machneva E.B., Sergeenko K.A., Batmanova N.A., Shervashidze M.A., Valiev T.T., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Problems of therapy and search for curative options in infantile acute B-cell lymphoblastic leukemia: a clinical case. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(4):89–96.

Information about the authors

E.B. Machneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist, Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, 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

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

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

M.A. Shervashidze: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Cell Technologies), 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: shervashidze85@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>

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

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

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

Authors' contributions

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

N.A. Batmanova, M.A. Shervashidze, T.T. Valiev: review of publications on the topic of the article, development of article design, writing the text of the article, preparing a list of references

K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva: 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 conducted without sponsorship.

Введение

Младенческий острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является редким заболеванием, которое развивается у детей в течение первого года жизни и отличается по своей биологии от ОЛЛ у детей старше года [1–3]. Частота его встречаемости составляет

около 2,5–5,0 % всех случаев ОЛЛ у детей [4, 5].

Младенческий ОЛЛ обычно имеет В-клеточное происхождение (В-ОЛЛ), высокую частоту аномалий хромосомы 11q23, включающих перестройку гена *MLL* (mixed lineage leukemia)/*KMT2A* (histone-lysine N-methyltransferase 2A), примитивный иммунофено-

типа В-клеток, характеризующийся отсутствием экспрессии CD10 (прогениторные В-клетки), высокую опухолевую массу при манифестации и более агрессивное течение по сравнению с В-ОЛЛ у детей старше года [1, 6].

Прослеживаются возрастные особенности как патогенетических характеристик, так и клинического течения младенческого В-ОЛЛ. Так, в исследованиях показано, что такие неблагоприятные прогностические факторы, как гиперлейкоцитоз при манифестации, вовлечение центральной нервной системы (ЦНС) и CD10-негативный иммунофенотип, встречаются чаще у детей младше 3 месяцев [1]. Кроме того, «переключение» (конверсия) лейкоза с В-клеточной линии на миелоидную также является неблагоприятным фактором и встречается чаще у детей первых 3 месяцев жизни [1]. Для объяснения феномена «переключения» линии было предложено несколько механизмов:

- отбор минорного клона лейкозных клеток, устойчивых к химиотерапии, отличающегося по линии от основного клона;
- перепрограммирование злокачественных плорипотентных стволовых клеток;
- прямая трансдифференцировка, непрямая дедифференцировка или редифференцировка В-клеток-предшественниц в миелоидные клетки [1, 7].

Однако данные теории не объясняют, почему у более младших пациентов с младенческим В-ОЛЛ, особенно у новорожденных, наблюдается высокая частота конверсии. Поскольку младенчество является особым периодом перехода от внутриутробной к внеутробной жизни, материнские гормоны и/или факторы окружающей среды, связанные с рождением, вероятно, могут усиливать нестабильность клеточной линии [1].

Лечение младенческого В-ОЛЛ включает интенсивный многокомпонентный химиотерапевтический режим, основанный на принципах терапии ОЛЛ, нередко в сочетании с элементами терапии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) [1, 6]. Наиболее обширные клинические исследования младенческого ОЛЛ

в мире проводятся 3 основными группами: Interfant в Европе, Cancer and Leukemia Group (COG) в Северной Америке и Japanese Pediatric Leukemia Study Group (JPLSG) в Японии. Терапевтический подход во всех исследовательских группах основан на стратификации риска, включающей статус *KMT2A*-г (KMT2A-rearranged) и возраст (таблица).

Всем пациентам проводится индукционная и консолидирующая терапия, а далее в группах промежуточного и низкого риска – поддерживающая терапия с мониторингом минимальной остаточной болезни (МОБ). Для группы высокого риска, а также при плохом ответе на глюкокортикоиды в период индукции и при персистенции МОБ показано проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в первой ремиссии [8, 9]. При «переключении» линии лейкоза с лимфоидной на миелоидную продолжение терапии проводится по схеме лечения ОМЛ и включает интенсивную многокомпонентную химиотерапию для индукции ремиссии с последующей консолидацией алло-ТГСК [8].

Рецидивы и рефрактерное течение младенческого ОЛЛ встречаются часто и обусловлены появлением со временем популяции опухолевых клеток, резистентной к химиотерапии [8, 10]. Типичная картина неудач при лечении младенческого ОЛЛ с *KMT2A*-г заключается в достижении быстрой полной ремиссии с помощью индукционной химиотерапии, но с рецидивом через несколько месяцев во время консолидирующей терапии. Следовательно, неблагоприятные исходы лечения обусловлены в первую очередь появлением химиорезистентной популяции с течением времени. Низкие показатели повторной ремиссии (около 40 %) и очень низкая выживаемость после рецидива (около 20 %) согласуются с этой гипотезой [6, 8].

В качестве альтернативных терапевтических стратегий при рецидивах и рефрактерном течении младенческого В-ОЛЛ в ряде исследований рассматривалось применение эпигенетических агентов (в частности, азаситидина), ингибиторов FLT3 отдельно или в сочетании с плериксафором, иммунотерапии (блинатумомаб). Применение блинатумомаба при рецидиве

Стратификация риска ОЛЛ у младенцев [8]

Risk stratification of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in infants [8]

Риск Risk	Interfant	COG	JPLSG	Примерная безрецидивная выживаемость Approximate relapse-free survival
Высокий High	<i>KMT2A</i> -г, возраст < 6 месяцев и лейкоцитоз ≥ 300 000 кл/мкл <i>KMT2A</i> -г, age < 6 months, and leukocytosis ≥ 300,000 cells/microliter	<i>KMT2A</i> -г и возраст < 3 месяцев <i>KMT2A</i> -г and age < 3 months	<i>KMT2A</i> -г, возраст < 6 месяцев и поражение ЦНС <i>KMT2A</i> -г, age < 6 months and CNS involvement	20 %
Промежуточный Intermediate	<i>KMT2A</i> -г без критериев высокого риска <i>KMT2A</i> -г no high risk criterion	<i>KMT2A</i> -г без критериев высокого риска <i>KMT2A</i> -г no high risk criterion	<i>KMT2A</i> -г без критериев высокого риска <i>KMT2A</i> -г no high risk criterion	50 %
Низкий Low	Wild-type <i>KMT2A</i>	Wild-type <i>KMT2A</i>	Wild-type <i>KMT2A</i>	75 %

Note. CNS – central nervous system.

или рефрактерном течении младенческого В-ОЛЛ с *KMT2A*-г в сочетании с химиотерапевтическим протоколом может служить эффективной опцией для достижения ремиссии перед алло-ТГСК. При этом одним из лимитирующих факторов является неравномерная экспрессия антигена CD19 при лейкозах с *KMT2A*-г, а также вероятность иммунологического «переключения» с лимфоидного фенотипа CD19⁺ на миелоидный фенотип CD19⁻ при иммунотерапии, направленной на CD19 [8, 11–13].

Также появляются данные об успешном применении индуктора апоптоза опухолевых клеток венетоклакса с достижением стабилизации заболевания у пациентов с рецидивами младенческого лейкоза, в том числе при «переключении» клеточной линии с лимфоидной на миелоидную [14].

Наряду с агрессивным течением проблемой терапии младенческого В-ОЛЛ является также высокая частота осложнений, связанных с основным заболеванием и его терапией и обусловленных как тяжестью самого лейкоза, так и особенностями физиологии и высокой уязвимостью организма младенца. Нередко развитие токсических, инфекционных и специфических осложнений ограничивает возможности терапии, ее продолжения в полном объеме и интенсификации и может явиться причиной летальности [8]. Сочетание данных проблем делает крайне сложным выбор тактики ведения пациентов с младенческим В-ОЛЛ, что продемонстрировано в представленном клиническом случае.

Клинический случай

Пациент M. манифестация заболевания произошла в возрасте 2 месяцев, когда в связи с развитием лихорадки и диареи мальчик поступил в инфекционный стационар по месту жительства. При обследовании по данным клинического анализа крови выявлены гиперлейкоцитоз до $298 \times 10^9/l$, тяжелая анемия (концентрация гемоглобина – 55 г/л), тромбоцитопения до $45 \times 10^9/l$. С предварительным диагнозом «острый лейкоз» ребенок экстренно госпитализирован в НИИ ДОиГ им. акад. Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В связи с тяжестью состояния (гиперлейкоцитоз, интоксикационный синдром, гепатосplenомегалия, полисерозит) пациент поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии. По данным дообследования установлен диагноз: ОЛЛ, иммунологический вариант В-І с коэкспрессией NG-2, группа высокого риска, первый острый период. Определялся иммунофенотип опухолевых клеток, характерный для младенческого ОЛЛ (с отсутствием экспрессии CD10): CD19 – 100,0 %, CD22 – 100 %, CD34 – 45,0 %, CD38 – 100,0 %, CD58 – 100,0 %, iCD79a (цитоплазматический) – 100,0 %; бластные клетки – 92,0 %, CD10 – 0,0 %, CD117 – 0,0 %, CD11b – 0,0 %, CD13 – 0,0 %, CD14 – 0,0 %, CD16 – 0,0 %, CD20 – 0,0 %, CD33 – 0,0 %, CD3 – 0,0 %, CD45 – 100,0 %, CD56 – 0,0 %, CD7 – 0,0 %, IgM – 0,0 %, Kappa – 0,0 %, Lambda – 0,0 %,

NG-2 – 80,0 %, iCD3 (цитоплазматический) – 0,0 %, iIgM (цитоплазматический) – 0,0 %, iMPO (цитоплазматический) – 0,0 %. Экспрессия NG-2 позволяет предположить перестройку MLL. По данным цитогенетического исследования костного мозга при стандартном кариотипировании обнаружена вариантная форма *t(4;11)(q21;q23)*, которая подтверждена при исследовании методом флуоресцентной гибридизации *in situ*.

Пациенту начато лечение по протоколу ALL IC-BFM 2009, при этом инициальная ломбальная пункция не проводилась в связи с гиперлейкоцитозом более $100 \times 10^9/l$ и тромбоцитопенией. На фоне терапии отмечались лабораторные признаки синдрома острого лизиса опухоли (мочевая кислота – 1067 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа – 5165 Ед/л), в связи с чем проводилась процедура вено-венозной гемодиафилtrации, а также развитие лихорадки и геморрагического колита, которые разрешились на фоне комплексной противомикробной, гемотрансфузионной, гемостатической терапии.

После стабилизации состояния ребенок переведен в профильное отделение, где была продолжена полихимиотерапия. Однако при контрольных исследованиях констатировано первичное поражение ЦНС, а также «переключение» линии дифференцировки бластной популяции с лимфоидной на миелоидную – патологические бластные клетки в костном мозге на 15-й день терапии были представлены 2 популяциями: В-клеточная составила 13,5 %, миелоидная – 44,0 %. Таким образом, уточнен диагноз: ОЛЛ, иммунологический вариант В-І с коэкспрессией NG-2, *t(4;11)(q21;q23)*, гиперлейкоцитоз, группа высокого риска, ЦНС-статус – 3, первый острый период, полихимиотерапия по программе ALL IC-BFM 2009, Switch ОМЛ.

Специальное лечение продолжено по протоколу AML-BFM-2004 (блок ADE) с последующей оценкой ответа и решением вопроса о проведении алло-ТГСК в первой ремиссии. Однако выполнение полного объема полихимиотерапии было ограничено в связи с развитием у пациента на фоне аплазии кроветворения тяжелых жизнеугрожающих осложнений: лихорадки, ассоциированной с *Candida parapsilosis*, септического шока, двусторонней плевропневмонии, отека легких, правостороннего плеврита, веноокклюзионной болезни печени (гипербилирубинемия, гепатомегалия, коагулопатия, рефрактерная тромбоцитопения, отечный синдром, гидроторакс, гидроперикард, асцит), желудочно-кишечного кровотечения. Пациенту проводились комбинированная антимикробная, патогенетическая, симптоматическая терапия, искусственная вентиляция легких. После стабилизации состояния ребенок переведен в профильное отделение, где по данным обследования зафиксирована стабилизация основного заболевания.

Учитывая тяжесть состояния пациента, обусловленную течением основного заболевания и развитием осложнений на фоне проведения специфической терапии, дальнейшее продолжение высокодозной полихимиотерапии было ассоциировано с высоким риском летального

исхода, в связи с чем начата сдерживающая химиотерапия с использованием азасцитидина и венетоклакса. На 14-е сутки от начала лечения по данным исследования костного мозга бластные клетки не обнаружены, МОБ составляла 0,023 %, патологическая бластная популяция имела миелоидный иммунофенотип. По окончании курса терапии мониторинг МОБ показал наличие 0,321 % В-клеточной популяции бластных клеток и 0,083 % – миелоидной.

С учетом стабильного соматического статуса пациенту продолжено лечение по программе AML-BFM-2004 (блок hAM). На 22-е сутки от начала полихимиотерапии отмечалось развитие генерализованного судорожного приступа, в отделении реанимации и интенсивной терапии состояние стабилизировано, проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастным усилением, выявлены признаки задней обратимой энцефалопатии на фоне прогрессии основного заболевания. В ликворе обнаружены опухолевые клетки с миелоидным и лимфоидным иммунофенотипами. Учитывая экспрессию CD19 на поверхности 100 % опухолевых В-клеток, по жизненным показаниям проведена иммунотерапия препаратом блинатумомаб, выполнялись еженедельные ломбальные пункции с интракраниальным введением химиопрепараторов. По окончании терапии по результатам исследования костного мозга и ликвора констатирована клинико-гематологическая МОБ-негативная ремиссия.

С учетом достижения МОБ-негативной ремиссии через 14 дней от окончания иммунотерапии блинатумомабом ребенку выполнена алло-ТГСК от полностью HLA-совместимого родственного донора. Предтрансплантационное кондиционирование включало флурадарбин 120 мг/м², треосульфан 36 г/м², мелфалан 120 мг/м². Трансплантацию периферических гемопоэтических стволовых клеток от HLA-идентичного родственного донора (сестры) пациент перенес удовлетворительно, профилактика реакции «трансплантат против

хозяина» включала ритуксимаб 375 мг/м² в день –1, абатаципент 10 мг/кг в дни –1, +7, +14, +21, +28, руксолитиниб 10 мг/м²/сут со дня –1 от трансплантации. Клеточность трансплантата по CD34⁺ составила 15,17 × 10⁶/кг массы тела реципиента. Восстановление лейкопозза зафиксировано на +10-е сутки, в раннем посттрансплантационном периоде отмечалось развитие треосульфан-ассоциированной токсикоза III степени, орофарингеального мукозита III степени, энтероколита сочетанной инфекционно-иммунной этиологии IV степени с эпизодом желудочно-кишечного кровотечения. На фоне проводимой терапии осложнения купированы. К +60-м суткам от алло-ТГСК иммуносупрессивная терапия полностью отменена.

На +60-е сутки после алло-ТГСК у пациента констатированы МОБ-негативная ремиссия основного заболевания, полный донорский гемопоэтический химеризм. Учитывая наличие неблагоприятных прогностических факторов в отношении рецидива лейкоза (возраст манифестации заболевания, химерный ген КМТ2А/AFF1, рефрактерное течение лейкоза, смена бластной линейной дифференцировки на фоне терапии), с профилактической противоопухолевой целью проводилась индивидуальная терапия NK-клетками от полностью HLA-совместимого донора (сестры) ежемесячно. Инициальная доза составила 1 × 10⁶/кг массы тела реципиента, далее – 5 × 10⁶/кг массы тела реципиента.

На +180-е сутки от алло-ТГСК в связи с развитием у пациента судорожного синдрома выполнена МРТ головного мозга, по результатам которой в правой теменно-затылочно-височной области с распространением в полость правого бокового желудочка выявлены опухолевое образование неправильной формы, неоднородной солидной структуры, размерами 5,6 × 5,2 × 5,2 см, выраженный перифокальный отек вещества мозга (рис. 1). Учитывая объем и расположение образования, проведение биопсии опухоли и ломбальной пункции невозможно в связи с высоким риском тяжелых осложнений.

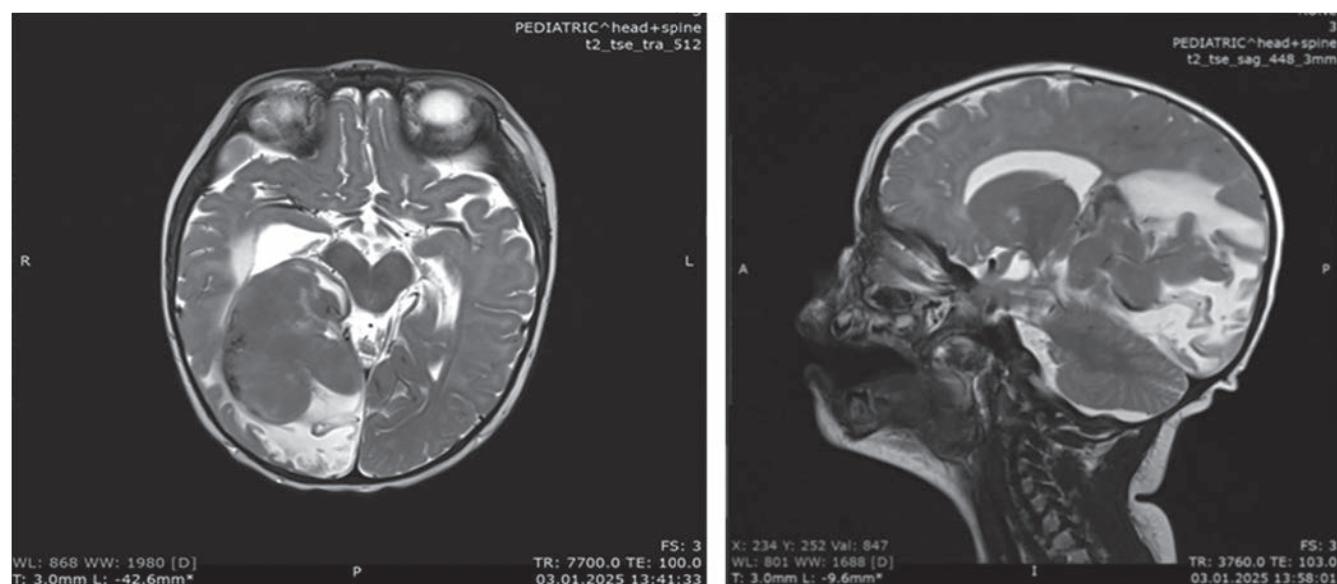


Рис. 1. МРТ головного мозга с контрастным усилением в дебюте ЦНС-рецидива

Fig. 1. MRI of the brain with contrast enhancement at the onset of CNS relapse

нений. Однако, принимая во внимание основной клинический диагноз пациента, а также объем проведенного противоопухолевого лечения, наиболее вероятный злокачественный генез образования из клеток гемопоэтической природы, начата противоопухолевая терапия по схеме: венетоклакс 25 мг/сут в дни 1–3, 50 мг/сут в дни 4–6, 100 мг/сут в дни 7–21, азацитидин 75 мг/м²/сут в дни 1–7, цитарабин 40 мг/м²/сут в дни 1–10. По данным контрольного обследования на фоне терапии отмечена выраженная положительная динамика в виде сокращения размеров опухолевого образования на 86 %, в костном мозге МОБ составляла 0 %, однако в ликворе обнаружена патологическая бластная популяция клеток с В-линейным иммунофенотипом 100 %, экспрессией CD19 – 100 %, CD22 – 100 %. Таким образом, констатирован изолированный ЦНС-рецидив В-ОЛЛ.

Учитывая тяжелый соматический и неврологический статус пациента, проведение в качестве радикального метода лечения повторной алло-ТГСК от альтернативного донора не представлялось возможным в связи с высоким риском развития летальных осложнений. Еженедельно проводилась интрапекальная химиотерапия, выполнено 7 пункций, санация ликвора достигнута после 4-го введения, по данным МРТ головного мозга сохранялась положительная динамика в виде уменьшения размеров объемного образования. Проведен повторный курс азацитидина в комбинации с венетоклаксом, введение донорских NK-клеток в дозе 5×10^6 /кг массы тела реципиента. Через 1 мес от введения NK-клеточного продукта на фоне гранулоцитопении диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония с развитием дыхательной недостаточности I степени, без выраженной динамики на фоне проведенной комбинированной антимикробной терапии. Учитывая отсутствие признаков микробного воспаления по данным бронхоАльвеолярного лаважа, результаты компьютерной томографии органов грудной клетки,

клинико-инструментальная картина расценена как проявление легочной формы реакции «трансплантат против хозяина», назначена иммуносупрессивная терапия (FAM-триада, абатаципт), на фоне которой изменения в легочной ткани разрешились.

При контрольном обследовании через год после алло-ТГСК у пациента сохраняется клинико-гематологическая ремиссия и по результатам иммунофенотипирования костного мозга и ликвора наблюдается МОБ-отрицательный статус. По данным МРТ головного мозга (рис. 2) в области ранее определявшегося объемного образования визуализируются изменения с участками пропитывания гемосидерином/некрозами вправой теменно-затылочно-височной области размерами $2,4 \times 0,9 \times 1,1$ см (лечебный патоморфоз?), при внутреннем контрастировании сохраняется интенсивное неравномерное накопление контрастного препарата в зоне патологических изменений, вероятнее всего, за счет нарушения целостности гематоэнцефалического барьера.

Таким образом, через год после алло-ТГСК у пациента сохраняется клинико-гематологическая МОБ-негативная ремиссия. С противорецидивной целью планируется продолжение противоопухолевого лечения на основе венетоклакса в комбинации с клеточной терапией NK. Схема проводимой пациенту терапии представлена на рис. 3.

Обсуждение и заключение

Младенческий В-ОЛЛ – одна из самых сложных клинических ситуаций в детской гематологии. Особенности организма младенца и агрессивная природа младенческого лейкоза приводят к тому, что при применении стандартных подходов и протоколов терапии излечивается лишь небольшое число пациентов. В связи с этим очевидна необходимость проведения клинических исследований новых методов лечения. Несмотря на то что в основном неудачи терапии младенческих лейкозов связаны с их рецидивами или

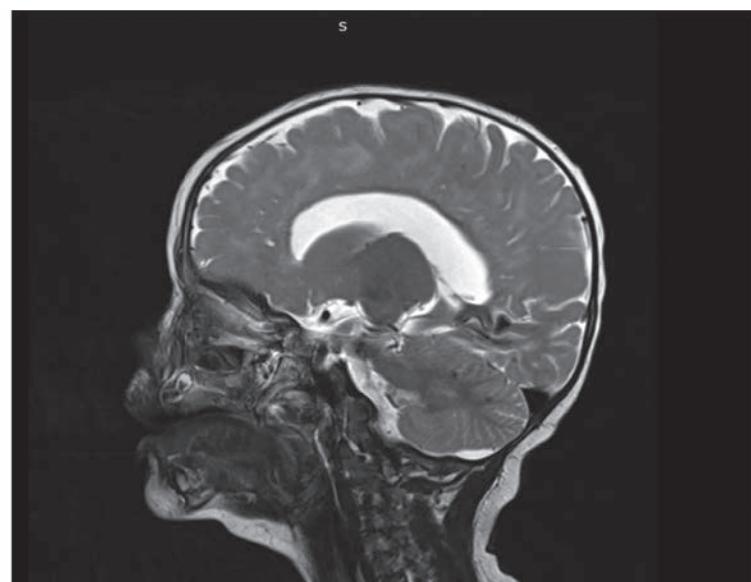
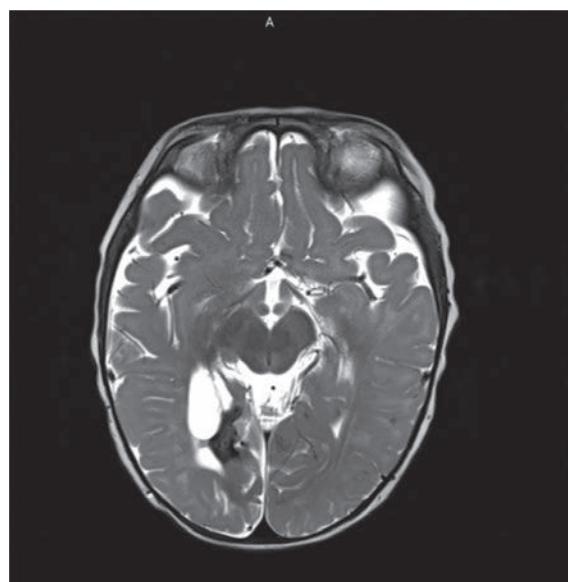


Рис. 2. МРТ головного мозга с контрастным усилением после 2 курсов полихимиотерапии на основе венетоклакса

Fig. 2. Contrast-enhanced MRI of the brain after 2 courses of venetoclax-based chemotherapy

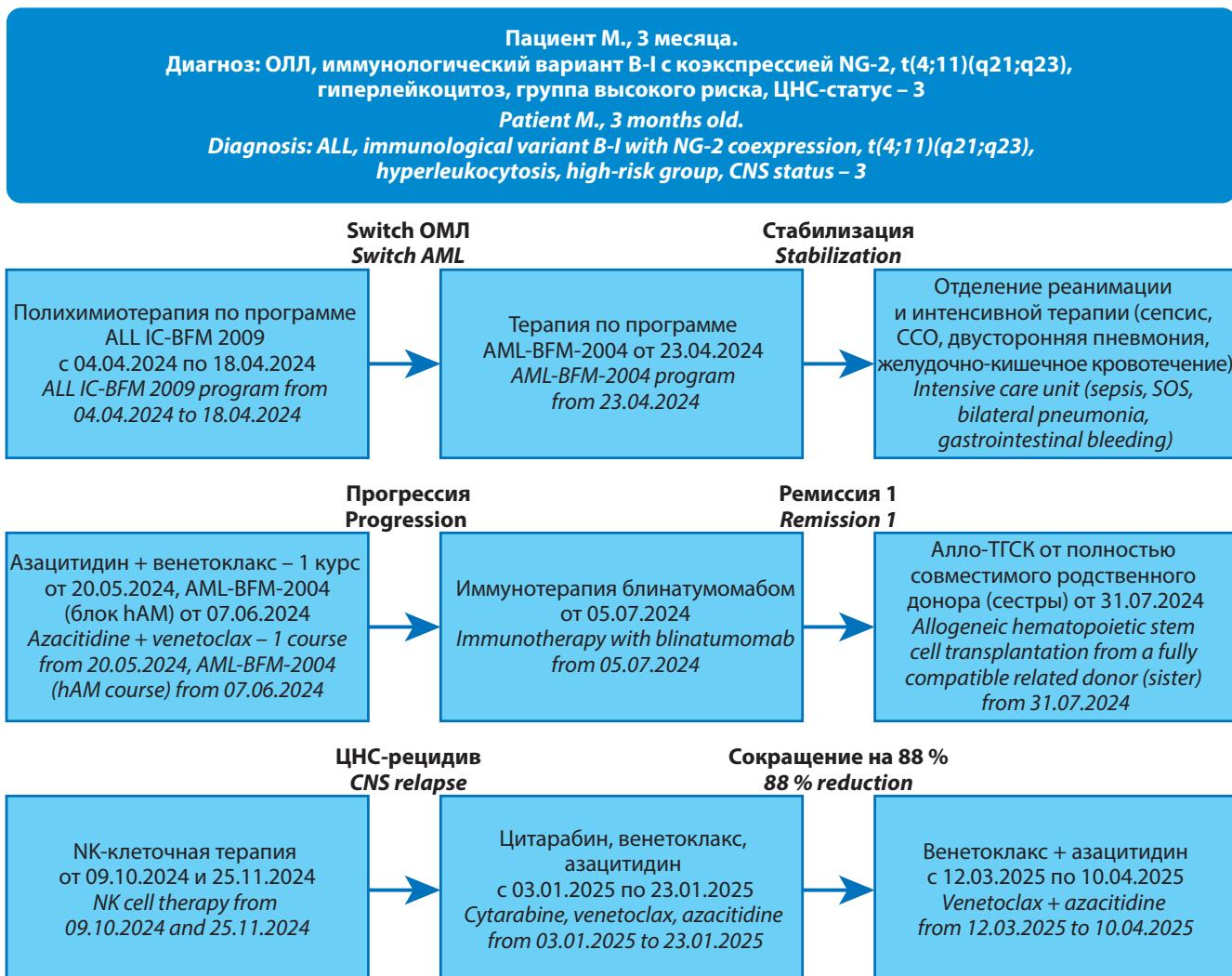


Рис. 3. Схема проведенной терапии

Fig. 3. Treatment plan provided. AML – acute myeloid leukemia

рефрактерным течением, большую проблему также представляют заболеваемость и смертность, обусловленная осложнениями терапии, а также отдаленные последствия, ограничивающие продолжительность жизни пациентов [14]. На представленном в статье клиническом примере продемонстрированы основные проблемы лечения младенческого В-ОЛЛ: инициальное наличие совокупности неблагоприятных прогностических факторов (перестройка гена *MLL*, отсутствие экспрессии CD10 на опухолевых клетках, возраст младше 3 месяцев, гиперлейкоцитоз и поражение ЦНС при манифестации), переключение линии бластных клеток с лимфоидной на миелоидную, уже на этапе индукционной терапии плохой ответ на глюкокортикоиды и развитие тяжелых осложнений, ограничивающих возможности интенсификации терапии, рефрактерное течение, ЦНС-рецидив на поздних сроках после алло-ТГСК. Однако,

несмотря на совокупность этих проблем, индивидуализированный подход и применение новых методов терапии позволили достичь ремиссии у пациента после рецидива. Таким образом, данные исследований, касающиеся уникальной биологии и особенностей клинического течения младенческих лейкозов, позволяют расширить поиск и разработку новых стратегий лечения. Данные стратегии способствуют как снижению частоты рецидивов и успешному достижению ремиссии после рецидива/рефрактерного течения заболевания у таких пациентов, так и уменьшению токсичности, связанной с лечением, а следовательно, улучшению показателей выживаемости. Учитывая редкость младенческих лейкозов, обмен опытом, сотрудничество трансплантационных центров и публикации результатов терапии таких пациентов необходимы для более глубокого понимания природы этого заболевания и улучшения эффективности его лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Knez V., Liu X., Schowinsky J., Pan Z., Wang D., Lorsbach R., Lu C., Luedke C., Haag M., Carstens B., Swisshelm K., Yang L.H., Jug R., Wang E., Liang X. Clinicopathologic and genetic spectrum of infantile B-lymphoblastic leukemia: a multi-institutional study. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(4):1006–13. doi: 10.1080/10428194.2018.1508667.
2. Van der Linden M., Valsecchi M., De Lorenzo P., Möricker A., Janka G., Leblanc T.M., Felice M., Biondi A., Campbell M., Hann I., Rubnitz J.E., Stary J., Szczepanski T., Vora A., Ferster A., Hovi L., Silverman L.B., Pieters R. Outcome of congenital acute lymphoblastic leukemia treated on the Interfant-99 protocol. *Blood*. 2009;114:3764–8. doi: 10.1182/blood-2009-02-204214.
3. Kang H., Wilson C., Harvey R. Gene expression profiles predictive of outcome and age in infant acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2012;119:1872–81. doi: 10.1182/blood-2011-10-382861.
4. Mansoor N., Imran S., Maqsood S., Pasha S., Jabbar N. Infantile B-lymphoblastic leukemia: a case series and review of the literature. *J Int Med Res*. 2023;51(4):3000605231167789. doi: 10.1177/0300605231167789.
5. Neupane P., Dahal P., Acharya B. A case report on acute lymphoblastic leukemia in a 10 days old neonate. *Am J Med Case Rep*. 2015;3:95–7. doi: 10.12691/ajmcr-3-4-2.
6. Pieters R., Schrappe M., De Lorenzo P., Hann I., De Rossi G., Felice M., Hovi L., LeBlanc T., Szczepanski T., Ferster A., Janka G., Rubnitz J., Silverman L., Stary J., Campbell M., Li C.-K., Mann G., Suppiah R., Biondi A., Vora A., Grazia Valsecchi M. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomized trial. *Lancet*. 2007;370:240–50. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61126-X.
7. Jiang J.-G., Roman E., Nandula S.V., Murty V.V.S., Bhagat G., Alobeid B. Congenital *MLL*-positive B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) switched lineage at relapse to acute myelocytic leukemia (AML) with persistent t(4;11) and t(1;6) ranslocations and JH gene rearrangement. *Leuk Lymphoma*. 2005;46:1223–7. doi: 10.1080/10428190500086055.
8. Brown P., Pieters R., Biondi A. How I treat infant leukemia. *Blood*. 2019;133(3):205–14. doi: 10.1182/blood-2018-04-785980.
9. Mann G., Attarbaschi A., Schrappe M., De Lorenzo P., Peters C., Hann I., De Rossi G., Felice M., Lausen B., Leblanc T., Szczepanski T., Ferster A., Janka-Schaub G., Rubnitz J., Silverman L.B., Stary J., Campbell M., Li C.K., Suppiah R., Biondi A., Vora A., Valsecchi M.G., Pieters R.; Interfant-99 Study Group. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 Study. *Blood*. 2010;116(15):2644–50. doi: 10.1182/blood-2010-03-273532.
10. Driessens E.M.C., de Lorenzo P., Campbell M., Felice M., Ferster A., Hann I., Vora A., Hovi L., Escherich G., Li C.K., Mann G., Leblanc T., Locatelli F., Biondi A., Rubnitz J., Schrappe M., Silverman L., Stary J., Suppiah R., Szczepanski T., Valsecchi M., Pieters R. Outcome of relapsed infant acute lymphoblastic leukemia treated on the interfant-99 protocol. *Leukemia*. 2016;30(5):1184–7. doi: 10.1038/leu.2015.246.
11. Gardner R., Wu D., Cherian Min Fang S., Hanafi L.-A., Finney O., Smithers H., Jensen M.C., Riddell S.R., Maloney D.G., Turtle C.J. Acquisition of a CD19-negative myeloid phenotype allows immune escape of *MLL*-rearranged B-ALL from CD19 CAR-T-cell therapy. *Blood*. 2016;127(20):2406–10. doi: 10.1182/blood-2015-08-665547.
12. Matsui M., Yasu T., Makimoto A., Yuza Y. Pharmacokinetic analysis of crushed venetoclax tablets combined with azacitidine for recurrent pediatric acute myeloid leukemia (AML). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2024;95(1):1. doi: 10.1007/s00280-024-04730-z.
13. Rayes A., McMasters R.L., O'Brien M.M. Lineage switch in *MLL*-rearranged infant leukemia following CD19-directed therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(6):1113–5. doi: 10.1002/pbc.25953.
14. Mejstríková E., Hrusák O., Borowitz M.J., Whitlock J.A., Brethon B., Trippett T.M., Zugmaier G., Gore L., von Stackelberg A., Locatelli F. CD19-negative relapse of pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia following blinatumomab treatment. *Blood Cancer J*. 2017;7(12):659. doi: 10.1038/s41408-017-0023-x.

Статья поступила в редакцию: 06.12.2025. Принята в печать: 12.12.2025.

Article was received by the editorial staff: 06.12.2025. Accepted for publication: 12.12.2025.

Актуальность научно-практических мероприятий для регионов Российской Федерации

Ф.Н. Костин, Н.С. Грачев, А.Г. Румянцев

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

Контактные данные: Филипп Николаевич Костин filipp.kostin@dgoi.ru

В статье представлен анализ влияния научно-практических мероприятий на формирование и совершенствование службы детской онкологии, гематологии и иммунологии в регионах Российской Федерации. Рассмотрены различные форматы мероприятий (вебинары, клинические обходы, диагностические коллоквиумы и др.), направленных на трансляцию и внедрение в практику передовых знаний и технологий диагностики и лечения. Оценена эффективность этих мероприятий с точки зрения повышения квалификации региональных специалистов, внедрения новых методов диагностики и лечения, а также улучшения результатов терапии у детей с профильными заболеваниями. Анализ демонстрирует необходимость расширения сотрудничества между федеральным и региональными центрами для обеспечения равномерного доступа к современной медицинской помощи для всех детей в Российской Федерации.

Ключевые слова: научно-практические мероприятия, эффективность взаимодействия с регионами, детская онкология, гематология, иммунология, национальные медицинские исследовательские центры

Для цитирования: Костин Ф.Н., Грачев Н.С., Румянцев А.Г. Актуальность научно-практических мероприятий для регионов Российской Федерации. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(4):97–101.

Информация об авторах

Ф.Н. Костин: заместитель директора – врач-методист Управления по планированию и стратегическому развитию службы детской онкологии и гематологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: filipp.kostin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6438-1293>, SPIN-код: 7489-9689

Н.С. Грачев: д.м.н., профессор, генеральный директор НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nick-grachev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

А.Г. Румянцев: академик РАН, д.м.н., профессор, президент НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alexander.rumyantsev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>, SPIN-код: 2227-6305

Вклад авторов

Ф.Н. Костин: разработка концепции и дизайна статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме
Н.С. Грачев, А.Г. Румянцев: научное редактирование статьи

Scientific and practical events and their relevance for the regions of the Russian Federation

F.N. Kostin, N.S. Grachev, A.G. Rumyantsev

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

This work analysed of the influence of scientific and practical events on the formation of the service of pediatric oncology and hematology in the regions of the Russian Federation. Various formats of events (webinars, clinical rounds and diagnostic colloquia), aimed at transferring advanced knowledge and technologies, are considered. The effectiveness of these measures was assessed in terms of improving the skills of regional specialists, introducing new diagnostic and treatment methods, and improving treatment outcomes in children with specialized diseases. The article demonstrates the need to expand cooperation between the federal and regional centers to ensure equal access to modern medical care for all children in Russian Federation.

Key words: scientific and practical events, the effectiveness of interaction with regions, pediatric oncology, hematology, immunology, national medical research centers

For citation: Kostin F.N., Grachev N.S., Rumyantsev A.G. Scientific and practical events and their relevance for the regions of the Russian Federation. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(4):97–101.

Information about the authors

F.N. Kostin: Deputy Director – Medical Methodologist of the Department for Planning and Strategic Development of the Children's Oncology and Hematology Service of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: filipp.kostin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6438-1293>, SPIN-код: 7489-9689

N.S. Grachev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, General Director of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nick-grachev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

A.G. Rumyantsev: Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, President of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexander.rumyantsev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>, SPIN-код: 2227-6305

Authors' contributions

F.N. Kostin: concept development and article design, writing the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume

N.S. Grachev, A.G. Rumyantsev: 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 conducted without sponsorship.

Введение

Одной из задач, поставленных Министерством здравоохранения Российской Федерации в рамках проекта «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров (НМИЦ) и внедрение инновационных медицинских технологий» [1] перед НМИЦ, является проведение научно-практических мероприятий [2], направленных на распространение передовых медицинских знаний и технологий, повышение квалификации специалистов в регионах и в конечном счете на улучшение качества оказания медицинской помощи населению. НМИЦ, обладая уникальной клинической базой, играют ключевую роль в формировании единого научно-образовательного пространства в сфере здравоохранения.

Настоящая работа посвящена анализу опыта ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в организации и проведении научно-практических мероприятий и оценке его влияния на развитие профильной медицинской помощи в регионах Российской Федерации.

Материалы и методы

В рамках исследования был проведен комплексный анализ деятельности ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России по организации научно-практических мероприятий за период осуществления федерального проекта «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров (НМИЦ) и внедрение инновационных медицинских технологий» в 2019–2024 гг. Использовались следующие методы: анализ нормативной документации, регламентирующей деятельность НМИЦ и определяющей приоритеты развития здравоохранения в Российской Федерации; анализ статистических данных о количестве и типах проведенных мероприятий, числе участников и их географической расположенностии; анкетирование участников мероприятий в целях оценки их удовлетворенности содержанием, организацией и практической значимостью полученных знаний и навыков; мониторинг публикаций в научных журналах и сборниках материалов конференций, отражающих опыт применения научно-практических мероприятий в НМИЦ.

Анкета участников включала три вопроса, на которые надо было дать ответ «Да» или «Нет»:

1. Довольны ли Вы содержанием, организацией и практической значимостью полученных знаний?
2. Актуальна ли информация, предоставленная лектором/лекторами, в проведенном научно-практическом мероприятии?
3. Будете ли Вы применять полученные знания и навыки в своей практической деятельности?

Сбор данных осуществлялся с помощью онлайн-анкетирования на базе Yandex Forms, что позволило автоматически обобщить и оценить предварительные результаты и выгрузить их в Microsoft Excel для дальнейшей статистической обработки.

Результаты

Анализ выявил устойчивую тенденцию к увеличению количества научно-практических мероприятий, проводимых Центром им. Дмитрия Рогачева, и ежегодное перевыполнение плана Минздрава России в течение последних лет. Однако количество типов научно-практических мероприятий снижается вследствие низкой заинтересованности среди слушателей, а также высокой нагрузки врачей.

За время существования федерального проекта «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров (НМИЦ) и внедрение инновационных медицинских технологий» в Центре им. Дмитрия Рогачева было проведено более 400 научно-практических мероприятий (рис. 1).

Самым популярным типом научно-практических мероприятий среди врачей из разных субъектов Российской Федерации были вебинары и клинические обходы (рис. 2).

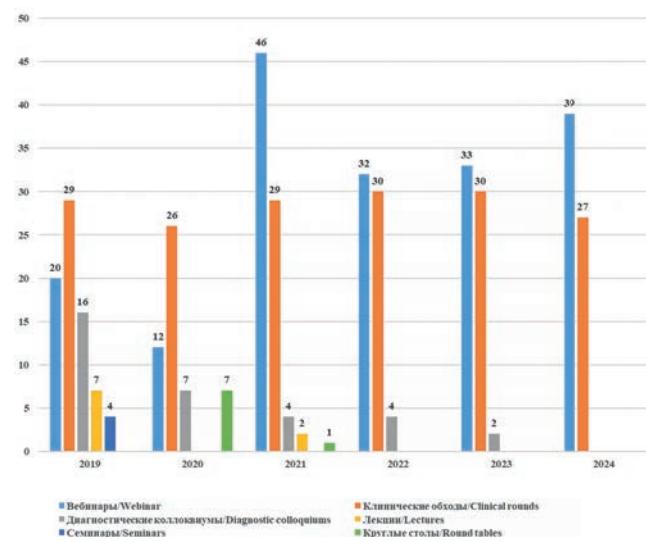


Рис. 1. Проведенные научно-практические мероприятия за период 2019–2024 гг.

Fig. 1. Scientific and practical events conducted for the period 2019–2024

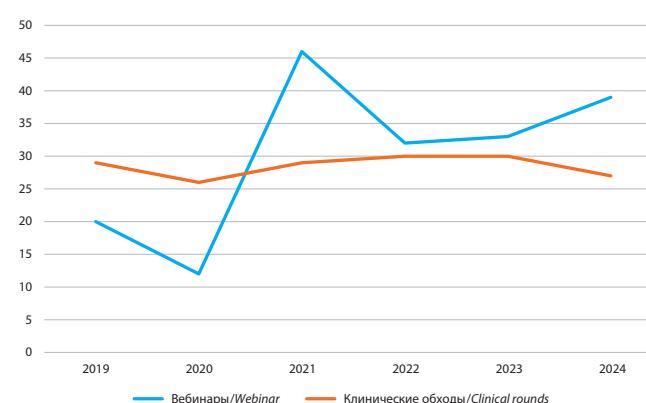


Рис. 2. Количество проведенных самых популярных типов научно-практических мероприятий за период 2019–2024 гг.

Fig. 2. Number of the most popular types of scientific and practical events held for the period 2019–2024

Наблюдается расширение географии участников, что свидетельствует о растущем интересе специалистов из различных регионов России к опыту Центра им. Дмитрия Рогачева.

Лидером по участию в научно-практических мероприятиях из года в год остается г. Москва, а именно ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы. Активное участие в научно-практической деятельности позволяет Морозовской детской городской клинической больнице оставаться на передовой медицинской науки.

На рис. 3 представлены 10 регионов Российской Федерации, которые из года в год активно участвуют в научно-практических мероприятиях.

Распределение по профилям показало превалирующее количество вебинаров и клинических обходов по детской онкологии, включая детскую хирургию. Иммунология и гематология представлены примерно в равных пропорциях (рис. 4).

В целом такая картина отражает текущие потребности и приоритеты системы здравоохранения в отношении детской онкологии. Высокий спрос на обра-

зовательные мероприятия в этой области обусловлен как сложностью и многогранностью заболеваний, требующих постоянного повышения квалификации врачей, так и активным развитием новых методов диагностики и лечения. Клинические обходы, в свою очередь, позволяют на практике обсуждать сложные случаи и обмениваться опытом между специалистами.

Равномерное распределение вебинаров и клинических обходов по иммунологии и гематологии свидетельствует о стабильном интересе к этим направлениям. Обе дисциплины играют ключевую роль в диагностике и лечении широкого спектра заболеваний, и поддержание высокого уровня знаний врачей в этих областях является необходимым условием для оказания качественной медицинской помощи.

В дальнейшем для оптимизации образовательной программы необходимо учитывать региональные особенности и потребности. Например, в регионах с повышенной частотой встречаемости определенных типов онкологических заболеваний целесообразно увеличить количество вебинаров и клинических обходов по соответствующему направлению. Помимо очевидной пользы для профессионального развития врачей, участие в научно-практических мероприятиях стимулирует инновационную активность в учреждении. Постоянный поиск новых решений, стремление к совершенствованию методов лечения и диагностики, внедрение передовых технологий – все это является результатом активной вовлеченности в научный процесс.

Проведенное анкетирование участников мероприятий продемонстрировало высокий уровень удовлетворенности содержанием, организацией и практической значимостью полученных знаний (99 %). Участники отмечают актуальность представленной информации, высокий профессиональный уровень лекторов и модераторов, а также возможность обмена опытом с коллегами (100 %). Значительная часть респондентов указала на намерение применять полученные знания и навыки в своей практической деятельности (94,2 %).

Результаты анализа показали, что Центр им. Дмитрия Рогачева активно использует различные форматы научно-практических мероприятий, адаптированные к потребностям различных целевых аудиторий. Вебинары и клинические обходы, в ходе которых происходит детальный разбор клинических случаев, охватывают широкий спектр вопросов современной детской онкологии, гематологии, иммунологии и обеспечивают доступ к актуальной информации для специалистов, находящихся в отдаленных регионах. Анализ отзывов участников показал высокую оценку качества образовательных программ и практическую значимость полученных знаний. Многие участники отметили, что полученные знания и навыки были успешно внедрены в их клиническую практику.

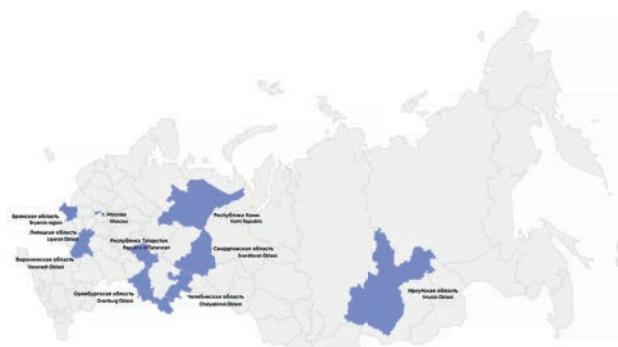
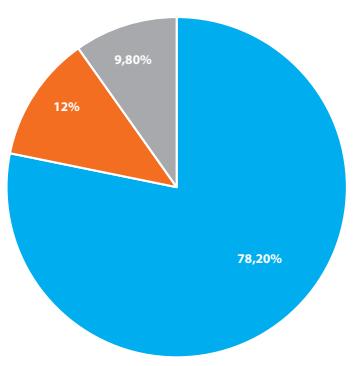


Рис. 3. Регионы Российской Федерации, активно участвующие в научно-практических мероприятиях (наибольшее участие медицинских организаций 3-го уровня)

Fig. 3. Regions of the Russian Federation actively participating in scientific and practical events (the greatest participation of 3rd level medical organizations)



■ Детская онкология/Children oncology ■ Гематология/Hematology ■ Иммунология/Immunology

Рис. 4. Распределение научно-практических мероприятий по профилям
Fig. 4. Distribution of scientific and practical events by profile



Обсуждение

Полученные результаты подтверждают важную роль Центра им. Дмитрия Рогачева в развитии онкологической, гематологической и иммунологической помощи детям в регионах Российской Федерации. Разнообразие форматов научно-практических мероприятий позволяет охватить широкую аудиторию специалистов с различным уровнем подготовки и разными потребностями. Акцент на практическую значимость образовательных программ способствует быстрому внедрению новых методов диагностики и лечения в клиническую практику. Важным фактором успеха является активное сотрудничество с региональными медицинскими учреждениями, что позволяет учитывать их потребности и адаптировать образовательные программы к местным условиям.

В научно-практических мероприятиях Центра им. Дмитрия Рогачева помимо региональных специалистов активно принимают участие как врачи, так и обучающиеся Центра. Специалисты из ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России считают, что проведение научных мероприятий для студентов, ординаторов и аспирантов – это удобный формат для повышения уровня знаний и освоения профессиональных компетенций, а также для будущей клинической практики и раскрытия своего потенциала в сфере науки [3].

Продолжая тему обучения, авторы из Донецкой Народной Республики отмечают, что в отличие от многих онлайн-мероприятий вебинары характеризуются повышенной интерактивностью. Участники вовлечены в образовательный процесс, имеют возможность задавать вопросы лектору и уточнять неясные моменты во время лекций или практических занятий [4].

Внедрение и прогресс передовых цифровых решений оказали значительное влияние на сферу образования и повышение квалификации медицинских работников. Использование виртуальных образовательных платформ и обучающих программ для информационных систем здравоохранения является критически важным фактором для обеспечения оперативного и безопасного лечения пациентов, а также минимизации рисков, связанных с применением информационных технологий [5].

Что касается развития научно-практических мероприятий в НМИЦ, существует публикация авторов из ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, где научно-практические мероприятия представлены как единая структура, включающая взаимосвязанные элементы. Образовательные программы как важный инструмент для обеспечения непрерывного профессионального развития врачей-терапевтов находят все большее применение в различных организациях. Эффективность проводимых мероприятий напрямую влияет на уровень заинтересованности и участия медицинских работников [6].

Современные технологии и оборудование открывают возможности для эффективного удаленного медицинского образования и повышения квалификации в различных областях диагностики, терапии и хирургии.

Благодаря проведению множества дистанционных лекций, семинаров, практических занятий и индивидуальных телемедицинских консультаций произойдет постепенная трансформация системы образования и оказания медицинской помощи населению, что позволит объединить богатый опыт традиционного обучения и современные технологии дистанционного взаимодействия между преподавателями и студентами, консультантами и пациентами [7].

Заключение

Опыт Центра им. Дмитрия Рогачева в организации и проведении научно-практических мероприятий является ценным ресурсом для развития системы непрерывного медицинского образования и повышения качества медицинской помощи детям с онкологическими, гематологическими и иммунологическими заболеваниями во всех регионах Российской Федерации. Дальнейшее совершенствование системы научно-практического сотрудничества между Центром им. Дмитрия Рогачева и региональными медицинскими учреждениями, в том числе за счет использования современных информационных технологий и расширения спектра образовательных программ, будет способствовать дальнейшему улучшению результатов лечения пациентов и снижению заболеваемости и смертности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 апреля 2021 г. № 309 «Об утверждении Положения о формировании сети национальных медицинских исследовательских центров и об организации деятельности национальных медицинских исследовательских центров». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated April 7, 2021 No. 309 "On approval of the Regulation on the formation of a network of national medical research centers and on the organization of the activities of national medical research centers". (In Russ.)].
2. Федеральный проект «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров (НМИЦ) и внедрение инновационных медицинских технологий». [Электронный ресурс]: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/nmcts>. [Federal Project "Development of a network of national medical research centers and the implementation of innovative medical technologies". [Electronic resource]: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/nmcts>. (In Russ.)].
3. Ларина В.Н., Кудина Е.В., Микава К.Р., Гаврилова А.А. Научно-практические конференции как компонент совершенствования знаний и освоения профессиональных компетенций студентами и молодыми учеными в медицинском высшем учебном заведении. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(4S):3845. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3845. EDN: WTNTKG. [Larina V.N., Kudina E.V., Mikava K.R., Gavrilova A.A. Research-to-practice conference as a component of improving knowledge and mastering professional competencies by medical students and young scientists. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(4S):3845. (In Russ.)].
4. Ветров С.Ф., Андреев Р.Н., Крапивин С.С., Колосова О.В., Мороз А.Б., Мищенко В.А., Тарануха С.В. Актуальность применения вебинаров в медицинском вузе в условиях распространения вируса COVID-19. Вестник Приамурского государственного университета им. Шолом-Алейхема. 2022;3(48):9–18. [Vetrov S.F., Andreev R.N., Krapivin S.S., Kolosova O.V., Moroz A.B., Mishchenko V.A., Taranukha S.V. The relevance of the application of webinars at a medical university during the distribution of the COVID-19 virus. Vestnik Priamurskogo gosudarstvennogo universiteta im. Sholom-Alejchema = Sholom-Alejchem Priamursky State University Bulletin. 2022;3(48):9–18. (In Russ.)].
5. Гурцкой Л.Д. Инновации в обучении медицинских специалистов. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко. 2022;(4):44–6. doi: 10.25742/NRIPH.2022.04.008. [Gurtskoy L.D. Innovations in the training of medical specialists. Byulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdrav'ya im. N.A. Semashko = Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health. 2022;(4):44–6. (In Russ.)].
6. Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Астанина С.Ю., Ваховская Т.В., Сапронова Т.В., Самойлов Т.В. Оценка качества научно-практических мероприятий, проводимых с применением телемедицинских технологий, в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(S3):3323. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3323. EDN: RRWXIN. [Drapkina O.M., Shepel R.N., Astanina S.Yu., Vakhovskaya T.V., Sapronova T.V., Samoilov T.V. Assessment of the quality of research and practice events using telemedicine technologies at the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine during the COVID-19 pandemic. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(S3):3323. (In Russ.)].
7. Кошелев И.А. Дистанционное образование в системе современного здравоохранения: реальность и перспективы. Современное медицинское образование. 2010;1(10):48–53. [Koshelev I.A. Distance education in the modern healthcare system: reality and prospects. Sovremennoe medicinskoe obrazovanie = Modern medical education. 2010;1(10):48–53. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 06.07.2025. Принята в печать: 07.12.2025.

Article was received by the editorial staff: 06.07.2025. Accepted for publication: 07.12.2025.

КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЕ ГРУППЫ В ОНКОЛОГИИ И ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

А.А. Иванова¹⁻³, А.А. Малахова¹, Т.В. Горбунова¹, В.В. Омельяновский^{4,5}, К.И. Киргизов¹, С.Р. Варфоломеева^{1,4}

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

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11;

⁴ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁵ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России; Россия, 109028, Москва, Покровский бульвар, 6/20, стр. 2

Контактные данные: Анна Аркадьевна Иванова annaiv33@rambler.ru

В статье рассматриваются вопросы, касающиеся оплаты медицинской помощи по профилю «онкология/онкогематология» в условиях круглосуточного и дневного стационара. Приведены основные изменения, произошедшие за последние годы при формировании профильных клинико-статистических групп, а также сделаны акценты на правильности определения итоговой стоимости случая при оплате по клинико-статистической группе и рентабельности госпитализации профильных пациентов в круглосуточный стационар.

Ключевые слова: клинико-статистическая группа, коэффициент относительной затратоемкости, коэффициент сложности лечения пациентов, солидная онкология, онкогематология

Для цитирования: Иванова А.А., Малахова А.А., Горбунова Т.В., Омельяновский В.В., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Клинико-статистические группы в онкологии и онкогематологии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(4):102–9.

Информация об авторах

А.А. Иванова: д.м.н., врач-методист организационно-методического отдела с канцер-регистром и медицинским архивом НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, руководитель проектов НЦМУ «Национальный центр персонализированной медицины эндокринных заболеваний» НМИЦ эндокринологии, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения им. акад. Ю.П. Лисицына и кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: annaiv33@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1493-8481>, SPIN-код: 9654-5452

А.А. Малахова: к.м.н., врач-детский онколог, 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 №3 (химиотерапии 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

В.В. Омельяновский: д.м.н., профессор, генеральный директор ЦЭККМП; <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>, SPIN-код: 1776-4270

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

Вклад авторов:

А.А. Иванова: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка материала, написание текста рукописи

А.А. Малахова, Т.В. Горбунова: сбор и обработка материала, написание текста рукописи

В.В. Омельяновский: сбор и обработка материала

К.И. Киргизов: разработка концепции и дизайна статьи

С.Р. Варфоломеева: разработка концепции и дизайна статьи, литературное редактирование статьи

Diagnosis-related groups in oncology and oncohematology

А.А. Ivanova¹⁻³, А.А. Malakhova¹, Т.В. Gorbunova¹, В.В. Omelyanovsky^{4,5}, К.И. Kirgizov¹, С.Р. Varfolomeeva^{1,4}

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

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; ³Endocrinology Research Centre, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117292, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ⁵Center for Expertise and Quality Control of Medical Care, Ministry of Health of Russia; Bldg. 2, 6/20 Pokrovsky Boulevard, Moscow, 109028, Russia

The article presents issues related to the payment for medical care in oncology/oncohematology profile in 24-hour and day inpatient hospital hospital settings. The main changes that have occurred in recent years in the formation of profile clinical and statistical groups are presented, and emphasis is placed on the correctness of determining the total cost of a case when paying for it according to the clinical and statistical groups and the cost-effectiveness of hospitalization of profile patients in a 24-hour hospital.

Key words: diagnosis-related groups, relative cost intensity ratio, patient treatment complexity ratio, solid oncology, oncohematology

For citation: Ivanova A.A., Malakhova A.A., Gorbunova T.V., Omelyanovsky V.V., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Diagnosis-related groups in oncology and oncohematology. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(4):102–9.

Information about the authors

A.A. Ivanova: Dr. of Sci. (Med.), Methodist 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, Project Manager at Endocrinology Research Centre, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Public Health care named after Academician Y.P. Lisitsyn and of the Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: annaiv33@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1493-8481>, SPIN code: 9654-5452

A.A. Malakhova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, 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 of the Oncology Department No. 3 (Chemotherapy of 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: wasicsl@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-код: 9740-3687

V.V. Omelyanovsky: Dr. of Sci. (Med.), Professor, General Director of the Center for Expertise and Quality Control of Medical Care, Ministry of Health of Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>, SPIN code: 1776-4270

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.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, Professor at the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-code: 5177-1073

Authors' contributions

A.A. Ivanova: development of the article concept and design, collection and processing of information, writing the manuscript

A.A. Malakhova, T.V. Gorbunova: collection and processing of information, writing the manuscript

V.V. Omelyanovsky: collection and processing of information

K.I. Kirgizov: development of the article concept and design

S.R. Varfolomeeva: development of the article concept and design, literary 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.

В России уже более 10 лет медицинская помощь, оказываемая в условиях круглосуточного (КС) или дневного (ДС) стационара, оплачивается в основном из бюджета фонда обязательного медицинского страхования (ОМС) по так называемым клинико-статистическим группам (КСГ).

Модель КСГ представляет собой систему группировки заболеваний, относящихся к одному профилю медицинской помощи и сходных по используемым методам диагностики и лечения пациентов и средней ресурсоемкости (стоимость, структура затрат и набор используемых ресурсов).

Первая модель (2013 г.) включала 187 КСГ и применялась для оплаты медицинской помощи, оказанной только в условиях КС, однако в настоящее время (2025 г.) общее число КСГ для КС составляет 452, для ДС – 216.

С точки зрения принципов формирования российская модель КСГ является аналогом западной модели оплаты медицинской помощи – diagnosis related groups (DRG), которая активно используется в большинстве стран мира в течение почти 40 лет. Основной задачей при разработке данного подхода к оплате являлась мотивация врачей лечить в условиях КС действительно тяжелых пациентов [1].

Ключевым отличием российской системы КСГ от западной модели DRG является то, что, помимо медицинских услуг, она включает и лекарственную терапию, в том числе дорогостоящие лекарственные препараты (ЛП), что нехарактерно для многих зарубежных стран [1, 2].

Необходимо отметить, что с 2021 г. модель КСГ утверждается в составе ежегодно обновляемой Про-

граммы государственных гарантий (ПГГ). И поскольку ПГГ меняется, то неизбежно происходит обновление и модели КСГ [3]. Прежде всего это связано со следующими факторами:

- необходимостью учета новых клинических рекомендаций и порядков оказания медицинской помощи;
- актуализацией цен на ЛП (клUSTERНЫЙ анализ);
- индексацией заработной платы медицинского персонала;
- рассмотрением предложений от ведущих экспертов об изменении оплаты лечения заболеваний;
- исключением дублирования перечня высокотехнологичной медицинской помощи и КСГ.

В 2025 г. объем финансирования онкологической помощи составил 380 млрд руб., из которых порядка 200 млрд руб. будет потрачено на ЛП. Эти траты постоянно растут, что обусловлено не только появлением на рынке дорогостоящих инновационных препаратов, но и увеличением числа случаев онкологических заболеваний.

Необходимо понимать, что модель КСГ в онкологии включает только те схемы лечения, которые описаны в клинических рекомендациях, и только те препараты, которые включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП (ЖНВЛП), поскольку при включении в него данные препараты проходят серьезную клинико-экономическую оценку, их стоимость жестко контролируется и не может превышать предельно зарегистрированную цену производителя [2, 4].

Однако следует учитывать, что при решении врачебной комиссии о замене ЖНВЛП на ЛП не из Перечня вследствие индивидуальной непереносимости или по жизненным показаниям оплата случая

медицинской помощи производится также за счет средств ОМС [2].

КСГ в онкологии впервые появились в 2018 г., но за последние годы произошли существенные изменения в их формировании [1, 5]: расширен перечень КСГ, новые критерии стали учитывать основной диагноз, возраст, длительность госпитализации и международные непатентованные наименования ЛП, пересмотрен подход к применению поправочных коэффициентов – они начали применяться только для доли расходов на заработную плату и сопутствующие затраты, что снизило зависимость стоимости лечения от коэффициентов, особенно в регионах с высокой дифференцировкой тарифов, исключены дублирующие схемы без сопроводительной терапии, расширен перечень применяемых ЛП, включая комбинации иммунопрепараторов и таргетных агентов, пересмотрены нормативы средней массы и площади поверхности тела пациента, что позволило

точнее учитывать затраты на лекарственную терапию и ряд других изменений (рис. 1).

Для лекарственной терапии ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей разработаны 12 КСГ для ДС и 9 – для КС. Важно отметить, что методика формирования КСГ для онкогематологии более точно стала учитывать длительность лечения и необходимость применения специфических препаратов [1].

В настоящее время по-прежнему отсутствуют отдельные КСГ для оплаты лучевой терапии в сочетании с лекарственной терапией, которые могли бы применяться в детской онкологии, что существенно затрудняет работу детских онкологов и гематологов и, соответственно, сказывается на финансовых потерях медицинской организации. КСГ st19.084–st19.089 разработаны только для профиля «онкология» и имеют более высокий коэффициент затратоемкости по сравнению с «детской» КСГ st08.001 [2, 5].

2021 г.

Увеличение КСГ с 3 до 13 в КС и с 3 до 16 в ДС. Учет основного диагноза, возраста (> 18 лет), длительности госпитализации и МНН ЛП. Поправочные коэффициенты – только для доли расходов на заработную плату и сопутствующие затраты

An increase in DRG from 3 to 13 in 24-hour hospital and from 3 to 16 in day inpatient hospital.

Taking into account the main diagnosis, age (> 18 years), duration of hospitalization and the number of medications. Correction factors are only for the share of salary costs and related costs

2022 г.

Исключены дублирующиеся схемы без сопроводительной терапии. Количество КСГ для лекарственной терапии злокачественных новообразований (ЗНО) (кроме опухолей лимфоидной и кроветворной тканей) – 17. Расширен перечень применяемых препаратов

Duplicate regimens without accompanying therapy are excluded.

The number of DRG for drug therapy of malignant neoplasms (except for tumors of lymphoid and hematopoietic tissues) is 17. The list of medications used has been expanded

2023 г.

Актуализация схем терапии. Оплата сопроводительной терапии с применением коэффициента сложности лечения пациента (КСЛП) (в КС – 0,63, в ДС – 1,2). Количество КСГ для лекарственной терапии ЗНО (кроме опухолей лимфоидной и кроветворной тканей) – 19

Updating therapy regimens. Payment for accompanying therapy using the patient's treatment complexity coefficient (in 24-hour hospital – 0.63, in day inpatient hospital – 1.2). The number of DRG for drug therapy of malignant neoplasms (except for tumors of lymphoid and hematopoietic tissues) is 19

2024 г.

Введение новых схем терапии. Пересмотр нормативов средней массы и площади поверхности тела пациента. Изменена методика расчета тарифов

Introduction of new treatment regimens. Standards for average patient weight and body surface area have been revised. The pricing methodology has been changed

2025 г.

Введены новые схемы лекарственной терапии, включающие комбинации иммунопрепараторов и таргетных агентов. Изменена методика расчетов. Более точный учет длительности лечения и необходимости применения специфических препаратов. Пересмотр нормативов средней массы и площади поверхности тела пациента. Количество КСГ для лекарственной терапии ЗНО (кроме опухолей лимфоидной и кроветворной тканей) – 22

New drug therapy regimens have been introduced, including combinations both immunotherapy and targeted agents. The calculation methodology has been modified. More accurate accounting of treatment duration and the need for specific medications has been implemented.

Standards for average patient weight and body surface area have been revised. The number of DRGs for drug therapy of malignant neoplasms (except for lymphoid and hematopoietic tumors) is 22

Оплата медицинской помощи по КСГ
Payment for medical care by DRG

Базовая ставка – размер средней стоимости законченного случая лечения, который устанавливается не ниже минимальных размеров базовых ставок, установленных программой ОМС, утверждаемой в составе ПГГ

The base rate is the average cost of a completed case of treatment, which is set at no less than the minimum base rates established by the compulsory medical insurance program approved as part of the State Guarantees Program

Коэффициент относительной затратоемкости отражает отношение стоимости конкретной КСГ к среднему объему финансового обеспечения медицинской помощи в расчете на одного пролеченного пациента (базовая ставка), устанавливается ПГГ

The relative cost-intensity coefficient reflects the ratio of the cost of a specific DRG to the average volume of financial support for medical care per treated patient (base rate), established by the State Guarantees Program

Поправочные коэффициенты устанавливаются на территориальном уровне:

- коэффициент специфики;
- коэффициент уровня (подуровня) медицинской организации;
- КСЛП**

Correction indicators are established at the regional level:

- specificity factor;
- medical organization level (sublevel) factor;
- patient treatment complexity coefficient**

Рис. 2. Оплата медицинской помощи по КСГ

Fig. 2. Payment for medical care by DRG

Расчет стоимости законченного случая лечения по КСГ осуществляется на основе следующих экономических параметров [4]: базовая ставка, коэффициент относительной затратоемкости и поправочных коэффициентов (рис. 2).

Базовая ставка (размер средней стоимости законченного случая) в настоящее время увеличена и больше не регулируется как процент норматива финансовых затрат (в субъектах Российской Федерации она была ниже, чем в федеральных медицинских организациях). Сегодня во всех федеральных и региональных клиниках (кроме клиник г. Москвы) она одинакова и составляет 32 120,12 руб. для КС и 17 622,00 руб. для ДС.

Таблица 1. Значения КСЛП

Table 1. Value of the patient's treatment difficulty coefficient

№	Перечень случаев List of cases	Значение КСЛП Value of the patient's treatment difficulty coefficient
1	Лечение детей до 4 лет с предоставлением места сопровождающему <i>Treatment of children under 4 y.o. with provision of a place for an accompanying person</i>	0,20
2	Лечение детей по профилю «гематология, детская онкология» с предоставлением места сопровождающему <i>Treatment of children in the field of “hematology, pediatric oncology” with provision of a place for an accompanying person</i>	0,60
3	Разворачивание индивидуального поста <i>Deploying an individual post</i>	0,20
4	Наличие у пациента тяжелой сопутствующей патологии (сахарный диабет, хронический лимфолейкоз, орфанные заболевания, вирус иммунодефицита человека, рассеянный склероз, детский церебральный паралич, состояние после трансплантации органов и др.) <i>The patient has severe concomitant pathology (diabetes mellitus, chronic lymphocytic leukemia, orphan diseases, human immunodeficiency virus, multiple sclerosis, cerebral palsy, condition after organ transplantation, etc.)</i>	0,60
5	Проведение сочетанных хирургических вмешательств или операций на парных органах (уровни 1–5) <i>Performing combined surgery or surgery on paired organs (levels 1–5)</i>	0,05–3,49
6	Проведение сопроводительной лекарственной терапии при ЗНО <i>Concomitant drug therapy for malignant neoplasms</i>	KC/24-hour hospital – 1,53 DC/day inpatient hospital – 2,67
7	Проведение тестирования на выявление респираторных вирусных заболеваний в период госпитализации <i>Tests for respiratory viral diseases detection during hospitalization</i>	0,05

гий, могут использоваться как минимум два КСЛП со значением 0,6 каждый: «Лечение детей по профилю гематология, детская онкология с предоставлением места сопровождающему» и «Наличие у пациента тяжелой сопутствующей патологии». Если возможно применение нескольких КСЛП, итоговое значение рассчитывается суммированием. В случаях, при которых состояние не требует применения КСЛП, он принимается равным нулю.

К основным параметрам учета стоимости КСГ также относятся:

- 1) стоимость 1 койко-дня и пациенто-дня (для КС и ДС соответственно);
- 2) стоимость питания пациента на 1 день;
- 3) средняя фактическая длительность госпитализации по соответствующей КСГ;
- 4) стоимость отдельных дорогостоящих ЛП (при обновлении КСГ для оплаты противоопухолевой лекарственной терапии, лечения с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и селективных иммунодепрессантов, хронических вирусных гепатитов);
- 5) количество законченных случаев лечения в разрезе методов лечения;
- 6) целевые значения заработной платы на 2024 г.;
- 7) расходы на микроинфузионную помпу при применении схем лекарственной терапии, предполагающих многочасовую инфузию;
- 8) стоимость сопроводительной лекарственной терапии.

Если первые 6 пунктов применимы для любого профиля, то последние 2 выделены исключительно для онкологической медицинской помощи, однако они не нашли своего отражения в педиатрии.

К сожалению, в настоящее время ни в методических рекомендациях, ни в ПГГ не указано, что включено в структуру КСГ. При проверках качества медицинской помощи эксперты требуют проведения консультаций узких специалистов, дополнительных исследований, однако в КСГ расчеты предусмотрены только схемой лекарственной терапии. В связи с вышеизложенным медицинские организации теряют до 40 % с каждого курса полихимиотерапии. Безусловно, оплата лечения и диагностики сопутствующей патологии должна проводиться отдельно. И список ЛП также подлежит постоянной коррекции. Например, в него до сих пор не включен ни один ЛП, предусмотренный для лечения анемии, ряд препаратов не могут применяться одновременно с проведением противоопухолевой терапии, что противоречит текущим правилам оплаты.

Согласно КСГ для оплаты случая требуется жесткое соблюдение клинических рекомендаций. С этого года стандарты больше не участвуют в контроле качества медицинской помощи и не являются обязательным документом. В правилах ОМС они остались только как инструмент для планирования объемов и стоимости ПГГ и территориальных программ. Это,

в свою очередь, также вызывает диссонанс, поскольку в ряде стандартов оказания медицинской помощи есть медицинские услуги, которых нет в клинических рекомендациях.

Возникает справедливый вопрос – можно ли повысить итоговую стоимость случая при оплате по КСГ? Ответ однозначен – да, можно. Прежде всего существует возможность применения КСГ с высоким коэффициентом затратоемкости. Не следует забывать об использовании КСЛП и дополнительных классификационных критериев, поскольку сложные случаи могут быть самыми разными: длительная госпитализация (30 дней и более), лечение коморбидной патологии, перевод из КС в отделение реанимации и интенсивной терапии или из ДС в КС. Так, при назначении пациенту антимикробной терапии (например, amt3) в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (например, при it2) стоимость случая возрастает на несколько сотен тысяч рублей (в зависимости от длительности терапии).

Кроме того, существует такая возможность, как суммирование 2 КСГ и более. Данная опция может быть применима при следующих обстоятельствах:

- возникновение нового заболевания или состояния, входящего в другой класс Международной классификации болезней 10-го пересмотра и не являющегося прогрессированием основного заболевания (например, полихимиотерапия (st08.002) + проведение антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами);

- установка/замена порт-системы (катетера) для последующего проведения полихимиотерапии или хирургического вмешательства (например, st19.038 + st08.001);

- этапное хирургическое лечение при ЗНО, не предусматривающее выписку пациента из стационара;

- проведение медицинской реабилитации пациента после завершения лечения в той же медицинской организации по поводу заболевания, по которому осуществлялось лечение.

Однако, чтобы впоследствии не возникло штрафных санкций, все сведения должны быть четко обоснованы и корректно отражены в истории болезни, в том числе в окончательной формулировке диагноза/диагнозов. Более того, не допускается:

- выставление случая только по КСГ st36.013–st36.015 «Проведение антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами (уровни 1–3)» без основной КСГ;

- выставление случая по двум КСГ из перечня st36.013–st36.015 «Проведение антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами (уровни 1–3)» с пересекающимися сроками лечения;

- выполнение амбулаторных исследований на стационарной койке и их подача в качестве отдельной услуги (приравнивается к двойному финансированию).

Таблица 2. Стоимость терапии в условиях стационара, тыс. руб.

Table 2. Cost of inpatient therapy, thousand rubles

Койки Medical beds	Полихимиотерапия Polychemotherapy			Лучевая терапия Radiation therapy		Сопроводительная терапия Accompanying therapy
	C00–80	C81–85, 96	C91–95	< 8 фракций < 8 fractions	> 8 фракций > 8 fractions	
ДС (ds) Day inpatient hospital (ds)	299 356	389 351	535 829	29 197	59 407	2433–4055
КС (ст) 24-hour hospital (st)	332 267	341 207	569 526	73 954	225 673	15 076–50 255

В табл. 2 представлена стоимость случаев оказания медицинской помощи детям с онкологической патологией в условиях ДС и КС на базе федерального центра.

Как видно из табл. 2, стоимость лучевой терапии прямо пропорциональна количеству применяемых фракций.

Отдельного внимания заслуживает проведение сопроводительной терапии – неотъемлемой составляющей комплексного ведения онкологических пациентов. В 2020 г. на совещании АНО «Национальный центр оценки технологий здравоохранения» под эгидой Совета Федерации и с участием представителей Минздрава России была обсуждена необходимость включения сопроводительной терапии в клинические рекомендации. Но поскольку подходы к ее проведению, в отличие от онкологических схем, систематизированы не по нозологическому принципу, а по принципу общности возможных осложнений, на текущий момент в подавляющем большинстве такие клинические рекомендации не разработаны. Более того, все действующие нормативные акты, регулирующие онкологическую помощь, не содержат положений, конкретизирующих практические вопросы проведения сопроводительной терапии [2, 5].

Если при оказании данного вида медицинской помощи взрослым пациентам с солидными новообразованиями разрешено применять КСЛП (0,63 в КС и 1,2 в ДС), что уже увеличивает тариф примерно на 16 и 18 тыс. руб. соответственно, то в детской практике, как говорилось ранее, такого не предусмотрено. Стоимость сопроводительной терапии детям с онкогематологической патологией всецело зависит от длительности госпитализации, но во всех случаях является финансово низкоэффективной.

Отнесение к КСГ st36.012 и ds36.006 «ЗНО без специального противоопухолевого лечения» производится, если диагноз принадлежит классу С, но при этом пациенту не оказывалось услуг, являющихся классификационным критерием (химиотерапия, лучевая терапия, хирургическая операция). Данная группа может применяться в случае необходимости проведения поддерживающей терапии и симптоматического лечения и требует особого внимания при экспертизе качества оказания медицинской помощи на предмет обоснованности подобных госпитализаций.

В соответствии с программой по указанным КСГ, а также по КСГ st19.090–st19.093 и ds19.063–ds19.066

«ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей без специального противоопухолевого лечения» может осуществляться оплата случаев введения медицинской организацией ЛП, предоставленных пациентом или иной организацией, действующей в интересах пациента, из иных источников финансирования (за исключением ЛП, приобретенных пациентом или его представителем за счет личных средств).

Медицинским организациям нерентабельно:

- проводить диагностические исследования на стационарной койке, кроме иммуногистохимических исследований и позитронно-эмиссионной томографии в условиях ДС;
- госпитализировать на проведение сопроводительной терапии заболеваний С00–80, кроме пациентов с диагнозом «агранулоцитоз» (D70);
- госпитализировать пациентов на прерванный случай, так как при длительности лечения ≤ 2 дней происходит снижение оплаты стоимости случая на 70 %, при длительности лечения 3–5 дней – на 50 %.

Оплата в полном объеме при длительности госпитализации 3 дня и менее происходит в случаях, указанных в табл. 3. Их перечень в текущей версии оплаты медицинской помощи по КСГ не изменился.

Если в рамках одного случая лечения пациенту было оказано несколько хирургических вмешательств, оплата осуществляется по КСГ, которая имеет более высокий коэффициент затратности.

Интересная ситуация складывается с назначением ГИБП в условиях стационара [1, 6]. Изначально эти КСГ характеризовались неоднородностью в стоимости случаев госпитализации из-за большого разброса цен на ЛП и различий в режимах их дозирования. В настоящее время существенно расширился ассортимент ГИБП на российском фармацевтическом рынке, появились новые лекарства и новые показания для проведения дорогостоящей биологической терапии.

Перечень ГИБП, которые входят в утвержденный в 2025 г. список ЖНВЛП, представлен в табл. 4.

Коэффициент затратности при их применении составляет 4,06 в условиях ДС и 3,25 в условиях КС, что также повышает уровень оплаты случая. В настоящее время у детей при расчете доз ГИБП средняя масса и площадь поверхности тела определяются исходя из фактического среднего возраста применения каждой схемы (ранее средний возраст определяли исходя из инструкции по применению ЛП). Необходимо отметить, что поликомпонентная

Таблица 3. Оплата в полном объеме при длительности госпитализации 3 дня и менее

Table 3. Payment in full for hospitalization duration of 3 days or less

КС 24-hour hospital		ДС Day inpatient hospital	
КСГ DRG	Название Name	КСГ DRG	Название Name
st08.001	Лекарственная терапия при солидных ЗНО, дети <i>Drug therapy for solid malignant neoplasms, children</i>	ds08.001	Лекарственная терапия при солидных ЗНО, дети <i>Drug therapy for solid malignant neoplasms, children</i>
st08.002	Лекарственная терапия при остром лейкозе, дети <i>Drug therapy for acute leukemia, children</i>	ds08.002	Лекарственная терапия при остром лейкозе, дети <i>Drug therapy for acute leukemia, children</i>
st08.003	Лекарственная терапия при ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей, дети <i>Drug therapy for malignant neoplasms of lymphoid and hematopoietic tissues, children</i>	ds08.003	Лекарственная терапия при ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей, дети <i>Drug therapy for malignant neoplasms of lymphoid and hematopoietic tissues, children</i>
st19.007	Операции при ЗНО почки и мочевыделительной системы (уровень 2) <i>Surgery for kidney and urinary system malignants (level 2)</i>	ds19.028	Установка/замена порт-системы (катетера) для лекарственной терапии ЗНО <i>Port system (catheter) installation/replacement for malignant neoplasms drug therapy</i>
st19.038	Установка/замена порт-системы (катетера) для лекарственной терапии ЗНО <i>Installation/replacement of a port system (catheter) for drug therapy of malignant neoplasms</i>	ds19.029	Госпитализация в диагностических целях с постановкой/подтверждением диагноза ЗНО с использованием позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией <i>Hospitalization for diagnostic purposes with the establishment/confirmation of the diagnosis of ZNO using positron emission tomography combined with computed tomography</i>
		ds19.033	Госпитализация в диагностических целях с проведением биопсии и последующим выполнением молекулярно-генетического и/или иммуногистохимического исследования <i>Hospitalization for diagnostic purposes with biopsy and subsequent molecular genetic and/or immunohistochemical examination</i>

Таблица 4. ГИБП

Table 4. Genetically engineered biological preparations

Класс препарата Drug class	Действующее вещество Active substance
Ингибиторы интерлейкина-6 <i>Interleukin-6 inhibitors</i>	Тоцилизумаб <i>Tocilizumab</i>
	Сарилумаб <i>Sarilumab</i>
	Олокизумаб <i>Olokizumab</i>
	Левилимаб <i>Levilimab</i>
Ингибиторы фактора некроза опухоли- α <i>Inhibitors of tumor necrosis factor-α</i>	Инфликсимаб <i>Infliximab</i>
	Адалимумаб <i>Adalimumab</i>
	Голимумаб <i>Golimumab</i>
	Цертолизумаба пэгол <i>Certolizumab pegol</i>
	Этанерцепт <i>Etanercept</i>
Анти-CD20-моноклональные антитела <i>Anti-CD20-monoclonal antibodies</i>	Ритуксимаб <i>Rituximab</i>
Блокатор костимуляции Т-лимфоцитов <i>Blocker of T-lymphocyte co-stimulation</i>	Абатацепт <i>Abatacept</i>

лекарственная терапия с включением (инициацией и заменой) ГИБП предполагает возможность повторной госпитализации, требующейся в связи с применением насыщающих доз в соответствии с инструкцией по применению ЛП как в рамках модели КСГ, так и при оказании высокотехнологичной медицинской помощи.

Согласно последним изменениям ПГГ введены новые нормативы на дополнительные виды медицинской помощи:

- оплата школ для пациентов с хроническими, в том числе онкологическими, заболеваниями. Данная услуга будет осуществляться отдельно от подушевого норматива финансирования первичной медико-санитарной помощи;

- организация стационара на дому с возможностью выдачи ЛП на руки, особенно таблетированных форм;

- повышение стоимости реабилитации, в том числе онкологической. Это пока недостаточно развитое, но очень перспективное направление. В отличие от взрослых пациентов критерием для определения индивидуальной маршрутизации реабилитации детей с онкологическими заболеваниями служит оценка степени тяжести заболевания, определяющая сложность и условия проведения медицинской реабилитации. Так, при средней и тяжелой степени тяжести

ребенок получает медицинскую реабилитацию в условиях КС с оплатой по соответствующей КСГ. При средней и легкой степени тяжести ребенок может получать медицинскую реабилитацию в условиях ДС.

В заключение хотелось бы сделать акценты на основных правилах работы с КСГ. Во-первых, КСГ предназначены для оплаты законченных случаев лечения в ДС и КС по усредненному нормативу. Во-вторых, в каждой КСГ примерно 1/2 случаев дороже тарифа, а 1/2 – дешевле (механизм перераспределения расходов), и нет задачи компенсировать фактические затраты в каждом конкретном случае. В-третьих, при длительной госпитализации каждые 30 дней подаются на оплату отдельно без выписки

и переоформления истории болезни. В-четвертых, промежуток между последовательными госпитализациями в течение 30 дней не должен быть менее 1 дня. И, наконец, в-пятых, не может быть последовательно более 3 госпитализаций в месяц по КСГ.

В целях минимизации финансовых потерь и контроля бюджета медицинской организации требуется четко понимать необходимость правильности оформления первичной медицинской документации, а также поквартального проведения анализа и контроля выполненных объемов. Только актуализируя фактические финансовые затраты, можно сформулировать обоснованные предложения в федеральный/территориальный фонд ОМС для определения бюджета на следующий год.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Румянцева Е.И., Железнякова И.А., Плахотник О.С., Никитин Ф.С., Вахрушева Т.С., Авяева Т.С., Зуев А.В., Волкова О.А., Агафонова Ю.А., Федяев Д.В., Авксентьева М.В., Омельяновский В.В. Основные изменения в модели оплаты медицинской помощи по клинико-статистическим группам в Российской Федерации в 2024 году. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2024;46(2):10–21. doi: 10.17116/medtech20244602110. [Rumyantseva E.I., Zheleznyakova I.A., Plakhotnik O.S., Nikitin F.S., Vakhrusheva T.S., Avyaeva T.S., Zuev A.V., Volkova O.A., Agafonova Yu.A., Fedyaev D.V., Avksentieva M.V., Omelyanovsky V.V. Major changes in the payment model for medical care by clinical and statistical groups in the Russian Federation in 2024. Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor = Medical Technologies. Assessment and Choice. 2024;46(2):10–21. (In Russ.)].
2. Плахотник О.С., Трифонова Г.В., Железнякова И.А., Мазуров А.М., Волкова О.В., Авяева Т.С., Зуев А.В., Зуева Ю.С., Агафонова Ю.А., Сидорова Е.А., Лазарева М.Л., Федяев Д.В., Авксентьева М.В., Омельяновский В.В. Основные изменения модели оплаты медицинской помощи по клинико-статистическим группам в Российской Федерации в 2023 году. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2023;45(2):8–22. doi: 10.17116/medtech2023450218. [Plakhotnik O.S., Trifonova G.V., Zheleznyakova I.A., Mazurov A.M., Volkova O.A., Avyaeva T.S., Zuev A.V., Zueva Yu.S., Agafonova Yu.A., Sidorova E.A., Lazareva M.L., Fedyaev D.V., Avxentyeva M.V., Omelyanovskiy V.V. Main changes in payment model for diagnosis-related groups in the Russian Federation in 2023. Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor = Medical Technologies. Assessment and Choice. 2023;45(2):8–22. (In Russ.)].
3. Постановление Правительства Российской Федерации от 27 декабря 2024 г. № 1940 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2025 год и на плановый период 2026 и 2027 годов». [Resolution of the Government of the Russian Federation of December 27, 2024, No. 1940 “On the Program of State Guarantees of Free Medical Assistance to Citizens for 2025 and for the Planning Period of 2026 and 2027”. (In Russ.)].
4. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (утверженные Министерством здравоохранения Российской Федерации и Федеральным фондом обязательного медицинского страхования 28 января 2025 г. № 31-2/115/00-10-26-2-06/965) [Methodological recommendations on the methods of payment for medical care at the expense of compulsory medical insurance (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation and the Federal Compulsory Medical Insurance Fund on January 28, 2025. No. 31-2/115/00-10-26-2-06/965) (In Russ.)].
5. Железнякова И.А. Нормативное правовое регулирование организаций и финансового обеспечения поддерживающей терапии при онкопатологии и направления его оптимизации. Национальное здравоохранение. 2024;5(4):38–50. doi: 10.47093/2713-069X.2024.5.4.38-50. [Zheleznyakova I.A. Regulatory legal regulation of the organization and financial provision of supportive therapy for oncological diseases and directions for its optimization. Nacional'noe zdravookhranenie = National Health Care (Russia). 2024;5(4):38–50. (In Russ.)].
6. Деркач Е.В., Пядушкина Е.А., Авксентьева М.В., Боярская Т.В., Ягненкова Е.Е., Мокрова А.С., Марянян М.М. Применение различных генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов при действующей модели оплаты по клинико-статистическим группам. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020;13(3):225–39. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.058. [Derkach E.V., Pyadushkina E.A., Avxentyeva M.V., Boyarskaya T.V., Yagnenkova E.E., Mokrova A.S., Maryanyan M.M. The use of various genetically engineered biological drugs and selective immunosuppressants within the current provider-payment model of russian diagnosis-related groups Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Farmakoeconomika Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2020;13(3):225–39. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 06.06.2025. Принята в печать: 08.12.2025.

Article was received by the editorial staff: 06.06.2025. Accepted for publication: 08.12.2025.

Резолюция Совета экспертов по итогам заседания сессии «Место и роль комплексного геномного профилирования в детской онкологии: путь к прецизионному лечению и междисциплинарным решениям»

Для цитирования: Резолюция Совета экспертов по итогам заседания сессии «Место и роль комплексного геномного профилирования в детской онкологии: путь к прецизионному лечению и междисциплинарным решениям». Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(4):110–2.

Resolution of the Council of Experts on the results of the session “The place and role of integrated genomic profiling in pediatric oncology: the path to precision treatment and interdisciplinary solutions”

For citation: Resolution of the Council of Experts on the results of the session “The place and role of integrated genomic profiling in pediatric oncology: the path to precision treatment and interdisciplinary solutions”. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(4):110–2.

27 ноября 2025 г. в Москве в рамках VI Объединенного конгресса РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2025» состоялась сессия, посвященная комплексному геномному профилированию (КГП) в детской онкологии с рецидивами и рефрактерными формами GD2-позитивных сарком костей и мягких тканей. Участники мероприятия подчеркнули важность консолидации усилий специалистов ведущих федеральных центров страны для решения сложных задач детской онкологии.

Участники сессии:

Киргизов Кирилл Игоревич, к.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор РОДОГ (Москва);
Сулейманова Амина Магомедовна, 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 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор РОДОГ (Москва);
Сагоян Гарик Барисович, 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 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ответственный секретарь РОДОГ (Москва).

В обсуждении приняли участие ведущие детские онкологи из федеральных и региональных центров Российской Федерации.

Целями сессии были обсуждение международного и российского опыта КГП и поиск решений его интеграции в рутинную клиническую практику в целях повышения точности диагностики, индивидуализации лечения и улучшения показателей выживаемости детей с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации.

Задачи заседания:

- Провести анализ текущего состояния и перспектив внедрения КГП в диагностический алгоритм и систему персонализированного терапевтического выбора в детской онкологии.
- Сформулировать стратегические направления по оптимизации доступности КГП, направленные на повышение показателей выживаемости, а также улучшение качества жизни детей с онкологическими заболеваниями.

3. Определить оптимальные модели интеграции мультидисциплинарных консилиумов, объединяющих детских онкологов, патологов, клинических генетиков, биоинформатиков и других профильных специалистов, для разработки научно обоснованных клинических решений в рамках персонализированного подхода.

Дискуссию открыл к.м.н. К.И. Киргизов, который акцентировал, что КГП представляет собой ключевой элемент персонализированной медицины в детской онкологии, обеспечивающий глубокий анализ геномных изменений, определяющих индивидуальные особенности течения заболеваний. Несмотря на очевидные клинические преимущества, интеграция КГП в существующую систему здравоохранения сопряжена с рядом административных вызовов. Во-первых, необходимо разработать четкие показания к использованию данной уникальной медицинской технологии при солидных злокачественных опухолях и саркомах у детей с быстро прогрессирующими

или рецидивирующем процессом, резистентности/рефрактерности к терапии, редких опухолях. Во-вторых, финансирование КГП является значительным препятствием. Необходимо разработать механизмы возмещения затрат на КГП со стороны страховых компаний и государственных фондов здравоохранения, учитывая экономическую эффективность и клиническую значимость КГП. В-третьих, интеграция КГП в клиническую практику требует междисциплинарного подхода, в частности обсуждения каждого конкретного случая в рамках консилиума Molecular Tumor Board (MTB).

Продолжила сессию А.М. Сулейманова, представившая анализ применения КГП (включая комбинированный вариант – панель, анализирующую геномные изменения ДНК и РНК) в реальной клинической практике. В докладе были систематизированы ключевые цели молекулярно-генетического тестирования в детской онкологии: от фундаментального изучения молекулярного ландшафта редких и рефрактерных опухолей до прямой реализации персонализированного терапевтического подхода. На примере данных международных исследований было продемонстрировано, что использование мультигенных панелей на основе высокопроизводительного секвенирования позволяет выявить потенциально терапевтические мишени почти в 33 % случаев [1]. Отдельно была отмечена значимость КГП в контексте диагностики наследственных синдромов предрасположенности. Так, в исследовании R. Esposito Abate et al. (2025) при анализе 1339 пациентов с помощью панели FoundationOne®CDx наследственные варианты были обнаружены в 14,4 % случаев, причем почти половина находок относились к генам с высокой и умеренной пенетрантностью. Критически важным выводом стало то, что 96 % пациентов с такими находками не были направлены на консультацию к генетику, что указывает на необходимость в образовательных программах для врачей-онкологов в области медицинской генетики и налаживания взаимодействия между онкологическими и генетическими службами. Также был представлен собственный опыт НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова (2020–2025 гг., анализ 196 образцов), подтвердивший диагностическую и терапевтическую ценность КГП. На клинических примерах было продемонстрировано, что КГП позволяет не только обосновать выбор конкретного таргетного препарата, но и выявить герминальные варианты (например, в гене *TP53*), что влечет за собой необходимость генетического консультирования семьи и изменения стратегии диспансерного наблюдения для родственников.

В ходе обсуждения определены два стратегических направления для внедрения КГП:

1) создание национальной платформы, призванной стандартизировать протоколы тестирования, обеспечить контроль качества и гарантировать равную доступность технологии для всех пациентов;

2) консолидация и анализ накопленных данных, что в совокупности заложит основу для новой модели оказания помощи в детской онкологии.

Реализация этих задач создаст условия для перехода КГП из инструмента исследовательского поиска в рутинный стандарт диагностики, обеспечивающий персонализированный подход к лечению и улучшающий долгосрочные результаты у детей с онкологическими заболеваниями.

Г.Б. Сагоян в своем докладе представил международный опыт виртуального консилиума в рамках MTB и его влияния на выживаемость пациентов. B. Huang et al. в 2021 г. продемонстрировали, что пациенты с немелкоклеточным раком легкого, обсуждаемые в рамках виртуального консилиума, имели лучшие показатели общей выживаемости вне зависимости от места проживания [2]. В свою очередь, P. Horak et al. в 2021 г. опубликовали результаты проспективного наблюдательного прецизионного исследования, в котором показали, что назначение терапии на основании молекулярных характеристик позволило улучшить клинические исходы [3]:

1) на 7,6 % увеличилась частота объективных ответов по сравнению с последней системной терапией;

2) на 9 % увеличилась частота контроля над заболеванием по сравнению с последней системной терапией;

3) в 35,7 % случаев ($n = 107$) отношение выживаемости без прогрессирования составило $> 1,3$.

Во время доклада Гариком Барисовичем представлен российский опыт реализации междисциплинарного подхода в ходе работы виртуального консилиума MTB, организованного на онлайн-платформе РОДОГ в рамках Евразийской школы детского онколога и гематолога. За 2 года работы консилиума MTB было проведено 12 онлайн-заседаний с 1375 индивидуальными просмотрами, обсуждено 38 клинических случаев с привлечением 8 ведущих российских и зарубежных экспертов. Следует отметить, что 29 (76,3 %) из 38 случаев представлены пациентами с опухолями центральной нервной системы. Практическими результатами работы консилиума MTB стали изменение диагноза у 2 пациентов, подбор потенциальной таргетной или иммунотерапии для 20 пациентов, и в 5 случаях был заподозрен синдром предрасположенности к опухолевым заболеваниям. Отдельно было отмечено, что за 5 лет в России

выполнено 609 КГП у детей с различными новообразованиями. При этом лишь 6 % из них были вынесены на обсуждение в рамках консилиума МТВ.

Заслушав доклады и обсудив представленные материалы, участники заседания приняли следующие рекомендации и предложения:

1. Необходимость внедрения КГП в клиническую практику детских онкологов в Российской Федерации, а также финансового обеспечения и доступа к инновационному методу:

1.1. Признать высокую значимость и необходимость широкого внедрения КГП в клиническую практику детских онкологических центров для персонализации терапии.

1.2. При обновлении клинических рекомендаций учитывать необходимость включения широкопанельного секвенирования (КГП) в необходимые разделы в соответствии с подходами в международных рекомендациях с последующей интеграцией инновационного метода в программу государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи.

2. Развитие междисциплинарного подхода (МТВ).

Поддерживать активное взаимодействие детских онкологов, патоморфологов, генетиков, рентгенологов для улучшения диагностики, планирования и реализации наиболее эффективных схем индивидуальной терапии каждого ребенка с онкологическим заболеванием посредством проведения междисциплинарного консилиума МТВ по результатам КГП.

Резолюция направлена на консолидацию усилий медицинского сообщества, органов государственной власти и благотворительных организаций для обеспечения доступности КГП, развития междисциплинарного взаимодействия и совершенствования алгоритмов принятия клинических решений на основе геномных данных.

Внедрение КГП в детскую онкологию соответствует мировым тенденциям прецизионной медицины, направленным на персонализацию терапевтических подходов с учетом генетических особенностей опухоли и пациента.

Основанием для принятия данной резолюции является растущий объем научных данных, подтверждающих клиническую значимость КГП для детской онкологии в следующих нозологиях: злокачественные глиомы высокой и низкой степени злокачественности, астроцитомы, эпендимомы, недифференцированные саркомы мягких тканей, саркомы с предполагаемыми драйверными событиями и другие редкие солидные образования, включая опухоли почки, опухоли взрослого типа (гастроинтестинальная стромальная опухоль, аденокарцинома и др.).

КГП позволяет выявлять прогностически значимые генетические варианты, определять чувствительность опухоли к различным лекарственным препаратам и потенциальные мишени для таргетной и иммунотерапии, выявлять синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Forrest S.J., Gupta H., Ward A., Li Y.Y., Doan D., Al-Ibraheemi A., Alexandrescu S., Bandopadhayay P., Shusterman S., Mullen E.A., Collins N.B., Chi S.N., Wright K.D., Kumari P., Mazor T., Ligon K.L., Shivedasani P., Manam M., MacConaill L.E., Ceca E., Benich S.N., London W.B., Schilsky R.L., Bruinooge S.S., Guidry Auvin J.M., Cerami E., Rollins B.J., Meyerson M.L., Lindeman N.I., Johnson B.E., Cherniack A.D., Church A.J., Janeway K.A. Molecular profiling of 888 pediatric tumors informs future precision trials and data-sharing initiatives in pediatric cancer. *Nat Commun.* 2024;15(1):5837. doi: 10.1038/s41467-024-49944-0. Erratum in: *Nat Commun.* 2024;15(1):7218. doi: 10.1038/s41467-024-51184-1. PMID: 38992034; PMCID: PMC11239876.
2. Huang B., Chen Q., Allison D., El Khouli R., Peh K.H., Mobley J., Anderson A., Durbin E.B., Goodin D., Villano J.L., Miller R.W., Arnold S.M., Kolesar J.M. Molecular tumor board review and improved overall survival in non-small-cell lung cancer. *JCO Precis Oncol.* 2021;5:PO.21.00210. doi: 10.1200/PO.21.00210.
3. Horak P., Heining C., Kreutzfeldt S., Hutter B., Mock A., Hüllein J., Fröhlich M., Uhrig S., Jahn A., Rump A., Gieldon L., Möhrmann L., Hanf D., Teleanu V., Heilig C.E., Lipka D.B., Allgäuer M., Ruhnke L., Laßmann A., Endris V., Neumann O., Penzel R., Beck K., Richter D., Winter U., Wolf S., Pfütze K., Geörg C., Meißburger B., Buchhalter I., Augustin M., Aulitzky W.E., Hohenberger P., Kroiss M., Schirmacher P., Schlenk R.F., Keilholz U., Klauschen F., Folprecht G., Bauer S., Siveke J.T., Brandts C.H., Kindler T., Boerries M., Illert A.L., von Bubnoff N., Jost P.J., Spiekermann K., Bitzer M., Schulze-Osthoff K., von Kalle C., Klink B., Brors B., Stenzinger A., Schröck E., Hübschmann D., Weichert W., Glimm H., Fröhling S. Comprehensive genomic and transcriptomic analysis for guiding therapeutic decisions in patients with rare cancers. *Cancer Discov.* 2021;11(11):2780–95. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0126. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34112699.

Статья поступила в редакцию: 19.12.2025. Принята в печать: 23.12.2025.
Article was received by the editorial staff: 19.12.2025. Accepted for publication: 23.12.2025.

Резолюция Совета экспертов «Геометрия воздействия: контуры иммунотерапии сарком костей и мягких тканей у детей»

Для цитирования: Резолюция Совета экспертов «Геометрия воздействия: контуры иммунотерапии сарком костей и мягких тканей у детей». Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(4):113–4.

Resolution of the Council of Experts “The geometry of impact: the contours of immunotherapy for pediatric bone and soft tissue sarcomas”

For citation: Resolution of the Council of Experts “The geometry of impact: the contours of immunotherapy for pediatric bone and soft tissue sarcomas”. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(4):113–4.

26 ноября 2025 г. в Москве состоялся Совет экспертов, посвященный перспективам и основным проблемам иммунотерапии сарком костей, мягких тканей и других GD2-позитивных опухолей у детей.

Председатели Совета экспертов:

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

Киргизов Кирилл Игоревич, к.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор РОДОГ (Москва).

Участники Совета экспертов:

Горбунова Татьяна Викторовна, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, старший научный сотрудник НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва);

Казанцев Илья Викторович, к.м.н., заведующий отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург);

Михайлова Елена Андреевна, к.м.н., врач-детский онколог детского онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург);

Просекина Елизавета Андреевна, биолог патологоанатомического отделения с прозекторией ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург);

Романцова Ольга Михайловна, к.м.н., заведующая детским онкологическим отделением № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва);

Хайруллова Венера Вагизовна, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

На основании детального научного обсуждения эксперты отметили следующее:

1. GD2 является важным таргетным антигеном не только для нейробластомы, но и для широкого спектра других GD2-позитивных новообразований, в том числе меланомы, опухолей центральной нервной системы (ЦНС) и ряда эмбриональных опухолей. Доказано, что данные типы опухолей также экспрессируют GD2, что потенциально создает фундамент для применения иммунотерапии динутуксимабом бета в новых клинических сценариях.

2. Инкорпорация в лечебные программы анти-GD2-направленной терапии у детей с рецидивными и рефрактерными формами солидных GD2-позитивных злокачественных опухолей (саркомы костей и мягких тканей) способна потенциально увеличить показатели выживаемости на 20–30 %.

3. В Российской Федерации накоплен значительный клинический опыт применения анти-GD2-направленной терапии моноклональными антителами (проведено более 600 курсов иммунотерапии), в том числе при саркомах костей и мягких

тканей, не имеющий мировых аналогов. Профиль токсичности препарата является хорошо изученным и контролируемым, алгоритмы управления возможными нежелательными явлениями (нейропатическая боль, гипертермия, реакции гиперчувствительности и др.) хорошо отработаны специалистами на практике.

4. Ключевым лимитирующим фактором к применению иммунотерапии является необходимость подтверждения уровня экспрессии GD2 методами проточной цитометрии или иммуногистохимического исследования. Существующая гетерогенность опухолей и методологическая вариабельность подходов различных лабораторий требуют стандартизации диагностических методов.

5. Обеспечение пациентов препаратом динутуксимаб бета через механизм резерва фонда «Круг добра» признано эффективным и оперативным, что является критически важной инфраструктурной основой для продолжения работы.

Для реализации потенциала противоопухолевой иммунотерапии Совет экспертов постановил внести следующие изменения и корректировки:

1. Клинические критерии включения и дизайн исследований:

- Инициировать многоцентровое баскет-исследование (basket) под рабочим названием “Anti-GD2 Targeted Tumor Therapy: Russian (Eurasian) Basket Trial”. В исследование планируется включать пациентов с рефрактерными или рецидивирующими GD2-позитивными солидными опухолями (за исключением опухолей ЦНС). Это станет первым в мире исследованием такого дизайна с применением анти-GD2-иммунотерапии.

- Расширить критерии включения пациентов для проведения иммунотерапии в текущее исследование – включить в перечень следующие нозологии:

- Первичные GD2-позитивные саркомы костей и мягких тканей (саркома Юинга, недифференцированные саркомы) IV стадии или опухоли, первично стратифицированные в группу высокого риска прогрессирования.

- Рефрактерные/рецидивирующие GD2-позитивные меланомы и ретинобластомы (с учетом специфики группы Е и двусторонних форм).

- Использовать обобщенную формулировку: «GD2-позитивные эмбриональные и ювенильные опухоли (за исключением опухолей ЦНС)» для формализации обеспечения.

2. Методология диагностики и научное сопровождение:

- Создать рабочую группу по валидации и стандартизации методов определения экспрессии GD2. Сравнить и стандартизировать протоколы проточной цитометрии между лабораториями (в том числе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина). Рассмотреть возможность

использования дополнительных методов определения экспрессии GD2 (иммуногистохимическое исследование, РНК-секвенирование, масс-спектрометрия).

- Провести сравнительную оценку интерфейса циркулирующих и диссеминированных опухолевых клеток и клеток первичной опухоли у пациентов с GD2-позитивными новообразованиями. Утвердить данное направление как приоритетное для научной части баскет-исследования.

3. Публикационная и методическая работа:

- Подготовить и опубликовать, предпочтительно на английском языке, серию статей в рецензируемых международных журналах по следующим темам:

- Опыт применения анти-GD2-терапии при саркомах у детей.

- Совокупный российский опыт (> 600 курсов) анти-GD2-иммунотерапии.

- Результаты пилотной фазы и дизайн баскет-исследования.

- Согласовать и издать методическое руководство (практическое пособие) по применению динутуксимаба бета при солидных опухолях у детей, акцентируя внимание на особенностях ведения пациентов с саркомами по сравнению с ведением пациентов с нейробластомой. Руководство должно содержать четкие клинические алгоритмы.

- Подать тезисы с ключевыми результатами протокола на ближайший международный конгресс SIOP.

4. Организационно-административные вопросы:

- Расширить список центров-участников на этапе проведения баскет-исследования, включив ведущие клиники Москвы и Санкт-Петербурга. Подключение региональных центров считать следующим этапом после утверждения методического руководства.

- Подать заявку на объем препарата динутуксимаб бета в федеральном резерве фонда на 2026 год с учетом расширения критериев.

- Запатентовать единую структурированную базу данных для сбора информации по пациентам, включаемым в баскет-исследование.

Заключение

Совет экспертов подтвердил высокую научную и клиническую целесообразность стратегии расширения применения таргетной анти-GD2-иммунотерапии в лечении GD2-позитивных опухолей у детей. Предложенный план действий, центральным элементом которого является запуск уникального баскет-исследования, направлен на превращение накопленного российского опыта в новые стандарты лечения GD2-позитивных солидных опухолей у детей, а также обеспечение доступности уникальных современных методов терапии для пациентов в Российской Федерации.



История становления и развития детской онкологической службы в Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете

(100-летию Университета и 120-летию Клинической больницы СПбГПМУ посвящается)

Д.О. Иванов, А.В. Подкаменев, В.Б. Силков, В.В. Набоков, Е.В. Терехина

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактные данные: Елена Вячеславовна Терехина doctor_elena@mail.ru

В 2025 г. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (СПбГПМУ) отмечает юбилейные даты – 100-летие Университета и 120-летие Клинической больницы СПбГПМУ. Эти славные цифры – повод еще раз вспомнить историю Университета в контексте становления отдельных специализаций в педиатрии и детской хирургии, в частности детской онкологии – одного из самых сложных и приоритетных направлений современной медицины.

Цель исследования: проанализировать основные этапы становления детской онкологической помощи в СПбГПМУ.

В 1925 г. городская больница на Выборгской стороне была трансформирована в абсолютно новое по формату и задачам учреждение как первое в мире специализированное высшее медицинское учебное заведение педиатрического профиля – Ленинградский институт охраны материнства и младенчества. Это создало уникальную почву для развития всех направлений педиатрии, включая детскую онкологию.

Детская онкологическая служба сформировалась в середине XX века благодаря усилиям двух докторов-родоначальников онкопедиатрии в нашей стране – Льва Абрамовича Дурнова (1931–2005) в Москве и Генриха Арсеньевича Федореева (1930–1980) в Ленинграде. Профессор Лев Абрамович Дурнов – организатор первого детского онкологического отделения в СССР в 1962 г. Создание первого специализированного отделения было решающим шагом в развитии онкопедиатрии. В это время формируется школа детских хирургов-онкологов, начались активные научные исследования опухолей у детей.

Детская онкология всегда оставалась одной из сложных и актуальных проблем как детской хирургии, так и педиатрии в целом. Это мультидисциплинарная отрасль, требующая взаимодействия и комплексного подхода докторов различных специализаций. В 1960–1970-е годы в Педиатрическом институте на кафедре детской хирургии под руководством Гирея Алиевича Баирова продолжают формироваться отдельные направления. Так, огромное значение придается детской онкологии, обучению специалистов и воспитанию студентов педиатрического факультета «онкологической настороженности». Детская онкология преподавалась студентам в цикле «детская хирургия» с 1974 г. Открытие кафедры детской онкологии состоялось 1 сентября 2007 г. Это событие стало новой страницей в истории вуза и подготовки медицинских кадров в Санкт-Петербурге. С первых дней работы кафедры главной задачей было создание организационно-методической и научной базы для квалифицированного преподавания клинической и детской онкологии. Формирование в СПбГПМУ кафедры детской онкологии стало важнейшим этапом, что позволило вывести подготовку специалистов на новый специализированный уровень. За последнее время достигнуты значительные успехи в лечении детских онкологических заболеваний. Уровень излечения детей со злокачественными опухолями достиг 70 % благодаря использованию интенсивных программ химиотерапии и совершенствованию сопроводительного лечения. Сотрудники кафедры принимают самое активное участие в оптимизации лечебных программ.

СПбГПМУ по праву считается одним из основополагающих и ведущих центров детской онкологии в России, где традиции, заложенные пионерами, продолжаются и развиваются в современных условиях.

Ключевые слова: история детской онкологической службы, Педиатрический университет, онкология, онкогематология

Для цитирования: Иванов Д.О., Подкаменев А.В., Силков В.Б., Набоков В.В., Терехина Е.В. История становления и развития детской онкологической службы в Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете (100-летию Университета и 120-летию Клинической больницы СПбГПМУ посвящается). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(4):115–24.

Информация об авторах

Д.О. Иванов: д.м.н., профессор, ректор СПбГПМУ, e-mail: doivanov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>, eLibrary
SPIN: 4437-9626, ResearcherID: 187004

А.В. Подкаменев: д.м.н., доцент, заведующий кафедрой хирургических болезней детского возраста им. Г.А. Баирова СПбГПМУ, e-mail: av.podkamenev@gpmu.org; <https://orcid.org/0000-0001-6006-9112>, eLibrary SPIN: 7052-0205, ResearcherID: 410637

В.Б. Силков: д.м.н., детский онколог, детский хирург, заведующий онкогематологическим отделением СПбГПМУ, e-mail: silkucci@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-1764-5947>, SPIN-код: 4828-5183, ResearcherID: 435368

В.В. Набоков: к.м.н., доцент, доцент кафедры хирургических болезней детского возраста им. Г.А. Баирова СПбГПМУ, e-mail: vn59@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-7241-5782>, eLibrary SPIN: 1378-9980; ResearcherID: 391585

Е.В. Терехина: ассистент кафедры хирургических болезней детского возраста им. Г.А. Баирова СПбГПМУ, e-mail: doctor_elena@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1769-7284>, eLibrary SPIN: 9184-3562, ResearcherID: 449942

Вклад авторов

Д.О. Иванов: редактирование текста рукописи

Е.В. Терехина: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы

А.В. Подкаменев, В.Б. Набоков: сбор данных, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи

The history of the formation and development of the pediatric oncology service at St. Petersburg State Pediatric Medical University

(dedicated to the 100th anniversary of the University and the 120th anniversary of the Clinical Hospital of St. Petersburg State Medical University)

D.O. Ivanov, A.V. Podkamenev, V.B. Silkov, V.V. Nabokov, E.V. Terekhina

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia

In 2025, the St. Petersburg State Pediatric Medical University celebrates the anniversary dates – the 100th anniversary of the University and the 120th anniversary of the clinical hospital of the St. Petersburg State Pediatric Medical University. These glorious figures are a reason to once again recall the history of the University in the context of the formation of individual specializations in pediatrics and pediatric surgery, in particular, pediatric oncology – one of the most difficult and priority areas of modern medicine.

Objective: to analyze the main stages of the development of pediatric oncology care at St. Petersburg Pediatric University

In 1925, the city hospital on the Vyborgskaya side was transformed into a completely new institution in terms of format and objectives, as the first specialized higher medical educational institution of the pediatric profile in the world – the Leningrad Institute of Maternal and Infant Care. This created a unique environment for the development of all areas of pediatrics, including pediatric oncology.

The pediatric oncology service was formed in the middle of the twentieth century, thanks to the efforts of two pioneering doctors in our country: Lev Abramovich Durnov (1931–2005) in Moscow and Genrikh Arsenievich Fedoreev (1930–1980) in Leningrad. Professor Lev Abramovich Durnov was the founder of the first pediatric oncology department in the USSR in 1962. The establishment of the first specialized department was a crucial step in the development of pediatric oncology. A school of pediatric oncologists is being formed. Active scientific research in the field of children's tumors has begun.

Pediatric oncology has always been one of the most challenging and relevant issues in both pediatric surgery and pediatrics as a whole. It is a multidisciplinary field that requires collaboration and a comprehensive approach from doctors of various specialties. In the 1960s and 1970s, the Pediatric Institute's Department of Pediatric Surgery, led by Girey Alievich Bairov, continued to develop specific areas of pediatric surgery, including the importance of pediatric oncology, training specialists, and instilling "oncological awareness" in young pediatric students. Pediatric oncology was taught to students in the "Pediatric Surgery" course since 1974. The department was opened on September 1, 2007. This event marked a new chapter in the history of the university and the training of medical professionals in St. Petersburg. From the very beginning, the department's primary goal was to establish an organizational, methodological, and scientific foundation for the qualified teaching of clinical oncology and pediatric oncology. The establishment of the Department of Pediatric Oncology at St. Petersburg State Pediatric Medical University was a significant milestone that elevated the training of specialists to a new, specialized level. In recent years, significant progress has been made in the treatment of pediatric cancer. The cure rate for children with malignant tumors has reached 70 % due to the use of intensive chemotherapy programs and improved supportive treatment. The department's staff actively participates in optimizing treatment programs.

The St. Petersburg State Pediatric Medical University is rightfully considered one of the fundamental and leading centers for pediatric oncology in Russia, where the traditions established by the pioneers continue and develop in modern conditions.

Key words: history of pediatric oncology services, Pediatric university, oncology, oncohematology

For citation: Ivanov D.O., Podkamenev A.V., Silkov V.B., Nabokov V.V., Terekhina E.V. The history of the formation and development of the pediatric oncology service at St. Petersburg State Pediatric Medical University (dedicated to the 100th anniversary of the University and the 120th anniversary of the Clinical Hospital of St. Petersburg State Medical University). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(4):115–24.

Information about the authors

D.O. Ivanov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Rector of St. Petersburg State Medical University, e-mail: doivanov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>, eLibrary SPIN: 4437-9626, ResearcherID: 187004

A.V. Podkamenev: Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Surgical Diseases of Childhood n. a. G.A. Bairov, St. Petersburg State Medical University, e-mail: av.podkamenev@gpmu.org; <https://orcid.org/0000-0001-6006-9112>, eLibrary SPIN: 7052-0205, ResearcherID: 410637

V.B. Silkov: Dr. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Pediatric Surgeon, Head of the Oncohematology Department of St. Petersburg State Medical University, e-mail: silkucci@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-1764-5947>, SPIN code: 4828-5183, ResearcherID: 435368

V.V. Nabokov: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases of Childhood n. a. G.A. Bairov, St. Petersburg State Medical University, e-mail: vn59@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-7241-5782>, eLibrary SPIN: 1378-9980; ResearcherID: 391585

E.V. Terekhina: Assistant at the Department of Surgical Diseases of Childhood n. a. G.A. Bairov, St. Petersburg State Medical University, e-mail: doctor_elena@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1769-7284>, eLibrary SPIN: 9184-3562, ResearcherID: 449942

Authors' contributions

D.O. Ivanov: editing of the manuscript text

E.V. Terekhina: article design development, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references

A.V. Podkamenev, V.V. Nabokov: data collection, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list, references, writing the text of the manuscript

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

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

В 2025 г. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (СПбГПМУ) отмечает юбилейные даты – 100-летие Университета и 120-летие Клинической больницы СПбГПМУ. Эти славные цифры – повод еще раз

вспомнить историю Университета в контексте становления отдельных специализаций в педиатрии и детской хирургии, в частности детской онкологии – одного из самых сложных и приоритетных направлений современной медицины.

Педиатрическая служба в России формируется на рубеже XVII–XVIII веков. Петровские преобразования затронули все стороны общественной жизни. В 1706 г. по согласованию с царем одним из первых новгородский митрополит Иов (1697–1716) создал Воспитательный дом для размещения «подкидных младенцев» при Холмово-Успенском монастыре [1, 2]. Петр I (1672–1725) законодательно закрепил эту инициативу – в 1715 г. он издал указ открыть госпитали «для зазорных младенцев», для сохранения жизни брошенных на произвол судьбы детей. Спустя 10 лет появилось распоряжение императора о направлении незаконнорожденных в ученики к ремесленникам, так создавалась законодательная основа государственной опеки незаконнорожденных детей в России. Позже Михаил Васильевич Ломоносов (1711–1765) призывал чиновников того времени обратить внимание на вопрос «размножения и сохранения российского народа», указывал на необходимость государственной заботы о роженице и родильнице, намечал меры борьбы с детской смертностью. Однако долгое время оказывать медицинскую помощь детям продолжали лекари общего профиля, не имеющие представления об особенностях строения и развития детского организма. В конце XVIII века появляются воспитательные дома в крупных городах, а затем и первые отдельные койки для маленьких пациентов в больницах. В XIX веке Степан Фомич Хотовицкий (1796–1885) – один из основоположников педиатрии – в своих работах впервые выделяет «педиатрию» как отдельную отрасль клинической медицины и определяет ее цели и задачи. С 1836 по 1847 г. он читал в Медико-хирургической академии в Петербурге полный курс педиатрии, излагая подробно анатомо-физиологические особенности детей всех возрастных периодов и их заболевания, включая острые детские инфекции. Первые профильные стационары открываются в Москве и Санкт-Петербурге, но этого абсолютно недостаточно. Огромное количество инфекционных заболеваний, детей, страдающих хирургической патологией как врожденного, так и приобретенного характера, на фоне крайне низкой медицинской грамотности населения формировало необходимость постройки нового современного стационара [1–3].

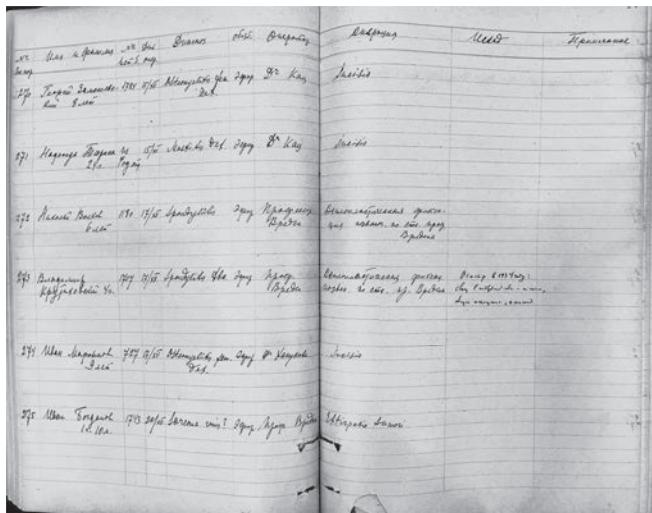
В мае 1896 г. на заседании Городской Думы Санкт-Петербурга принимается решение о строительстве новой современной городской больницы для детей. После долгих обсуждений утверждается проект строительства на Выборгской стороне Санкт-Петербурга, и 22 октября 1901 г. происходит закладка серебряной доски на месте будущей больницы в Память Священного Коронования Их Императорских Величеств. В 1905 г. больница на 400 коек вводится в эксплуатацию – это многопрофильное учреждение, состоящее из корпусов для заразных пациентов и отдельного корпуса для незаразных больных. Строительство городского современного стационара для детей в начале XX века – один из значимых шагов в развитии отечественной педиатрии [1, 2].

С первых дней работы больницы функционировало хирургическое отделение – сначала на 40 коек, затем на 100. О деятельности хирургического отделения с 1905 по 1925 г. осталось немного достоверных сведений. В архиве доктора Николая Эрнестовича Берга (1878–1949) сохранилась запись структуры оперативных вмешательств за период с 1905 по 1925 г., произведенных им самим и помощниками. Известно, что большинство больных были с хроническими заболеваниями: туберкулезом костей, остеомиелитом, ортопедическими деформациями и травматическими повреждениями. Всего за 20 лет выполнено 3110 операций: 50 % – гнойные заболевания, 29,6 % – пороки развития, 7,2 % – травмы, 3,5 % – заболевания органов брюшной полости, 3 % – ортопедические патологии, 2,4 % – прочее. На долю онкологических заболеваний уже приходилось до 4 % операций. Сюда относились удаление лимфангиом, гемангиом, тератом, несколько операций по поводу опухоли почки и сарком мягких тканей. Кроме того, проводились энуклеации по поводу опухолей глаза – 5 вмешательств. К онкологическим заболеваниям относили и сосудистые пороки развития – гемангиомы.



Хирургическое отделение Выборгской городской больницы, 1905 г.
Surgical department of the Vyborgsky Hospital, 1905

В операционном журнале за 1925 г. мы можем проследить нозологическую структуру оперированных пациентов ровно 100 лет назад! Максимальное количество операций приходилось на паховые грыжи – они составляли 19,6 % общего числа вмешательств. Другие патологии распределились по группам следующим образом: остеомиелиты различных локализаций – 11,6 %, гнойные заболевания мягких тканей – 11,5 %, хирургические заболевания ЛОР-органов – 11,2 % и ортопедические патологии – 10,9 %. Несколько пациентов оперировались и по поводу опухолей разной локализации. Так, согласно операционному журналу, Роман Романович Вреден (1867–1934) оперирует пациента с саркомой почки и опухолью бедра.



Запись в операционном журнале 1925 г. Р.Р. Вреден оперировал опухоль почки

An entry in the 1925 operating room log. R.R. Vreden operated on a kidney tumor

Безусловно, еще нет разделения на узкие специальности как в педиатрии, так и в детской хирургии. Детская хирургия только начинает формироваться как отдельная специальность. В хирургическом отделении работают врачи, окончившие Императорскую медико-хирургическую академию: профессор Василий Васильевич Максимов (1849–?), Н.Э. Берг и с 1925 г. – профессор Р.Р. Вреден. Эти выдающиеся врачи-хирурги стояли у истоков формирования детской хирургии, приобретая опыт для последующих поколений, как пионеры этой специальности. Изначально онкологические проблемы у детей рассматривались в рамках общей детской хирургии. Детская онкология выделяется в отдельное направление как синтез нескольких педиатрических и хирургических специализаций намного позже. Тем не менее многие хирургические вмешательства при этой патологии проходят весьма успешно.



Профессор Р.Р. Вреден оперирует с Н.Э. Бергом, 1930 г.

Professor R.R. Vreden operates with N.E. Berg, 1930

В 1925 г. городская больница на Выборгской стороне трансформируется в абсолютно новое по формату и задачам учреждение – как первое в мире специализированное высшее медицинское учебное заведение педиатрического профиля – Ленинградский институт охраны материнства и младенчества. Это создало уникальную почву для развития всех направлений педиатрии, включая детскую онкологию. Профессор Р.Р. Вреден возглавил хирургическое отделение. Благодаря его таланту организатора, профессионализму и эрудиции, отделение быстро занимает ведущее положение среди детских лечебных учреждений такого типа. В 1932 г. на базе Ленинградского института охраны материнства и младенчества была организована Больница-медвуз, сформированы первые кафедры. Так, по инициативе Р.Р. Вредена открывается кафедра детской хирургии. В феврале 1935 г. Больница-медвуз становится на много лет Ленинградским педиатрическим медицинским институтом.

После смерти профессора Р.Р. Вредена в 1934 г. кафедрой руководит Вильгельм Адольфович Шаак (1886–1957). Меняются работа хирургической клиники и кафедры, нозологическая структура – от преобладания ортопедических пациентов в сторону общей хирургической патологии. На кафедре и в отделении ведутся научно-исследовательские работы, хирурги выступают на конференциях и съездах. Проводятся занятия с педиатрами по диагностике заболеваний брюшной полости – «острого живота», и пропагандируется принцип «раннего оперативного вмешательства» при них. Это было нелегко, так как считалось, что дети плохо переносят операции и многие врачи стараются лечить консервативно.

В годы Великой Отечественной войны большинство хирургов были мобилизованы на фронт или на работу в эвакогоспиталах как в Педиатрическом институте в Ленинграде, так и в других медицинских учреждениях страны. Ленинградский педиатрический медицинский институт не на один день не останавливал как лечебную, так и учебную деятельность. С 1946 г. кафедру возглавлял генерал-майор медицинской службы профессор Александр Владиславович Шацкий (1890–1957).

После Великой Отечественной войны восстанавливается и расширяется работа хирургического отделения, возвращаются с фронта мобилизованные врачи. А.В. Шацкий пригласил на кафедру детской хирургии молодого хирурга Гирея Алиевича Баирова (1922–1999), который возглавил ее в 1959 г. – так началась эпоха Г.А. Баирова. 26 сентября 1955 г. он впервые в Советском Союзе успешно прооперировал новорожденного с атрезией пищевода, и, безусловно, приоритетным направлением становится хирургия новорожденных – хирургия пороков развития. Вместе с тем развиваются отдельные направления детской хирургии: травматология и ортопедия, челюстно-лицевая и ангиохирургия, детская урология и детская онкология. Осваиваются новые методы диагностики:

ангиография при сосудистых опухолях, пневмомедиа-стинография при образованиях средостения и легких.

В отчете о работе хирургического отделения Ленинградского педиатрического медицинского института доцента Г.В. Чистович за 1967 г. приводятся цифры по нозологическим группам пациентов, про-шедших через отделение за годы работы в процентных соотношениях (таблица).

Как видно из таблицы, в эти периоды онкологи-ческие пациенты составляли уже от 5 до 10 % всей хирургической патологии. Отмечается рост количе-ства онкологических пациентов за последний период, хотя на тот момент уже открывается специализиро-ванное отделение в Онкологическом институте.

Детская онкологическая служба формируется в середине XX века благодаря усилиям двух докторов-родоначальников онкопедиатрии в нашей стране – Льва Абрамовича Дурнова (1931–2005) в Москве



Генрих Арсеньевич Федореев (из архива проф. Ю.А. Пунанова)
Genrikh Arsenievich Fedoreev (from the archive of prof. Yu.A. Punanov)

Нозологическая структура пациентов хирургического отделения в 1925–1968 гг.

Nosological structure of patients in the surgical department for 1925–1967

Диагноз <i>Diagnosis</i>	Годы <i>Years</i>			
	1925–1934	1935–1947	1948–1957	1958–1967
Пороки развития <i>Malformations of development</i>	28	18	17	21,1
Гнойные заболевания <i>Purulent diseases</i>	17	26,7	18	9,8
Травмы <i>Injuries</i>	15	33,3	22,5	24,6
Опухоли <i>Tumors</i>	3,5	4,4	8,7	9,8
«Острый живот» “Sharp belly”	3	8,4	12	13
Ортопедические патологии <i>Orthopedic pathologies</i>	22	5	Прочие <i>Others</i>	Прочие <i>Others</i>
Прочие <i>Others</i>	11,5	4,2	21,8	21,6

и Генриха Арсеньевича Федореева (1930–1980) в Ленинграде. Профессор Л.А. Дурнов организовал в 1962 г. первое детское онкологическое отделение в СССР. Это было решающим шагом в развитии онкопедиатрии. Формируется Школа детских хирургов-онкологов. Начались активные научные исследо-вания в области опухолей детей [4–6].



Сотрудники отделения опухолей детского возраста, 1967 г. (справа налево: А.П. Малинин, А.А. Ионов, Д.И. Абшилава, В.И. Мовчан, Л.Д. Михалева, Г.А. Федореев, С.Г. Шарлот, В.В. Столлярова, Г.А. Блинова, Г.В. Комов, Б.А. Колыгин (из архива проф. Ю.А. Пунанова)

Employees of the Department of Childhood Tumors, 1967 (from right to left: A.P. Malinin, A.A. Ionov, D.I. Abshilava, V.I. Movchan, L.D. Mikhaleva, G.A. Fedoreev, S.G. Sharlot, V.V. Stolyarova, G.A. Blinova, G.V. Komov, B.A. Kolygin (from the archive of prof. Yu.A. Punanov)

В Ленинграде благодаря Г.А. Федорееву в 1966 г. открылось первое детское онкологическое отделение на базе Научно-исследовательского института онкологии. Г.А. Федореев окончил Ленинградский педиатрический медицинский институт в 1954 г., а 1957 г. он уже разрабатывал методику лечения гемангиом лучевой терапией. В 1965 г. впервые был организован амбулаторный консультативный кабинет для педиатрических пациентов с сосудистыми ново-образованиями при детской поликлинике. 29.09.1966 приказом по Научно-исследовательскому институту онкологии создается детское отделение на 40 коек.

Формируется коллектив онкологов-педиатров: Борис Александрович Колыгин, Анатолий Павлович Малинин, Владислав Иванович Мовчан, Светлана Александровна Сафонова, Юрий Александрович Пунанов и многие другие. Под руководством Г.А. Федореева велась активная научная и лечебная работа, его ученики — ведущие специалисты в детской онкологии, которые возглавляют профильные отделения и кафедры [7].



Анатолий Павлович Малинин осматривает пациента (из архива проф. Ю.А. Пунанова)

Anatoly Pavlovich Malinin examines a patient (from the archive of prof. Yu.A. Punanov)



Здание хирургического отделения Ленинградского педиатрического медицинского института, 1960-е годы

The building of the Leningrad Pediatric Medical Institute Surgery Department in the 1960s

Детская онкология — всегда одна из самых сложных и актуальных специальностей как детской хирургии, так и педиатрии в целом, это мультидисциплинарная отрасль, требующая комплексного подхода и взаимодействия докторов различных специальностей. В 1960—1970-е годы на кафедре детской хирургии под руководством Г.А. Баирова продолжают формироваться отдельные направления, в том числе огромное значение придается детской онкологии, обучению специалистов и воспитанию у студентов-педиатров «онкологической настороженности». Детская онкология преподавалась студентам в цикле «Детская хирургия» на старших курсах с 1974 г. Заня-

тия вели замечательные специалисты: хирурги-онкологи Александр Александрович Ионов, Владислав Иванович Мовчан (диссертация на тему «О соотносительной роли наследственных факторов и факторов среди в этиологии гемангиом наружных покровов детей», 1971 г.), Юрий Александрович Пунанов (докторская диссертация на тему «Сравнительная оценка неходжкинских лимфом и болезни Ходжкина у детей: клинические особенности, прогнозирование течения, лечебная тактика», 2004 г.) [6, 7].

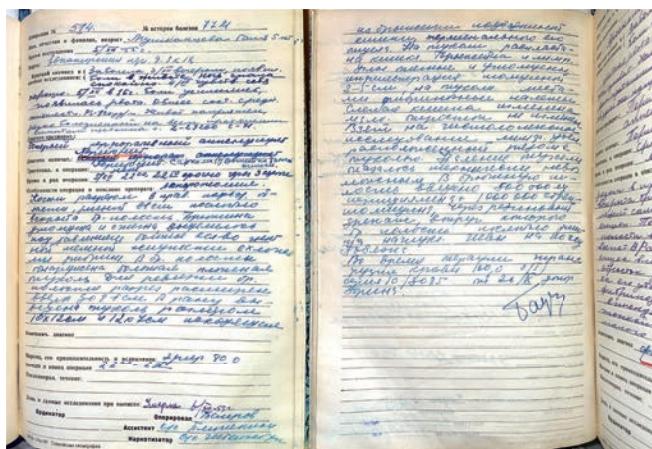


Коллектив кафедры детской хирургии, 1966 г.

Department of Pediatric Surgery, 1966

На кафедре ведутся научно-исследовательские работы и успешно защищаются кандидатские и докторские диссертации. Так, в 1964 г. М.И. Неволин-Лопатин защитил диссертацию на тему «Склерозирующее лечение гемангиом кожных покровов у детей раствором хинин-уретана». Гемангиомы — сосудистые пороки развития, относились к онкологическим заболеваниям, при которых обязательным и единственным методом лечения было хирургическое вмешательство, приводящее иногда к тяжелым косметическим и функциональным последствиям. В 1965 г. А.П. Лебедева защитила кандидатскую диссертацию на тему «Диагностика и лечение доброкачественных опухолей и кист средостения у детей», в 1971 г. В.М. Малинина — «Невробластомы у детей (клиника, диагностика, лечение)», и в том же году В.П. Красовская подготовила докторскую диссертацию на тему «Клинико-цитологическая диагностика опухолей в детском возрасте», в 1973 г. Э.А. Слободина — кандидатскую диссертацию на тему «Лечение остеобласто-клластом у детей», в 1974 г. А.П. Малинин защитил диссертацию на тему «Лечение подкожных лимфангииом у детей». Сотрудники хирургической клиники и кафедры детской хирургии Ленинградского педиатрического медицинского института в сотрудничестве с другими онкологическими отделениями активно публиковали свои работы и выступали на конференциях и съездах: «О поражениях желудочно-кишечного тракта при лимфогранулематозе у детей» — Р.В. Ващетко (в юбилейном сборнике Ленинградского педиатрического медицинского институ-

та «Вопросы хирургической патологии», 1967 г., Ленинград), «Опухоли у новорожденных», «Отдаленные (10-летние) результаты лечения забрюшинных нейробластом у детей» (в книге «Совершенствование диагностики и методов лечения и организация онкологической помощи детскому населению» – тезисы 1-й Всесоюзной конференции, Ростов-на-Дону, 1981 г., с. 198–200), «Опухоли мочевого пузыря у детей» – Ю.И. Головко, С.В. Богданов, А.Д. Петропавловская («Вестник хирургии», 1984 г., № 6, с. 81–83).



Операционный журнал, 1955 г. Г.А. Баиров оперировал опухоль почки
Operation log, 1955. G.A. Bairov operated on a kidney tumor

В 1980–1990-е годы продолжаются научно-исследовательские работы в детской онкологии учениками Г.А. Баирова. Активно разрабатывается онкологическое направление с точки зрения сосудистой хирургии под руководством Дмитрия Дмитриевича Купатадзе. Опубликованы работы: «Возможности микрохирургической реконструкции нижних конечностей после удаления злокачественных опухолей» – С.А. Маликов, В.В. Набоков, А.П. Иванов, Г.И. Воронов, И.Ф. Лазовский, 1992 г.; «Сравнительная оценка прецизионного и обычных способов удаления доброкачественных опухолей лица у детей» – Г.А. Котов, В.И. Знаменский, Б.Л. Севрюков, Л.Я. Канина; «Хирургическое лечение гормонпродуцирующей опухоли правой доли печени у ребенка 2 лет 8 месяцев» – В.В. Тойдзе, В.И. Мовчан, В.В. Набоков, А.П. Иванов, Б.Л. Севрюков, Е.Б. Башнина; «Микрохирургическое лечение детей со злокачественными опухолями костей» – С.А. Маликов, В.И. Мовчан, Р.Н. Полозов, В.В. Набоков.

До образования кафедры детской хирургии в 2007 г. курс онкологии входил в состав программ различных кафедр. Создание кафедры детской онкологии СПбГПМУ было обусловлено возрастающей актуальностью и социальной значимостью проблемы онкологических заболеваний в нашем обществе. Существовавшие проблемы поздней диагностики злокачественных опухолей у детей и взрослых, а следовательно, малоутешительные результаты лечения диктовали необходимость повышения «онкологической настороженности» у врачей всех специальностей

посредством более глубокого и системного изучения онкологии.

В 2007 г. была создана кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии, которую возглавила член Международного общества детских онкологов, член правления Российской общества детской онкологии и гематологии д.м.н., профессор Маргарита Борисовна Белогурова (докторская диссертация на тему «Эпидемиология и сравнительная оценка эффективности лечения опухолей центральной нервной системы у детей», 2009 г.). Маргарита Борисовна окончила Ленинградский педиатрический медицинский институт в 1981 г. Открытие кафедры стало новой страницей в истории вуза и подготовки медицинских кадров в Санкт-Петербурге, это позволило вывести подготовку специалистов на новый, специализированный уровень. С первых дней работы кафедры главной задачей было создание организационно-методической и научной базы для квалифицированного преподавания клинической и детской онкологии. 1 декабря 2008 г. произошло слияние кафедры онкологии и кафедры рентгенодиагностики и лучевой терапии. Так появилась кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии. Многие сотрудники прошли специальную подготовку и стажировались в ведущих онкологических клиниках Европы и США. Кафедра ведет активную научную работу, принимает участие во всероссийских и международных научных конгрессах и конференциях. Сотрудниками кафедры было издано руководство «Детская онкология» под редакцией М.Б. Белогуровой, куда вошли новейшие представления о возникновении, диагностике и лечении онкологических заболеваний у детей.

За последние годы достигнуты значительные успехи в лечении детских онкологических заболеваний. Уровень излечения детей со злокачественными опухолями достиг 70 % благодаря использованию интенсивных программ химиотерапии и совершенствованию сопроводительного лечения. Сотрудники кафедры принимают самое активное участие в оптимизации лечебных программ.



Александр Фёдорович Тур на обходе
Alexander Fyodorovich Tur on a ward round

9 декабря 2021 г. было открыто онкогематологическое отделение Клиники СПбГПМУ, в том же здании расположились новые помещения кафедры. Исторически детская гематологическая служба в Санкт-Петербурге непосредственно связана с Педиатрическим университетом. В 1967 г. по инициативе академика Александра Фёдоровича Тура (1894–1974) на базе Детской городской больницы № 2 на Васильевском острове в Ленинграде был создан Детский гематологический центр, который одновременно являлся детской клиникой Научно-исследовательского института гематологии и переливания крови [1, 2]. Научным руководителем Центра много лет был профессор Николай Алексеевич Алексеев (1967–1994). В 1976 г. Центр был переведен во вновь открывшуюся многопрофильную Детскую городскую больницу № 1. До 1990 г. это была единственная клиника детской гематологии в Санкт-Петербурге под руководством Элеоноры Михайловны Петровой [4–6]. Детский гематологический центр являлся клинической базой 3 педиатрических кафедр СПбГПМУ. Профессора и сотрудники кафедры факультетской педиатрии, кафедры госпитальной педиатрии, кафедры пропедевтики детских болезней занимались вопросами гематологии. Альберт Вазгенович Папаян (1936–2002) изучал свертывающую систему и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания у детей, Вера Ивановна Калиничева (1927–2013) – гипопластические анемии, Игорь Михайлович Воронцов (1935–2007) – детские лейкозы.

Сегодня онкогематологическое отделение СПбГПМУ – первый в Северо-Западном регионе центр, в котором оказывают помощь пациентам с ретинобластомой – злокачественной опухолью сетчатки глаза. Эту патологию обычно диагностируют у детей до 2 лет. Чтобы спасти жизнь и сохранить зре-



Альберт Вазгенович Папаян

Albert Vazgenovich Papayyan

ние, требуется системный подход онкологов для проведения химиотерапевтического лечения и хирургов.

В профильном отделении созданы все необходимые условия для длительного нахождения детей с родителями. Заведует отделением член Российской общества детских онкологов и гематологов к.м.н., детский онколог Вячеслав Борисович Силков (диссертация на тему «Хирургический этап в комбинированном лечении остеогенной саркомы у детей», 2002 г.). В отделении действуют 22 койки, 19 из которых круглосуточного типа и 3 – дневного стационара. Доктора отделения являются специалистами в области гематологии и детской онкологии, обучались и стажировались в ведущих профильных учреждениях и стационарах.



Вера Ивановна Калиничева
Vera Ivanovna Kalinicheva



Игорь Михайлович Воронцов
Igor Mikhaylovich Vorontsov



Элеонора Михайловна Петрова
Eleanor Mikhaylovna Petrova



Коллектив онкологического отделения СПбГПМУ

The staff of the oncological department of St. Petersburg State Medical University

Основные направления деятельности отделения:

- проведение химиотерапии при солидных опухолях различной локализации (образования центральной нервной системы, саркомы мягких тканей, нейробластома, опухоль Вильмса, злокачественные опухоли костей, другие редкие формы злокачественных новообразований у детей) и при гемобластозах (острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, лимфомы, синдромы костномозговой недостаточности);
- обследование и лечение пациентов с гематологическими заболеваниями (анемии, иммунная тромбоцитопеническая пурпурра).

Лечение проводится в соответствии с международными программами, доказавшими свою эффективность.

Отделение работает в тесном сотрудничестве с ведущими профильными специалистами и учреждениями Российской Федерации. Работу отделения курирует кафедра онкологии и лучевой диагностики СПбГПМУ под руководством главного внештатного специалиста Санкт-Петербурга по детской онкологии д.м.н., профессора Светланы Александры Кулевой. Светлана Александровна с отличием окончила СПбГПМУ в 1997 г., затем досрочно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Роль прогностических факторов и адекватности лечения злокачественных опухолей средостения у детей и подростков» и в 2010 г. – докторскую диссертацию на тему «Риск-адаптированная терапия лимфомы Ходжкина у детей и подростков». Профессор С.А. Кулева – член Российской общества детских онкологов и гематологов, Российского общества детских онкологов.

В последнее время достигнуты уверенные успехи в лечении детских онкологических заболеваний. Уровень излечения достигает 70 % благодаря использованию интенсивных программ химиотерапии и совершенствованию сопроводительного лечения. Сотрудники отделения и кафедры принимают активное участие в совершенствовании и оптимизации лечебных программ онкологического профиля.

Основные научные, диагностические и лечебные направления работы кафедры и отделения: программное лечение злокачественных опухолей у детей, оптимизация лечения опухолей центральной нервной системы, малоинвазивные методы мониторинга вторичных поражений легких при злокачественных опухолях у детей, сопроводительная терапия при проведении интенсивной полихимиотерапии у детей, совершенствование методов лучевой диагностики при аномалиях развития желудочно-кишечного тракта у детей, разработка методик ультразвуковой диагностики при врожденных и приобретенных заболеваниях опорно-двигательного аппарата у детей и взрослых, комплексные лучевые исследования: компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография.

Преподавание в СПбГПМУ ведется для студентов на русском и английском языках в виде практических занятий и лекций, практических занятий для врачей-интернов, клинических ординаторов и аспирантов. Также активно работает кружок Студенческого научного общества. На кафедре готовятся научные работы на соискание ученых степеней кандидата и доктора медицинских наук. Проводятся сертификационные циклы по повышению квалификации по специальностям «онкология» и «детская онкология».

С 2023 г. сотрудниками онкогематологического отделения и научно-исследовательской лаборатории экспериментальной хирургии Университета под руководством заведующей кафедрой д.м.н., профессором С.А. Кулевой ведется научно-исследовательская работа «Анализ экспрессии GD2 на циркулирующих и диссеминированных опухолевых клетках как диагностического и прогностического опухолевого маркера при нейробластомах, ретинобластомах и сарcomaх костей и мягких тканей у детей».

СПбГПМУ по праву считается одним из основополагающих и ведущих центров детской онкологии в России, где традиции, заложенные пионерами данной области, продолжаются и развиваются в современных условиях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Архивные материалы Музея истории Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. [Archival materials of the Museum of the History of St. Petersburg State Medical University. (In Russ.)].
2. Иванов Д.О., Микиртичан Г.Л., Александрович Ю.С., Ляхов И.Д., Насыров Р.А. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет: страницы истории. СПб.: СПбГПМУ, 2020. 608 с. [Ivanov D.O., Mikirtichan G.L., Alexandrovich Yu.S., Lyakhov I.D., Nasyrov R.A. Saint Petersburg State Pediatric Medical University: pages of history. St. Petersburg: St. Petersburg State Medical University, 2020. 608 p. (In Russ.)].
3. Азизбаева Р.Е. Призрение сирот и незаконнорожденных в России XVIII века. Автореф. ... дис. канд. ист. наук: 07.00.02. Ин-т рос. истории РАН. М., 2004. 31 с. [Azizbayeva R.E. The care of orphans and illegitimate children in Russia of the XVIII century. The abstract. ... diss. of the Cand. of Hist. Sc.: 07.00.02. Institute of Russian History of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 2004. 31 p. (In Russ.)].
4. Белогурова М.Б., Бойченко Э.Г., Кулева С.А. Детская онкология в Санкт-Петербурге: достижения и перспективы развития. Педиатр 2015;6(4):5–12. doi: 10.17816/PED645-12 [Belogurova M.B., Boychenko E.G., Kuleva S.A. Pediatric oncology in St. Petersburg: achievements and development prospects. Pediatr = Pediatrician. 2015;6(4):5–12. (In Russ.)].
5. Рыков М.Ю., Поляков В.Г. История детской онкологии в СССР–России: к 40-летию НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и 20-летию специальности «детская онкология». Российский онкологический журнал. 2017;22(2). doi: 10.18821/1028-9984-2017-22-2-107-112. [Rykov M.Yu., Polyakov V.G. The history of pediatric oncology in the USSR–Russia: on the 40th anniversary of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the N.N. Blokhin Russian Oncology Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation and the 20th anniversary of the specialty “pediatric oncology”. Rossijskij onkologicheskij zhurnal = Russian Journal of Oncology. 2017;22(2). (In Russ.)].
6. Бойченко Э.Г., Белогурова М.Б., Семенова Е.В., Соколова Н.Е., Кулева С.А., Диникина Ю.В., Пшеничная К.И., Андреева Т.А., Никитин Д.О., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Детской гематологической службе Санкт-Петербурга 50 лет: этапы большого пути. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2018;5(2):72–8. doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-2-72-78. [Boychenko E.G., Belogurova M.B., Semenova E.V., Sokolova N.E., Kuleva S.A., Dinikina Yu.V., Pshenichnaya K.I., Andreeva T.A., Nikitin D.O., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. The Children’s Hematology Service of St. Petersburg is 50 years old: stages a long way. Rossijskij zhurnal detskoj hematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2018;5(2):72–8. (In Russ.)].
7. Пунанов Ю.А., Малинин А.П., Сафонова С.А. Детская онкологическая служба в Ленинграде–Санкт-Петербурге. Исторический очерк. СПб., 2014. 52 с. [Punakov Yu.A., Malinin A.P., Safonova S.A. Pediatric Oncological Service in Leningrad–St. Petersburg. Historical essay. St. Petersburg, 2014. p. 52. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 10.11.2025. Принята в печать: 04.12.2025.

Article was received by the editorial staff: 10.11.2025. Accepted for publication: 04.12.2025.

Научно-образовательный семинар «Дальние регионы»

16 и 17 октября 2025 г. состоялся научно-образовательный семинар в области гематологии, онкологии и иммунологии у детей и молодых взрослых по программе «Дальние регионы» для специалистов, работающих в Калининградской области. Мероприятие прошло в гибридном формате на базе ГБУЗ «Детская областная больница Калининградской области». В рамках семинара ведущие специалисты НИИ ДОиГ

им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НИИ ДОиГ им. Р.М. Горбачевой и других учреждений выступили с научными докладами. Состоялось обсуждение возможностей развития службы детской онкологии и гематологии в субъектах Российской Федерации и создания окружных центров.

II Российский конгресс «Актуальные вопросы онкологии и хирургии в педиатрии»

2–4 октября 2025 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России прошел II Российский конгресс «Актуальные вопросы онкологии и хирургии

в педиатрии». Конгресс собрал ведущих специалистов в области детской онкологии и хирургии.

«Легенда специальности»

Премию «Легенда специальности» за выдающийся вклад в развитие детской онкологии/онкохирургии Светлане Рафаэлевне Варфоломеевой, д.м.н., профессору, директору НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, вручили во время торжественной церемонии открытия II Российского конгресса «Актуальные вопросы онкологии и хирургии в педиатрии».



Научно-практическая конференция «Десять лет детской онкологии/гематологии в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России: достижения и перспективы»

3 и 4 октября 2025 г. состоялась научно-практическая конференция «Десять лет детской онкологии/гематологии в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Минздрава России: достижения и перспективы». Конференция собрала ведущих специалистов России в области детской онкологии и гематологии.

VI Объединенный конгресс РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2025»

27–29 ноября 2025 г. состоялся VI Объединенный конгресс РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2025», который позволил всем нам поддержать друг друга и укрепить дружеские и научные связи. Конгресс проводился в гибридном формате и собрал более 1700 делегатов практически из всех субъектов Российской Федерации и стран Евразии. В мероприятии в качестве лекторов принимали участие представители Всемирной организации здравоохранения (Европейский офис, Копенгаген, Дания). Очно в Конгрессе участвовали профессора Т. Кутлук (Турция) и А. Кхан (Саудовская Аравия).



Победители премии «За верность профессии – 2025»

Уважаемые коллеги! В этом году в очередной раз была вручена премия «За верность профессии». Президиум РОДОГ единогласно принял решение вручить Премию следующим врачам – детским онкологам и гематологам:

- Наталье Станиславовне Осмульской (Омск);
- Ларисе Валентиновне Вахониной (Екатеринбург);
- Олесе Владимировне Паиной (Санкт-Петербург) (посмертно).





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, учёные 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 статьёй, но не являются её 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 большой (его родители или опекуны) дал на это письменное согласие, о чём 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 подрисуночными подписями на русском и английском (по возможности) языках. На рисунках 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 подрисуночной подписи. Текст рисунка должен быть переведен на английский язык;

• необходимо предоставить согласие родителей/пациента на использование информации, в том числе фотографий ребенка/пациента в научных исследованиях и публикациях;

• все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице. Следует перевести текстовые данные таблицы на английский язык;

• ссылки на таблицы и рисунки приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках (рис. 1, табл. 1 и т. д.).

5. Единицы измерений даются в СИ. Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении.

Названия генов выделяются курсивом, названия белков пишутся обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, в который включаются только рецензируемые источники (статьи из научных журналов и монографии), упоминающиеся в тексте. Нежелательно включать в список литературы авторефераты, диссертации, учебники, учебные пособия, ГОСТы, материалы, опубликованные в различных сборниках конференций, съездов и т. д., информацию с сайтов, статистические отчеты, статьи из газет, блогов и различных сайтов. Оформляют список следующим образом:

• список ссылок приводится в порядке цитирования. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются;

• для каждого источника необходимо указать фамилии и инициалы всех авторов;

• при ссылке на статьи из журналов указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, номера страниц. Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef) или PMID (код статьи в PubMed). Проверить наличие DOI статьи можно на сайтах <https://search.crossref.org> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке;

• при ссылке на монографии указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания;

• при ссылке на данные, полученные из Интернета, указывают электронный адрес цитируемого источника, например: Детская онкология: 75 % детей выздоравливают. [Электронный ресурс]: <https://www.rakpobedim.ru/forum/blog/38/entry-19> (дата обращения 20.08.2018). [Pediatric oncology: 75 % of children recover. [Electronic resource]: <https://www.rakpobedim.ru/forum/blog/38/entry-19> (appeal date 20.08.2018). (In Russ.)];

• по правилам, учитывающим требования Web of Science и Scopus, библиографические списки входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны быть переведены на английский язык. Англоязычная часть библиографического описания ссылки размещается непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках. Например: [Korman D.B. Fundamentals of antitumor chemotherapy. M.: Prakticheskaya meditsina, 2006. 512 p. (In Russ.)] или [Osipova A.A., Semenova E.V., Morozova E.V. et al. Efficacy allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with different conditioning regimens in pediatric myelodysplastic syndrome. Rossiyskiy zhurnal detskoj hematologii 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 присыпать свои материалы на электронный адрес info@nogdo.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 инфузационная 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



5+ ЛЕТ ОПЫТА РАБОТЫ В РОССИИ И СТРАНАХ СНГ

ОТКРЫВАЯ ДОСТУП
К ИННОВАЦИОННЫМ
ПРЕПАРАТАМ

Обладая высокой экспертизой в вопросах этики, нормативной документации, работая в сотрудничестве с медицинским сообществом, мы обеспечиваем доступ к передовым инновационным медицинским технологиям и препаратам по всему миру.

НАШИ ПАРТНЕРЫ



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ СООБЩЕСТВА

В партнерстве с национальными и международными профессиональными медицинскими сообществами мы стремимся сделать передовые инновационные методы лечения общедоступными для врачей.



МЕДИЦИНСКИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ И АПТЕКИ

Мы работаем с сотрудниками здравоохранения по всему миру, чтобы эффективные разработки становились доступными в каждой стране и в каждом регионе.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ КОМПАНИИ

Мы работаем с инноваторами в областях онкологии, гематологии, неврологии, эндокринологии, иммунологии, кардиологии и многих других.



ПАЦИЕНТСКИЕ ОРГАНИЗАЦИИ

Совместно с пациентскими организациями мы стремимся к тому, чтобы каждый пациент получал необходимое ему, современное лечение.