

Раздел 1.

Тезисы устных докладов участников Конгресса

Критический инцидент – случайность или закономерность?

С.Н. Аверьянов^{1,2}, В.В. Щукин^{1,3}, Е.А. Спиридонова^{1,4}, У. Лоайса¹, В.В. Селиванов¹, Д.В. Литвинов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «Детская стоматологическая поликлиника №30 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.Н. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁴ФГБОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Актуальность. В области анестезиологии в качестве основных индикаторов безопасности оказываемой помощи следует принимать количество критических инцидентов (КИ). Однако в России не существует национального реестра КИ, что затрудняет проведение систематического всестороннего анализа данной проблемы, путей ее решения и, соответственно, повышения безопасности проводимого лечения.

Материалы и методы. Проводился моноцентровой ретроспективный анализ КИ, произошедших в условиях операционной у пациентов в возрасте от 1 месяца до 18 лет (Me 6 лет 4 месяца) при обеспечении анестезиологических пособий в течение 2 календарных лет (2018–2019 гг.) в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В основу исследования легло определение факторов риска развития КИ и оценка прогностической ценности выявленных предикторов с помощью одно- и многофакторного логистического регрессионного анализа и метода оценки сопоставления склонностей (propensity score matching).

Результаты. Согласно критериям соответствия анализу подверглись 3129 анестезий у 2147 пациентов. При этом было зарегистрировано 455 КИ у 333 пациентов. Гендерное соотношение м:ж в группе с КИ составило 1,1:1.

На этапе анализа взаимосвязей были исключены из модели такие переменные, как «возраст

пациента», «пол пациента», «время начала операции», «плановость операции».

Наибольшей статистически и клинически значимой прогностической ценностью относительно области хирургии обладали такие предикторы, как торакоабдоминальная ($p < 0,001$) и нейрохирургическая ($p = 0,003$) области. Относительно тяжести операции наибольшей статистической и клинической значимостью обладала V категория сложности ($p < 0,001$), однако клинически значимое повышение вероятности развития КИ начиналось уже со II категории сложности ($p < 0,059$). Продолжительность анестезии также являлась статистически и клинически значимым предиктором развития критического инцидента, повышая вероятность развития КИ на 0,2% при увеличении продолжительности на 1 мин ($p < 0,001$). Относительно опыта анестезиолога: при проведении сравнения с опытом анестезиолога менее 5 лет наиболее клинически и статистически значимым предиктором, повышающим вероятность развития КИ в 2,5 раза, оказался опыт анестезиолога от 5 до 10 лет.

Выводы. Несмотря на наличие ограничений пилотного исследования, проведенная работа позволяет выйти на новый, более высокий уровень обеспечения безопасности проводимого анестезиологического пособия, повышая тем самым общую эффективность работы врача-анестезиолога-реаниматолога.

Проблемы оказания онкологической и онкогематологической помощи подросткам и молодым взрослым

О.В. Алейникова¹, О.А. Мишкова¹, М.В. Тихонова², Л.П. Киселев¹, Е.Л. Кафанов¹, И.А.Багиров³, Т.В. Савич¹, А.И. Карачунский²

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Республика Беларусь, Минский район, д. Боровляны

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

³НИИ «Азербайджанский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии им. Б.А. Эйвазова», Азербайджанская Республика, Баку

Актуальная статистика по заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) у подростков и молодых взрослых чаще всего представляется как часть от других возрастных групп (дети или взрослые), в связи с чем крайне важная гетерогенность этой категории пациентов оказывается замаскированной. Недостаток однозначных и достоверных данных по частоте случаев заболеваемости ЗНО, общей и бессобытийной выживаемости, а также смертности не позволяет в полном объеме оказывать специализированную помощь данной категории пациентов на высочайшем уровне.

Многочисленные исследования, выполненные на базе клиник Европы и США, свидетельствуют о том, что лечение онкологических и гематологических заболеваний у подростков и молодых взрослых требует особого подхода, сочетающего наиболее эффективные методики как детской, так и взрослой онкогематологии, а также учета всех физиологических, психологических и социальных характеристик данной группы пациентов.

В Республике Беларусь с 2010 г. специфическое и сопроводительное лечение пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в возрасте 18–29 лет стало осуществляться на базе Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии по «детским» протоколам лечения. За десятилетний период удалось достичь повышения общей выживаемости с 33,3 до 70%. Данные результаты позволили заявить об эффективности «детских» протоколов лечения у подростков и молодых взрослых и стимули-

ровать перевод пациентов с другими детскими онкологическими заболеваниями под наблюдение Центра.

Так, в настоящее время кроме пациентов с ОЛЛ в Центре получают лечение пациенты с диагнозами острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), лимфома Ходжкина (ЛХ), неходжкинские лимфомы (НХЛ), остеосаркома, саркома Юинга, герминогенные опухоли в возрасте до 21 года. Также в Центре лечатся пациенты с герминогенными опухолями в случае рецидива или соответствия критериям группы высокого риска в возрасте до 30 лет.

Литературные данные свидетельствуют в пользу того, что онкологические заболевания имеют специфическое распределение по нозологическим группам среди подростков и молодых взрослых. Так, если у детей преобладают лейкозы, лимфомы и опухоли центральной нервной системы (ЦНС), то у подростков и молодых взрослых наиболее высока частота заболеваемости ЛХ, а также герминогенными опухолями, у пациентов старше 25 лет наиболее распространены карциномы. Анализ сведений из базы данных Белорусского канцер-регистра наглядно подтверждает эти данные. Так, из всей когорты ($n = 521$) 207 пациентам был выставлен диагноз ЛХ и 216 пациентам – герминогенная опухоль. При этом часть из них (113 и 39 человек соответственно) получали лечение на базе Центра по протоколам, разработанным для лечения детей, а другая часть (94 и 177 пациентов соответственно) находилась на лечении во взрослых онкодиспансерах и получали лечение по «взрослым» протоколам.

В Российской Федерации ситуация с подобными пациентами обстоит гораздо сложнее, поскольку все пациенты со ЗНО старше 18 лет поступают на лечение во взрослые учреждения вне зависимости от диагноза. Таким образом, значительная группа пациентов остается без адекватного лечения, что сказывается не только на показателях выживаемости и смертности, но и на качестве жизни таких пациентов в целом.

В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева функционирует единственное в стране отделение онкологии и гематологии, специализирующееся на подростках и молодых взрослых. С 2012 по 2021 г. в нем прошли лечение 903 уникальных пациента в возрасте от 11 лет до 21 года. Из них 186 пациентов с саркомами костей (остеосаркома и саркома Юинга), 128 – с ОЛЛ, 72 – с ОМЛ, 81 – с ЛХ, 64 – с опухолями ЦНС, 51 – с апластической анемией (сверхтяжелая форма), 19 – с назофарингеальной карциномой. В связи с тем, что в рамках российского законодательства в настоящее время госпитализация пациентов старше

18 лет в детское либо подростковое отделение не допускается, невозможно оценить либо сравнить выживаемость больных одной данной возрастной группы в детском и взрослом стационаре.

Уникальность онкологических диагнозов в данной возрастной группе в совокупности с другими факторами (сохранение фертильности и половых клеток, острая потребность в реабилитации и возвращение к активному образу жизни и труду, социальная и психологическая адаптация после перенесенного заболевания, протезирование и т. д.) свидетельствуют о необходимости создания отдельной онкогематологической службы для подростков и молодых взрослых. Крайне важно, чтобы пациенты данной демографической группы имели доступ к адекватному современному лечению, могли участвовать в клинических испытаниях и других научных исследованиях, а также учитывались как отдельная категория в эпидемиологических исследованиях.

От теории к практике. Опыт применения эмицизумаба у пациентов с гемофилией А детского возраста

Т.А. Андреева, И.А. Лавриченко

Городской центр по лечению гемофилии СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №37», Санкт-Петербург

Санкт-Петербургский центр по лечению гемофилии (ГЦЛГ), организованный более 40 лет тому назад, отличаются многопрофильностью и преемственностью оказываемой медицинской помощи. На 01.01.2021 на учете в Центре состояли 3535 пациентов с врожденными коагулопатиями (из них 679 детей), в том числе 241 взрослый пациент и 131 ребенок с гемофилией А.

Несмотря на успехи, достигнутые в оказании помощи пациентам с гемофилией А, и достаточную обеспеченность антигемофильными препаратами, многие проблемы в лечении гемофилии остаются нерешенными. Это и сохраняющиеся кровотечения, несмотря на проведение профилактики, и проблемы с суставами (артропатия и хроническая боль), и затрудненный венозный доступ, и развитие ингибиторов при применении концентратов фактора VIII (FVIII). Всемирной федерацией гемофилии был провозглашен лозунг: «0 кровотечений», однако при применении препаратов FVIII со стандартным периодом полувыведения этого достичь не удается, так как необходимо поддерживать уровень FVIII выше 12%.

15.10.2018 в Российской Федерации был зарегистрирован первый и единственный подкожный препарат эмицизумаб (Гемлибра), который является биспецифическим антителом (IgG4) с аффинностью к FIXa и FX, «мимикрирующим» ко-факторную активность FVIIIa. Период полувыведения эмицизумаба составляет около 28 дней, что позволяет проводить инъекции 1 раз в 1 нед, 1 раз в 2 нед и 1 раз в 4 нед. Стабильная концентрация эмицизумаба (без пиков и падений) поддерживается при использовании в любом из режимов применения, независимо от возраста и других индивидуальных особенностей пациента. При концентрации эмицизумаба в крови 41–61,6 мкг/мл обеспечивается гемостатический потенциал, эквивалентный ~20,3% активности FVIII. При долгосрочном применении эмицизумаба частоту суставных кровотечений у пациентов с гемофилией А, как с ингибитором, так и без, позволяет приблизить к 0.

С 2021 г. пациенты в Российской Федерации получают подкожный препарат эмицизумаб по

федеральной программе «14 высокочастотных нозологий». В Санкт-Петербурге на препарат эмицизумаб переведены 33 пациента детского возраста, из них 9 с ингибиторной формой гемофилии А и 24 с тяжелой формой гемофилии А без ингибитора. Из них 4 пациента ранее получали препарат по региональной программе (3 с тяжелой ингибиторной формой гемофилии А и 1 с тяжелой формой гемофилии А), 29 применяют препарат в течение 1 мес. Эмицизумаб показал высокую эффективность (несмотря на травмы, ни у одного из пациентов не возникло кровотечений) и благоприятный профиль безопасности.

Важным аспектом является контроль гемостаза при проведении оперативных вмешательств. Было проведено 11 операций у 3 пациентов (2 – гемофилия А, ингибиторная форма, 1 – гемофилия А, без ингибитора). Восемь операций малого объема включали экстракцию 2 зубов одномоментно, внутрисуставные пункции левого коленного, голеностопного и правого локтевого суставов. Три больших операции: ревизионное эндопротезирование правого коленного сустава, открытое вправление компонентов с заменой вкладыша, ушивание дефектов капсулы правого коленного сустава, ревизионное эндопротезирование левого коленного сустава. При проведении малых операций дополнительной гемостатической терапии не потребовалось, кровотечений не возникло. При выполнении ортопедических операций гемостатическая терапия проводилась в течение нескольких суток, но общая суммарная доза уменьшилась в 2 раза, увеличились интервалы между введениями препарата.

Арсенал терапевтических опций для лечения пациентов с гемофилией А до недавнего времени сводился лишь к возможностям факторной терапии, и многие проблемы оставались нерешенными. В препарате Гемлибра воплотились мечты и чаяния многих пациентов с гемофилией А. С момента первой регистрации эмицизумаба уже более 10 000 больных в более чем 100 странах мира получают этот инновационный препарат по программе «14 высокочастотных нозологий», с 2021 г. около 340 пациентов с гемофилией А начали терапию эмицизумабом в Российской Федерации.

Лечение доброкачественных новообразований костей у детей и подростков

А.Ю. Артемов, Н.А. Большаков, А.М. Ворочай, М.В. Тихонова, А.С. Слинин, Д.В. Рогожин, Н.С. Грачев, А.И. Карачунский

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. Диагностика и лечение доброкачественных опухолей костей у детей является недооцененной проблемой. Несмотря на то, что новообразования доброкачественные, они могут приводить к значительному ухудшению качества жизни. Не нужно забывать о том, что некоторые из них озлокачествляются.

Цель. Анализ опыта лечения доброкачественных новообразований костей у детей и подростков в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Материалы и методы. Проанализированы результаты оперативного лечения 117 пациентов с доброкачественными новообразованиями костей в период с 2012 по 2020 г. Среди них в 68 случаях – остеохондрома, в 26 – аневризмальная костная киста, в 15 – хондробластома, в 8 – остеоид-остеома. Средний возраст пациентов составил – 12,3 года (4–17 лет). Средний период наблюдения – 62,7 месяца (6–102 месяца). Пациентам проводились операции различного объема в зависимости от гистологического диагноза и локализации патологического процесса. В некоторых случаях применялась тактика консервативной терапии.

Результаты. По результатам анализа выявлено, что хирургическое лечение самого распространенного доброкачественного новообразования костей – остеохондромы – у 2 (2,94%) пациентов потребовали протяженных резекций с реконструкцией. Одна из наиболее опасных доброкачественных опухолей – аневризмальная костная киста – у 5 (19,2%) пациентов привела к сложным реконструктивным операциям, в том числе к эндопротезированию (2 случая). В то же время у 12 (46,15%) паци-

ентов (почти половина случаев) наблюдался регресс новообразования после проведения биопсии.

При хирургическом лечении хондробластомы – агрессивной опухоли, часто разрушающей сустав, – протяженные резекции с реконструкцией (в том числе эндопротезирование) проводились в 4 (26,7%) случаях. Во всех остальных случаях выполнялся кюретаж с пластикой дефекта костным цементом.

Всем 8 пациентам с остеоид-остеомой проводилось разрушение патологического ядра. Трем (37,5%) пациентам потребовалось проведение данной процедуры под КТ-навигацией в связи с анатомически сложным расположением новообразования.

Выводы. Несмотря на то, что описанные новообразования классифицируются как доброкачественные, из нашего анализа видно, что такие нозологии, как аневризмальная костная киста и хондробластома, при несвоевременном обращении в специализированный стационар могут потребовать тяжелых реконструктивных операций, в том числе эндопротезирования. При позднем обращении могут возникать необратимые последствия, на фоне которых развиваются тяжелые ортопедические деформации, требующие применения современных высокотехнологичных методов лечения. К диагностике и лечению доброкачественных новообразований костей должны предъявляться те же требования, что и при злокачественных опухолях, чтобы исключить ошибки в постановке диагноза и своевременно выбрать правильную тактику лечения.

Трансплантационные технологии в хирургии опухолей печени у детей

Д.Г. Ахаладзе, Н.Н. Меркулов, Г.С. Рабаев, Н.Г. Ускова, К.Д. Аветисян, Н.С. Грачев, Н.В. Мякова, Г.А. Новичкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Трансплантация печени по праву остается единственным радикальным методом лечения при ряде доброкачественных и злокачественных опухолей печени у детей. Несмотря на то, что международными исследовательскими группами показания к трансплантации при большинстве опухолей печени определены, актуальным остается разумное повышение радикальности резекций печени с целью избежать негативных последствий трансплантации. Повышение радикальности операций неразрывно связано с развитием и внедрением трансплантационных технологий в резекционную политику. К трансплантационным технологиям относят операции, в ходе которых необходимы резекции и реконструкции сосудов афферентного кровоснабжения печени (воротная вена и печеночная артерия), а также реконструкции сосудов эфферентного оттока крови (нижняя полая вена, гепатикокавальный конfluence, печеночные вены). Реконструкции нижней полой вены, печеночных вен и их соустья сопряжены с частичной или тотальной сосудистой изоляцией и необходимостью в ряде случаев прибегать к мерам профилактики губительной тепловой ишемии печени и ее будущего остатка. В этом контексте необходимо упомянуть и гипотермические резекции печени, которые могут быть выполнены *in situ*

или *ex situ/ex vivo*. Очевидно, что внедрение перечисленных технологий в хирургической гепатологии у детей является новым направлением в гепатобилиарной хирургии и не могло бы развиваться без надлежащего анестезиологического пособия и реанимационного ухода за пациентами. За едва больший, чем 3-летний период с момента старта самостоятельной программы педиатрической хирургии печени в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, накоплен опыт лечения опухолей печени различной природы у детей, который включает резекции и реконструкции афферентных и эфферентных печеночных сосудов, в том числе с холодной перфузией и консервацией фрагмента печени, и ауто-трансплантацию органа. Полученные результаты воодушевляют к продолжению накопления опыта подобных вмешательств и разработке новых показаний, противопоказаний, а также технических нюансов использования трансплантационных технологий, актуальных в лечении опухолей печени в педиатрической практике. Описанию накопленного опыта с изложением тонкостей анестезиологического пособия, хирургической техники и анализа результатов было посвящено сообщение на Российском конгрессе «Детская онкология, гематология и иммунология XXI века: от науки к практике».

Лапароскопическая хирургия нейрогенных опухолей у детей

Д.Г. Ахаладзе, Г.С. Рабаев, Н.Н. Меркулов, С.Р. Талыпов, Н.Г. Ускова, И.В. Твердов, Н.С. Грачев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Нейробластома – это частая солидная опухоль детского возраста с уникальными биологическими особенностями. Локализация в области надпочечников и забрюшинном пространстве является наиболее частой.

Удаление опухоли отдельными фрагментами при хирургическом вмешательстве не меняет прогноз заболевания, а задача хирургического этапа лечения сводится к максимально возможной безопасной циторедукции (> 90% опухоли), согласно результатам последних исследований европейской и американских групп по изучению нейробластомы. При этом для нейробластомы надпочечников и/или забрюшинного пространства типично обрастание прилежащих структур, в первую очередь магистральных ветвей аорты и нижней полой вены, что и создает основные трудности

при оперативном вмешательстве – хирургические факторы риска.

Классическими показаниями к лапароскопическому удалению нейробластомы является размер опухоли до 7 см без хирургических факторов риска. Накопленный опыт демонстрирует, что удаление образования из хирургического доступа возможно при расширенных показаниях, в том числе вовлечении магистральных ветвей аорты.

В данном исследовании разобраны технические особенности удаления нейробластомы из лапароскопического доступа при наличии хирургических факторов риска (диссекция вдоль магистральных сосудов), основные преимущества минимально инвазивной хирургии (большое увеличение, лучшая визуализация вдоль выделяемых структур) и ее ограничения (объем опухоли и малый объем брюшной полости).

Анализ опыта одного Центра в торакоскопических операциях на легких у детей

Д.Г. Ахаладзе, И.В. Твердов, Н.Г. Ускова, С.Р. Талыпов, Н.Н. Меркулов, Г.С. Рабаев, Н.С. Грачев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. Торакоскопический доступ считается альтернативой открытому. Однако при злокачественных болезнях у детей отсутствует единое мнение о его безопасности и эффективности. Меньший косметический дефект, сокращение послеоперационного периода (ПОП) – основные преимущества минимально инвазивного доступа. Отсутствие рандомизированных исследований, увеличение времени операции и трудности пальпации образований ограничивают использование торакоскопического доступа в детской онкологии.

Цель. Анализ результатов торакоскопических резекций легких у детей.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ резекций легких в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 01.2018 по 02.2020. Оценены доступ, объем, показания и число операций. Проанализированы результаты удаления новообразований, инвазирующих 1 сегмент легкого и более, с оценкой длительности операции и ПОП, частоты осложнений с помощью критериев Холмогорова–Смирнова, Манна–Уитни, Фишера.

Результаты. Выполнены 332 резекции легких, из них 167 (50,3%) торакоскопических. Медиана возраста пациентов, оперированных торакоскопически, составила 46 месяцев (25–103 месяца), открытые вмешательства – 161 месяц (64–207 месяцев). Основные показания к операциям из торакоскопического

и открытого доступов: биопсии образований 84 (50,3%) и 5 (3%), метастазэктомии 73 (43,7%) и 153 (92,2%), атипичные резекции с целью удаления новообразований 2 (1,2%) и 2 (1,2%), сегментэктомии 4 (2,4%) и 0, лобэктомии 4 (2,4%) и 4 (2,4%), пневмонэктомии 0 и 2 (1,2%) наблюдений соответственно. Пациенты оперированы по поводу злокачественных (7 (43,8%)) и доброкачественных (5 (31,2%)) новообразований, грибковых поражений (4 (25%)). Медиана возраста составила 56 месяцев (13–68 месяцев) при торакоскопическом доступе и 54 месяца (16–70 месяцев) для торакотомий ($p = 0,9$). Значимые различия в длительности операции, ПОП, частоте осложнений отсутствовали. Объем кровопотери при торакотомном доступе был выше ($p = 0,005$).

Выводы. Меньшая чувствительность инструментальной пальпации, необходимость выполнения пневмонэктомии – основные ограничения торакоскопического доступа у детей. Несмотря на отсутствие единого мнения о преимуществах торакоскопических резекций легких в детской онкологии, данный доступ занял прочное место в диагностическом поиске и по мере накопления опыта отражает отсутствие различий в длительности операции в сравнении с открытым доступом. Торакоскопические резекции являются перспективным направлением, требуют дальнейшего изучения и определения показаний и роли в детской онкологии.

Хориоидкарциномы у детей: клиническая гетерогенность, обусловленная синдромом Ли–Фраумени

Э.Ф. Валиахметова^{1, 2}, Л.А. Ясько¹, Л.И. Папуша¹, А.Е. Друй¹, К.А. Воронин¹,
О.И. Быданов¹, Г.А. Новичкова¹, С.К. Горелышев², А.И. Карачунский¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

Хориоидкарцинома (ХК) представляет собой редкую агрессивную опухоль головного мозга с низкими показателями выживаемости у детей. Наличие ХК, ассоциированной с синдромом Ли–Фраумени коррелирует с рефрактерным течением заболевания и плохим прогнозом. Проведен анализ на наличие мутации в гене *TP53* у 20 детей с ХК, зарегистрированных в период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2019 г. Герминальные мутации в гене *TP53* были обнаружены у 8 (40%) пациентов, соматическая – у 1 (5%) и у 11 (55%) больных мутаций в гене *TP53* обнаружено не было. Семейный анамнез со стороны злокачественных новообразований был отягощен у 2 детей. В группах пациентов с герминальными мутациями в гене *TP53* и без таковой 5-летняя общая выживаемость (ОВ)

составила $35,7 \pm 19,8\%$ и $65,6 \pm 14\%$ соответственно ($p = 0,616$). Пятилетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) в группе с мутациями в гене *TP53* составила $18,8 \pm 15,8\%$, в группе пациентов без мутаций – $50,0 \pm 14,4\%$ ($p = 0,420$). Было выяснено, что у детей с мутациями в гене *TP53*, несмотря на полное удаление опухоли, как БСВ, так и ОВ низкие. Пятилетняя ОВ у детей с мутациями в гене *TP53* с полным удалением составила $35,7 \pm 19,8\%$, у детей без мутации – 100% ($p = 0,042$). Пятилетняя БСВ у детей с мутаций в гене *TP53* с полным удалением составила $21,4 \pm 17,8\%$, у детей без мутаций – 100% ($p = 0,026$). Двоим детям с синдромом Ли–Фраумени при прогрессии заболевания была назначена таргетная терапия.

Анализ осложнений онкологического эндопротезирования коленного сустава у пациентов детского и подросткового возраста с первичными опухолями костей в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

А.М. Ворочай, Н.А. Большаков, А.Ю. Артемов, М.В. Тихонова, А.С. Слинин, Д.В. Рогожин, А.Н. Ремизов, Н.С. Грачев, А.И. Карачунский

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Цель. Анализ осложнений онкологического эндопротезирования у пациентов детского и подросткового возраста с использованием последней версии классификации осложнений по E.R. Henderson, модифицированной комитетом ISOLS.

Материалы и методы. Анализируются результаты онкологического эндопротезирования коленного сустава у 97 пациентов детского и подросткового возраста с первичными злокачественными опухолями костей за период с 2012 по 2018 г. Учет послеоперационных осложнений проводился согласно классификации ISOLS, дополнительно учитывающей педиатрические осложнения. Функциональный результат оценивался по шкале MSTs.

Результаты. Частота возникновения осложнений после онкологического эндопротезирования составила 19,6% ($n = 19$), при этом, согласно классификации, наиболее часто они представлены структурными повреждениями, инфекционными осложнениями и осложнениями, связанными с повреждением мягких тканей (6,19%, 5,15% и 3,1% соответственно). В 10,3% ($n = 10$) случаев понадобилась ревизионная

операция с резэндопротезированием. Ни в одном случае их развитие не повлияло на сроки проведения специфического лечения. Выявлено, что осложнения чаще возникают ($p < 0,05$) у пациентов младше 14 лет, у больных с раздвижными эндопротезами, а также после эндопротезирования проксимального отдела большеберцовой кости и коленного сустава.

Выводы. Несмотря на применение самых современных систем для онкологического эндопротезирования, процент осложнений довольно высок: возникают почти у каждого 5-го пациента, а резэндопротезирование требуется каждому 10-му пациенту. Поэтому у детей и подростков требуется тщательное предоперационное планирование, так как многим из них необходимы индивидуальные раздвижные импланты. Применение современной модифицированной классификации по E.R. Henderson, включающей дополнительный раздел, описывающий осложнения у больных с незрелым скелетом, делает ее более применимой для оценки результатов лечения пациентов детского возраста и позволяет более достоверно оценить количество осложнений.

Протокол эмпирической антибактериальной терапии на основе исследования колонизации резистентными микроорганизмами при выполнении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с солидными опухолями

А.Г. Геворгян, М.О. Попова, О.С. Юдинцева, Ю.А. Рогачева, Т.В. Юхта, П.С. Толкунова, И.В. Казанцев, А.В. Козлов, М.С. Голенкова, А.Н. Галимов, Ж.Г. Фомина, О.Н. Пинегина, А.А. Спиридонова, Ю.А. Пунанов, Л.С. Зубаровская

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Актуальность. Нарастающая резистентность бактерий и ограниченное количество новых противомикробных препаратов требуют оптимизации режимов антибактериальной терапии у пациентов в агранулоцитозе после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Предшествующая колонизация больных резистентными бактериями является важным фактором риска развития тяжелых инфекций.

Цель. Оценить эффективность нового протокола эмпирической антибактериальной (ЭАБ) терапии у детей с солидными опухолями при выполнении ТГСК на основании исследования колонизации кишечника методом CHROMagar.

Материалы и методы. В течение 8 мес (с июля 2020 г. по март 2021 г.) в исследование были включены 32 пациента с солидными опухолями: нейробластомой ($n = 13$), лимфомами ($n = 11$), эмбриональными опухолями центральной нервной системы ($n = 4$), саркомой Юинга ($n = 3$), нефробластомой ($n = 1$); после 34 ТГСК: 5 (15%) – аллогенных и 29 (85%) – аутологичных. Медиана возраста составила 7 лет (2–21). Подбор ЭАБ-терапии детям после ТГСК, основанный на результатах исследования колонизации резистентными бактериями (ESBL, Carbo-R, VRE) ($n = 28$), в дополнение к рутинным микробиологическим исследованиям: посев биоматериала с нестерильных сайтов (моча, кал, зев) ($n = 30$). Стартовая антибактериальная терапия начиналась с дня фебрильной нейтропении (ФН) с учетом механизмов резистентности и чувствительности колонизирующих бактерий. Пациентам с отсутствием колонизации резистентными микроорганизмами до выполнения ТГСК в момент развития ФН применялась эскалационная стратегия ЭАБ-терапии, у больных с колонизацией резистентными бактериями – деэскалационная стратегия.

Результаты. У 64,3% детей с солидными опухолями при выполнении ТГСК до момента

развития ФН имеется колонизация резистентными бактериями. С помощью рутинных методов колонизация подтверждена у 2 (6,7%) пациентов, CHROMagar – 18 (64,3%) ($p = 0,001$). Колонизация бактериями, вырабатывающими бета-лактамазу расширенного спектра (ESBL), была обнаружена у 12 (42,8%) детей, бактериями, продуцирующими карбапенемазы – 4 (14,3%), энтерококками, резистентными к ванкомицину (VRE), – 2 (7,1%). ФН развилась у 94,1% пациентов с медианой дня +4 (от дня –1 до дня +14) после ТГСК. У 53,1% пациентов использована эскалационная стратегия, чаще монотерапия цефоперазон/сульбактам – 46,7%, ответ получен у 9 (52,9%) пациентов. Деэскалационная стратегия, чаще монотерапия меропенемом – 46,7%, применялась у 15 (46,87%) пациентов, с ответом на стартовую ЭАБ-терапию – у 8 (53,3%) больных. ЭАБ-терапию второй линии получали 19 (55,9%) пациентов: 15 – не ответивших на стартовую ЭАБ-терапию и 4 – в связи с повторным эпизодом ФН. Медиана дня развития второго эпизода ФН составила 6 (5–9). Ответ на ЭАБ-терапию второй линии получен у 13 (68,4%) пациентов, где чаще использовали монотерапию меропенемом – у 37% пациентов. Эмпирическая противогрибковая терапия, эхинокандины – 100%, была использована у 5 (15,6%) пациентов. Клинически подтвержденная инфекция диагностирована у 6 (18,7%) пациентов: пневмония – 4, колит – 1, синусит – 1, микробиологически подтвержденная инфекция – у 2 пациентов (псевдомембранозный колит).

Выводы. Внедрен и реализован протокол эмпирической антибактериальной терапии у детей с солидными опухолями при выполнении ТГСК на основании исследования колонизации кишечника методом CHROMagar. Этот метод позволяет улучшить выявляемость пациентов, колонизированных резистентными бактериями, и оптимизировать стартовую антибактериальную терапию ФН.

Метод выбора реконструкции при опухолях нижней челюсти у детей

Н.С. Грачев, Н.В. Бабаскина, И.Н. Ворожцов, Н.М. Марков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. В настоящее время варианты пластического замещения дефекта нижней челюсти (аутотрансплантаты, искусственные материалы) позволяют достигать хороших результатов даже при объемных поражениях у детей различного возраста. Тем не менее выбор варианта реконструкции до сих пор является сложным вопросом, в том числе в связи с высокими требованиями, предъявляемыми к данной операции: воссоздание формы лица, возможность прикрепления жевательных мышц, высокий запас прочности структур, сохранение прикуса, подвижность челюсти в полном объеме, возможность восстановления зубного ряда и его коррекции с учетом возрастных особенностей ребенка.

Материалы и методы. На базе отделения детской хирургии и онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2013 по 2021 г. было выполнено более 75 полнослойных резекций нижней челюсти с реконструкцией, из них в 43 случаях были использованы свободные лоскуты (как первичная, так и отсроченная реконструкция), в 2 – индивидуально спланированные раздвижные титановые протезы, в остальных случаях рекон-

струкция выполнялась с использованием стандартных титановых протезов и/или аваскулярных костных трансплантатов.

Результаты. В послеоперационном периоде оценивались качество жизни пациентов, функциональные и эстетические результаты, а также необходимость проведения дополнительных оперативных вмешательств в дальнейшем. Основными критериями выбора типа реконструкции стали возраст пациента, объем костного и мягкотканного дефектов, морфология опухоли, проведенные ранее хирургические вмешательства и запланированное дальнейшее лечение. С учетом катамнестического наблюдения пациентов на основании вышеуказанных параметров были сформулированы общие алгоритмы выбора типа реконструкции, впоследствии объединенные в единый метод.

Выводы. Создание алгоритма выбора метода реконструкции нижней челюсти у детей позволяет оптимизировать лечение пациентов, в том числе в аспекте отдаленных результатов, и более точно спланировать процесс дальнейшей реабилитации.

Трансназальное эндоскопическое хирургическое лечение параменингеальной рабдомиосаркомы в детской практике

Н.С. Грачев, И.Н. Ворожцов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. Выбор доступа оперативного вмешательства при рабдомиосаркоме параменингеальной локализации – сложный вопрос и требует индивидуального комплексного подхода в каждом клиническом случае. Применение миниинвазивного доступа позволяет сократить сроки восстановления в послеоперационном периоде, а также обладает меньшим косметическим дефектом в сравнении с открытыми оперативными вмешательствами.

Материалы и методы. С 2013 по 2021 г. в отделении онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева прооперированы 15 пациентов с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации эндоскопическим доступом.

Результаты. Всем пациентам проводилось оперативное вмешательство эндоскопическим трансназальным доступом с формированием широкого доступа с использованием модифицированного эндоскопического Дэнкера с одной или двух сторон. Радикальное удаление опухоли было выполнено в 7 клинических случаях,

R1-резекция – у 5 пациентов, а R2-резекция – у 2.

Выводы. В связи с недостаточной длительностью наблюдения на данный момент нет возможности оценить 5-летнюю выживаемость этой группы пациентов, однако полученные результаты относительно радикальности оперативного вмешательства сопоставимы с данными зарубежных коллег. Применение миниинвазивных оперативных вмешательств помимо косметической составляющей позволяют сократить послеоперационный период и сроки между курсами полихимиотерапии, что имеет важное значение в лечении злокачественных опухолей. А внедрение новых технологий в эндоскопической хирургии, таких как навигационные системы, применение ICG, позволяющие лучше визуализировать опухолевый процесс, позволяют проводить более сложные оперативные вмешательства с соблюдением онкологических принципов хирургического лечения без увеличения интраоперационных рисков.

Результаты лечения злокачественных опухолей костей челюстно-лицевой области: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Н.С. Грачев, И.Н. Ворожцов, Н.В. Бабаскина, Е.И. Коноплева, Е.И. Чечев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. Саркома Юинга и остеосаркома костей челюстно-лицевой области – редкие опухоли в детской практике. Особенностью при поражении костей челюстно-лицевой локализации является меньшая частота встречаемости распространенной формы заболевания в сравнении с первичным поражением других анатомических областей, что является фактором, увеличивающим общую и бессобытийную выживаемость пациентов с данной патологией.

Основными целями комплексного лечения остеосаркомы и саркомы Юинга особенно при локализации опухоли в области головы и шеи помимо достижения ремиссии заболевания, отсутствия локального, системного рецидива и сохранения функций органов, является также эстетическая составляющая, обеспечивающая нормальное качество жизни и развитие ребенка. Методом выбора в лечении остеосаркомы и саркомы Юинга является радикальное хирургическое вмешательство, что является наиболее сложной задачей при локализации опухоли в области головы и шеи в связи с высокими рисками инвалидизирующих оперативных вмешательств, это связано с близостью критически важных анатомических образований в данной локализации и требует междисциплинарного подхода в каждом клиническом случае.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ оперативных вмешательств и отдаленных результатов по поводу остеосаркомы и саркомы Юинга костей челюстно-лицевой локализации, включающих в себя анализ как хирургического локального контроля, так и реконструктивных оперативных вмешательств.

С 2015 по 2021 г. 23 пациента с остеосаркомой и саркомой Юинга с поражением костей челюстно-лицевой локализации получили хирургическое лечение в НМИЦ ДГОИ им.

Дмитрия Рогачева. Распределение больных согласно морфологической картине составило: 5 пациентов с остеосаркомой и 18 пациентов с саркомой Юинга. Все пациенты с остеосаркомой получили лечение по протоколу EURAMOS, а пациенты с саркомой Юинга – по протоколам Euro-Ewing 2008 и Euro-Ewing 2012.

Результаты. Поражение нижней челюсти встречалось у 9 пациентов (в 2 клинических случаях – остеосаркома, в 7 – саркома Юинга). Поражение верхней челюсти было только у 1 пациента (гистологическое заключение – остеосаркома). Локализация опухолевого процесса в основании черепа встречалась у 5 больных (2 пациента с остеосаркомой, 3 – с саркомой Юинга). Поражение височной кости встречалось в 3 клинических случаях (гистологически у всех пациентов – саркома Юинга). У 3 больных опухоль поражала свод черепа (все пациенты с саркомой Юинга). У 2 больных опухолевый процесс локализовался в орбите (все пациенты с саркомой Юинга). R0-резекция была достигнута более чем в 90% всех клинических случаев.

Выводы. Достижение хороших онкологических, функциональных и эстетических результатов лечения данной группы пациентов требует мультидисциплинарного подхода не только со стороны онкологов, специалистов лучевой терапии, радионуклидной и лучевой диагностики, но и участия специалистов стоматологической реабилитации, а применение технологий индивидуального планирования с использованием резекционных шаблонов, микрохирургических технологий, применение технологий эндопротезирования с последующей комплексной челюстно-лицевой реабилитацией позволяют добиться поставленных задач и соответственно нормального качества жизни и развития ребенка.

Хирургическое лечение эпителиальных опухолей околоушной слюнной железы у детей

Н.С. Грачев, М.П. Калинина, И.Н. Ворожцов, Н.В. Бабаскина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. Эпителиальные опухоли околоушных слюнных желез (ОСЖ) – редкая патология у детей и подростков. Этот вид злокачественных образований характерен для взрослого населения старше 60 лет. Эпителиальные опухоли ОСЖ довольно разнородная гистологическая группа в основном медленно растущих образований. До настоящего времени не существует единой позиции в отношении объема хирургического лечения. Предпочтение отдается нервосберегающим операциям у детей. Во взрослой практике операцией выбора является радикальная паротидэктомия с пересечением лицевого нерва, восстановление последнего носит рекомендательный характер при его повреждении. В то же время расширяются показания к радикальной паротидэктомии с одномоментной реконструкцией лицевого нерва и его ветвей.

Цель. Проанализировать группу пациентов с эпителиальными опухолями ОСЖ. Определить место одномоментной микрохирургической реконструкции лицевого нерва в лечении данной группы пациентов.

Материалы и методы. С 2014 по 2021 г. в отделении онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проходили лечение 30 пациентов с различными видами эпителиальных опухолей ОСЖ, из них преобладают девочки – 57% ($n = 17$), пациенты мужского пола составили 43% ($n = 13$). Больные с доброкачественными образованиями и мезенхимальными опухолями в исследование не входили.

Интересно отметить, что от момента появления жалоб на пальпируемое образование до проведения оперативного вмешательства и/или установление диагноза в среднем проходило около 14 мес (3–51 мес). Важно отметить, что у 5 пациентов в анам-

незе уже имелись онкологические заболевания: острый лимфобластный лейкоз – 3, острый миелобластный лейкоз – 1, опухоль из оболочек периферических нервов лобной области – 1 случай. Один ребенок с тяжелым иммунодефицитом перенес трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Опухоли были представлены следующими гистологическими видами: мукоэпидермальная – 64% ($n = 19$), секреторная – 20% ($n = 6$), ацинарная – 7% ($n = 2$), лимфоэпителиальная – 3% ($n = 1$), сальная – 3% ($n = 1$), низкодифференцированная 3% ($n = 1$) карцинома.

Из общего числа первичных пациентов было 6% ($n = 2$). Ранее были прооперированы 94% ($n = 28$): 1 вмешательство – 61% ($n = 26$), 2 вмешательства – 13% ($n = 4$). Стоит отметить, что парез лицевого нерва при поступлении отмечался в 20% ($n = 6$) случаев, это группа ранее прооперированных пациентов. Распределение пациентов по TNM было следующим: T4a – 10% ($n = 2$), T3 – 30% ($n = 11$), T2 – 40% ($n = 13$), T1 – 20% ($n = 4$). Поражение лимфатических узлов наблюдалось у 13% ($n = 4$) пациентов. Отделенных метастазов у больных обнаружено не было. Распределение пациентов по стадиям: I стадия – 13% ($n = 4$), II стадия – 43% ($n = 13$), III стадия – 37% ($n = 11$), IV стадия – 7% ($n = 2$).

Тридцати пациентам было выполнено 33 операции: субтотальная резекция железы с выделением и сохранением ветвей лицевого нерва – 76% ($n = 25$) и радикальная паротидэктомия с одномоментной пластикой лицевого нерва вставкой из большого ушного нерва и/илиикроножного – 24% ($n = 8$).

У всех пациентов с радикальной паротидэктомией и одномоментной реконструкцией имел место ожидаемый послеоперационный парез. Появление мимических движений отмечалось

в сроки 3–6 мес от момента операции у всех пациентов, в том числе и с наличием поражения лицевого нерва до операции. У больных после проведения субтотальной резекции послеоперационный парез наблюдался в 24% ($n = 6$) случаев, через полгода – у 8% ($n = 2$) пациентов.

У пациентов после проведения радикальной паротидэктомии с одномоментной реконструкцией удалось достичь R0-резекции в 100% случаев, для чего одному больному потребовалось проведение реоперации. Пациентам с проведением субтотальной R0-резекции в 88% ($n = 22$) случаев, 3 из которых потребовалось выполнение реопераций при опухолях с высоким потенциалом злокачественности. В случае R1-резекции у 12% ($n = 3$) пациентов, учитывая низкий потенциал злокачественности, проводилась лучевая терапия, обязательным являлось отсутствие остаточной

опухоли по данным магнитно-резонансной томографии.

В течение 8 лет наблюдений у 1 пациентки имел место местно-распространенный рецидив секреторной карциномы. Случаев отдаленного и регионарного метастазирования у пациентов не отмечено.

Выводы. Эпителиальные опухоли ОСЖ в основном представлены мукоэпидермоидной карциномой, частота которой резко увеличивается у пациентов со злокачественными заболеваниями в анамнезе. Операцией выбора при T1–T2 является удаление опухоли с сохранением лицевого нерва. Радикальная паротидэктомия с одномоментной реконструкцией является операцией выбора при T3–T4, опухолях высокой степени злокачественности, рецидивах заболевания. Проведение одномоментной реконструкции приводит к появлению мимических движений.

Хирургия новообразований щитовидной железы в детском и подростковом возрасте: контроль периоперационной безопасности

Н.С. Грачев, Е.Ю. Яременко, И.Н. Ворожцов, Н.В. Бабаскина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. Хирургическое лечение образований щитовидной железы чревато развитием осложнений даже в руках опытного хирурга. При этом подход к комплексному обследованию пациентов несет преимущественно дискретный анализ. Это диктует необходимость применения оптимальных алгоритмов контроля периоперационной безопасности пациента.

Материалы и методы. Проведен ретро- и проспективный анализ хирургического лечения и периоперационного контроля состояния 159 пациентов, перенесших хирургическое лечение на базе отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с января 2012 г. по март 2021 г. Медиана продолжительности катamnестического наблюдения пациентов составила 5 лет 7 мес (от 1 до 96 мес). Качество жизни пациентов оценивалось с помощью анкетирования, в том числе с помощью русскоязычной версии опросника SF-36.

Результаты. На базе отделения было выполнено 107 (67,3%) тиреоидэктомий и 52 (32,7%) гемитиреоидэктомии с истмусэктомией. Фасциально-фуллярная шейная лимфодиссекция проводилась по показаниям: 85 (91,1% всех ЗНО) – центральная лимфодиссекция (VI), унилатеральная боковая (II-V) – в 20 (12,6%) случаях, билатеральная – у 28 (15,1%) пациентов. Интраоперационный нейромониторинг

ВГН выполнялся в 118 (74,2%) случаях, пред- и послеоперационная фиброларингоскопия – во всех случаях. Нейропраксия отмечалась в 2 (1,26%) случаях, аксонотмезис – у 3 (1,89%) пациентов, нейротмезис – в 1 (0,63%) случае, постоянного пареза или паралича представлено не было. Периоперационный контроль уровня ионизированного кальция позволил выявить 51 (32,1%) случай бессимптомной гипокальциемии, тем самым избежать развития симптоматической формы гипокальциемии с помощью своевременной медикаментозной коррекции. Медиана продолжительности послеоперационной госпитализации составила 3,6 сут (3–15 сут). Сравнительная оценка суммарных показателей физического и психологического компонентов качества жизни через 1 мес после операции и здоровых пациентов той же возрастной группы ($t_{158} = 1,975$; $t_{158} = 1,974$; Sig. (2-tailed) < 0,05) свидетельствует о сопоставимости показателей.

Выводы. Проведенный комплексный анализ выявил благоприятное влияние разработанного алгоритма контроля периоперационной безопасности, оказываемое на показатели инцидентности и качества жизни пациентов, а также сокращение продолжительности послеоперационной госпитализации без снижения радикальности хирургического лечения, что особенно важно в детском и подростковом возрасте.

Лечебно-диагностическая тактика при анемии злокачественных новообразований в практике врача-детского онколога/гематолога

В.Г. Демихов

Научно-клинический центр гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Рязань

Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) представляет собой один из вариантов анемии воспаления. Патогенез АЗН мультифакторный и включает дефицит железа (ДЖ), V_{12} , фолиевой кислоты, иммунное воспаление, инфильтрацию костного мозга бластными клетками, миелосупрессию, связанную с химио- и лучевой терапией, гемолиз. Ключевым пусковым механизмом развития АЗН является процесс, запускаемый взаимодействием между пулом клеток опухоли и иммунной системы с образованием ряда провоспалительных цитокинов, увеличением продукции гепцидина и угнетением эритропоэза. Актуальность АЗН обусловлена ее негативным влиянием на течение онкозаболевания, прежде всего повышением опасности метастазирования и резистентности к проводимой терапии, ухудшением прогноза заболевания в целом.

ДЖ, распространенный у детей, особенно часто недооценивается в онкологической практике. Персонализированный подход к лечению АЗН основан на выявлении ведущего железodefицитного синдрома, основанного на определении ферритина сыворотки (ФС) и насыщения трансферрина железом (НТЖ). Выбор лечебной тактики: гемотрансфузия, пероральные или внутривенные препараты железа, эритропоэз-стимулирующие препараты (ЭСП) зависит от концентрации ФС, показателей гемодинамики,

объективных данных. При абсолютном ДЖ с ФС < 100 мкг/л показана внутривенная ферротерапия (ВФТ), при функциональном ДЖ с ФС от 100 до 500 мкг/л – ВФТ в сочетании с ЭСП. При ФС 500–800 мкг/л решение о применении внутривенных препаратов принимается индивидуально, если ФС > 800 мкг/л, ВФТ не показана. Следует заметить, что современные клинические рекомендации по лечению АЗН у детей не содержат данных о применении ВФТ, в том числе высокодозной, которая в настоящее время не имеет достаточной доказательной базы. В то же время увеличивается количество исследований об эффективности высокодозных внутривенных препаратов железа при анемиях у детей и ожидается включение их в международные клинические рекомендации. Пероральные препараты железа могут иметь низкую эффективность при АЗН, связанную со сниженной абсорбцией железа в кишечнике на фоне повышенной продукции гепцидина. Рутинное использование ЭСП у детей по-прежнему не рекомендуется, возможно только у пациентов, получающих химиотерапию или паллиативное лечение при наличии противопоказаний для гемотрансфузий. Целевой уровень гемоглобина 120 г/л, однако наиболее важное внимание следует уделять не достижению целевого уровня гемоглобина, а поддержанию удовлетворительного качества жизни пациента.

Врожденные нейтропении – опыт одного Центра

Е.А. Деордиева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Врожденные нейтропении (ВН) – это группа генетически детерминированных заболеваний, сопровождающихся тяжелыми инфекционными заболеваниями в сочетании с нейтропенией различной степени выраженности. На сегодняшний день известно более 25 генов, мутации в которых приводят к ВН. Благодаря междисциплинарному подходу врачей – иммунологов, гематологов, онкологов, гастроэнтерологов и др., а также врачей лабораторной диагностики и современным методам диагностики в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева удалось сосредоточить пациентов и диагностировать различные виды ВН.

Наиболее часто встречаемой группой являются пациенты с синдромом Швахмана–Даймонда (мутация в гене *SBDS*), на втором месте больные, имеющие мутации в гене *ELANE*, также диагностированы такие редкие формы ВН, как WHIM-синдром, X-сцепленная ВН, различные виды синдромальной нейтропении. Кроме того, встречаются очень редкие формы

ВН, единичные случаи которых описаны в мировой литературе.

Помимо диагностики ВН, в нашем Центре уделяется особое внимание подходам к терапии ВН. Основной терапией, используемой у пациентов с ВН, является гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. У пациентов с ВН в составе синдромальной патологии подбирается индивидуальная терапия в соответствии с выставленным диагнозом. Наряду с риском высокой летальности от тяжелых инфекционных заболеваний отмечается высокий риск развития миелодиспластического синдрома, острого миелоидного лейкоза, развития солидных опухолей. В связи с чем остро стоит вопрос об определении своевременных показаний для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с ВН.

За 10 лет работы Центра накоплен значительный опыт в диагностике, терапии, вакцинации, длительном катamnестическом наблюдении пациентов с ВН.

Онкологические осложнения при первичных иммунодефицитах

Е.В. Дерипапа, Ю.А. Родина, А.А. Мухина, А.А. Роппельт, Д.В. Юхачева, В.И. Бурлаков, О.А. Швец, Д.С. Абрамов, Д.Ю. Качанов, Н.В. Мякова, А.Ю. Щербина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. У пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями (ПИДС) наряду с инфекционными и аутоиммунными проявлениями нередко отмечаются злокачественные осложнения. Онкологические осложнения при первичных иммунодефицитах развиваются как следствие нарушения противоопухолевого надзора на фоне мутаций в генах, кодирующих протеины-регуляторы клеточного цикла. Риск развития злокачественных лимфо-пролиферативных состояний при различных ПИДС достигает 25%. Среди ПИДС выделяют группы с высоким риском развития онкологических осложнений.

Цель. Оценить частоту встречаемости и риски развития злокачественных осложнений у детей с ПИДС.

Материалы и методы. Проведен анализ 700 пациентов с ПИДС, наблюдавшихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2012 по 2020 г. в возрасте от 2 месяцев до 21 года.

Результаты. Из 700 пациентов с ПИДС 74 (31 пациентки женского и 43 больного мужского пола) развили злокачественные осложнения (10,57%), среди которых чаще выявлены лимфомы, лейкозы и реже солидные опухоли. Средний возраст дебюта злокачественных осложнений 7,5 года. Наиболее часто развитие опухолевых осложнений отмечено

у детей с ПИДС с нарушением репарации ДНК ($n = 39$) и у пациентов с комбинированными ПИДС с недифференцированной генетической основой ($n = 19$). Единичные случаи выявлены при синдроме Вискотта–Олдрича, Мак–Кьюсика, Х-сцепленном лимфопролиферативном синдроме 1-го типа, дефекте PI(3)Kd, дефиците аденозиндезаминазы, синдроме Кабуки. Чаще всего встречаются диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (37%) и острые лимфобластные лейкозы (16%), несколько реже лимфома Ходжкина (13,5%), Т-клеточная лимфома (13,5%), лимфома Беркитта (12%). Отмечены единичные случаи развития ганглиogliомы, медуллобластомы, миелосаркомы, гепатокарциномы, рабдомиомы и саркомы Капоши. Диагноз ПИДС верифицирован после развития злокачественного осложнения у 26 пациентов. Повторные опухолевые процессы отмечены у 12% пациентов.

Выводы. Частота развития злокачественных осложнений у пациентов с ПИДС высокая (до 10,57%), с наибольшим преобладанием в группе с синдромами хромосомных поломок – до 52,7%. Пациентам с онкологическими осложнениями для своевременной верификации диагноза ПИДС необходимо проведение иммунологического скрининга до инициации полихимиотерапии.

Синдром компрессии верхних дыхательных путей и синдром верхней полой вены как пример мультидисциплинарного подхода к лечению онкогематологического пациента

П.Е. Дьяконов, Л.Х. Андержанова, Г.В. Терещенко, Н.В. Мякова, И.Г. Хамин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Одними из жизнеугрожающих осложнений в детской онкогематологии являются синдром компрессии верхних дыхательных путей и синдром верхней полой вены. Данное состояние характерно для больных Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом и встречается у 53–64% детей с впервые диагностированным лейкозом. Увеличение переднего средостения может являться симптомом и других злокачественных заболеваний, в том числе лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы, реже при нейробластоме, герминогенно-клеточных опухолях и других саркомах. Увеличение тимуса, приводящее к компрессии трахеи и/или сосудов средостения и сердца, ведет к развитию сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности.

Пациент М., 2015 г. р, заболел в начале сентября 2020 г., когда появился кашель, усиливающийся в положении лежа. Спустя месяц неэффективной симптоматической терапии на рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) было выявлено новообразования средостения. По данным мультиспиральной компьютерной томографии ОГК выявлено увеличение тимуса за счет объемного образования 132 × 116 × 74 мм, сдавливающего трахею, главные бронхи (больше слева), верхнюю полую вену и брахиоцефальные вены с обеих сторон. В толще образования проходит аорта, легочный ствол. Лабораторно: повышение лактатдегидрогеназы до 1515 Ед/л, мочевины до 0,448 ммоль/л. При иммунофенотипировании клеток плевральной жидкости выявлены клетки с Т-линейным иммунофенотипом. Установлен диагноз: Т-лимфобластная лимфома с поражением средостения, лимфатических узлов брюшной полости, III стадии.

19.10.2020 пациент госпитализирован в отделение онкогематологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для дообследования и

лечения. На фоне проведения анестезиологического пособия с целью установки центрального венозного катетера отмечена резкая прогрессия дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности с проведением реанимационных мероприятий. Дальнейшее лечение проводилось в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В связи со сдавлением трахеобронхиального дерева объемным образованием искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) можно было осуществлять только при помощи одноплеменной вентиляции. В связи с высокими рисками осложнений от проведения оперативного вмешательства было решено отказаться, по жизненным показаниям начата химиотерапия.

С 20.10.2020 по 26.10.2020 проведена циторедукция метилпреднизолоном, циклофосфаном, цитозаром. Проводилась профилактика синдрома лизиса опухоли (аллопуринол, расбуриказа). На фоне проводимого лечения через неделю по данным мультиспиральной компьютерной томографии объемное образование средостения с уменьшением размеров в динамике на 50%, тем не менее сохранялись выраженные нарушения проходимости дыхательных путей и магистральных сосудов.

ИВЛ проводилась в течение 33 сут. За время нахождения в ОРИТ перенес сепсис с высевом *Candida parapsilosis* на фоне индуцированной аплазии кроветворения. Проводилось 2 сеанса почечно-заместительной терапии с использованием сорбционной колонки с тореймиксином. На 35-е сутки переведен в отделение онкогематологии для продолжения терапии.

Начало терапии онкологического заболевания с вовлечением верхних дыхательных путей, магистральных сосудов требует слаженной работы команды анестезиологов-реаниматологов, онкологов-гематологов, хирургов, специалистов визуализации.

Гематологические проявления аутовоспалительных заболеваний

А.Л. Козлова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) – это гетерогенная группа редких, в основном генетически детерминированных заболеваний, обусловленных дисрегуляцией врожденного звена иммунитета, лихорадкой, признаками системного воспаления. Ряд АВЗ манифестируют с гематологических проявлений и имеют в начале диагностического поиска такие рабочие диагнозы, как ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, гемолитическая анемия, апластическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, нейтропения и др., что нуждается в тщательной и своевременной дифференциальной диагностике с целью верификации диагноза и выбора адекватного подхода к терапии.

Материалы и методы. Нами проведен анализ данных пациентов с АВЗ с известным генетическим дефектом, которые наблюдались или были консультированы в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2012 г. до февраля 2021 г. Всего в исследование вошли 123 пациента с АВЗ.

Генетические основы заболевания выявлялись преимущественно путем выполнения панельного секвенирования, секвенирования по Сэнгеру, в ряде случаев использовались полноэкзомное секвенирование и хромосомный микроматричный анализ.

Результаты. Среди пациентов с АВЗ гематологические проявления наблюдались у 76%, среди них анемия различной степени тяжести была у 84% пациентов, сочетание анемии и нейтропии – у 3%, панцитопения – у 10%. У 4 пациентов с АВЗ развился вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, у 1 – миелодиспластический синдром. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток проведена 3 пациентам в связи с развившейся рефрактерной цитопенией как осложнением течения основного заболевания.

Выводы. Развитие выраженных гематологических проявлений нехарактерно для большинства известных АВЗ, однако междисциплинарный подход сотрудников НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и современные методы диагностики позволяют диагностировать различные течения, формы АВЗ у детей, ранее еще широко не описанные в международной медицинской литературе. Этот факт позволяет уделить особое внимание терапевтическим аспектам с достижением лучших результатов. За 10 лет работы Центра накоплен значительный опыт в диагностике, терапии, длительном катамнестическом наблюдении пациентов с разными формами АВЗ.

Катетер-ассоциированные инфекции кровотока в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

А.В. Кузнецова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), являются важной проблемой безопасности пациентов, и их предотвращение должно быть приоритетом для медицинских учреждений. Одним из видов ИСМП являются катетер-ассоциированные инфекции кровотока (КАИК), развивающиеся у пациентов в результате ненадлежащего использования венозных катетеров.

В связи с высокой актуальностью проблемы инфицирования кровотока национальная сеть безопасности здравоохранения США разработала критерии оценки установления диагноза КАИК. Для диагноза необходимо наличие следующих критериев:

1) идентификация микроорганизма из крови (однократно для истинного патогена, двукратно для комменсального в течение 24 ч);

2) отсутствие первичного очага инфекции (для исключения вторичной инфекции кровотока);

3) к дополнительным критериям относятся гипертермия ($> 38,0^{\circ}\text{C}$) и озноб; для детей < 1 года – гипотермия ($< 36,0^{\circ}\text{C}$), гипотензия, апноэ и брадикардия.

До сих пор остается открытым вопрос отношения инфекций кровотока, связанных с нарушением целостности слизистого барьера (*Mucosal barrier injury*, MBI) к КАИК. Для установления MBI необходимо соблюдение вышеуказанных критериев в совокупности с наличием у паци-

ента нейтропении в течение 7 дней, проведения трансплантации костного мозга в течение ≤ 1 года, реакции «трансплантат против хозяина» кишечной формы III–IV степени или наличия выраженного диарейного синдрома.

Таким образом, инфекцию кровотока можно разделить на 4 группы: вторичная (истинная) инфекция кровотока, MBI, КАИК, присев. Согласно современной классификации, с 2013 г. случаи MBI учитывают отдельно от случаев КАИК в связи с тем, что MBI, возможно, является транслокацией кишечной флоры пациента.

При подсчете за 2020 г. в Центре было зарегистрировано 374 положительных гемокультуры у 167 пациентов. В среднем у 1 пациента было 1,17 случаев КАИК (от 1 до 5). Из них 20 (10,9%) вторичных, 74 (40,4%) КАИК, 33 (18,1%) MBI и 56 (30,6%) присевов. В течение длительного периода наблюдения этиологическая структура, вызывающая КАИК в Центре, остается приблизительно одинаковой. Преобладающими микроорганизмами являются коагулазонегативные стафилококки, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecium*.

Интересным наблюдением оказалось влияние пандемии COVID-19 на инфекции кровотока. Так, в нашем Центре частота КАИК снизилась на 14%. В США проводили похожее ретроспективное исследование, по данным которого частота КАИК увеличилась более чем на 50%.

Синдром Фишера–Эванса у детей: от анемии к иммунодефициту

Ж.А. Кузьмина, А.В. Пшонкин, Е.В. Райкина, А.В. Павлова, М.А. Курникова,
И.В. Мерсиянова, Е.В. Сунцова, О.А. Шве́ц, А.А. Мухина, Н.Б. Кузьменко,
А.Ю. Щербина, А.А. Масчан, Н.С. Сметанина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Синдром Фишера–Эванса (СФЭ) – это редкое заболевание, при котором одновременно или последовательно развиваются аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) и иммунная тромбоцитопения (ИТП). СФЭ принято классифицировать на первичный (идиопатический), который является диагнозом исключения, и вторичный, развивающийся на фоне других заболеваний.

Был проведен анализ данных обследования 54 детей с диагнозом СФЭ, обращавшихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с 2012 по 2019 г.

У 3 (5,6%) пациентов после проведенного обследования был установлен другой диагноз – врожденная ТТП. Таким образом, в дальнейший анализ был включен 51 пациент.

Вторичный СФЭ имели 39 (76,5%) детей, у пациентов этой группы были диагностированы различные первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС), которые явились этиологическим фактором развития вторичного СФЭ. Медиана возраста развития цитопении в данной группе составила 4 года (от 2 месяцев до 12 лет), распределение м:ж – 1,05:1. Генетическое подтверждение ПИДС получено у 23 (59%) из 39 детей, у оставшихся 16 диагноз ПИДС базируется на клинико-лабораторных данных. Идиопатический СФЭ имели 12 (22,2%) пациентов, т. е. не было получено данных за наличие других заболеваний, медиана возраста развития цитопении 8 лет (7 месяцев – 16 лет) и распределение по полу – 1:1. Дебют заболевания при вторичном СФЭ наблюдался в более раннем возрасте, чем при идиопатическом СФЭ.

Дебют СФЭ наблюдался чаще с изолированной цитопенией (АИГА или ИТП), чем с одновременного поражения 2 ростков или более. Медиана срока присоединения второй цитопении составила 1,5 года (1 месяц – 9 лет). Летальность при СФЭ в анализируемой группе составила 9,8%.

Терапия первой линии (внутривенные иммуноглобулины, глюкокортикостероиды) при СФЭ не показала высокой эффективности (60%) в обеих группах пациентов, а стойкая ремиссия была отмечена только у 5,9% пациентов. Препараты последующих линий, показавшие хорошую эффективность и стойкий результат, – ритуксимаб (83,3%, из них 13,3% стойкая ремиссия), микофенолата мофетил (ММФ) (94%, из них 46,7% стойкая ремиссия), а также комбинация ритуксимаб и ММФ (100%, из них стойкая ремиссия 58,3%). Эффективность применения сиролимуса также оказалась высокой (83,3%, с сохранением стойкой ремиссии у 80%), комбинация ритуксимаба и сиролимуса позволила сохранить стойкую ремиссию у 75% пациентов.

Таким образом, у пациентов детского возраста СФЭ чаще всего является одним из первых проявлений врожденного нарушения иммунной системы, поэтому таким пациентам необходимо тщательное обследование (в том числе иммунологическое и генетическое) для своевременной диагностики основного заболевания. При выборе терапии для идиопатических форм СФЭ использование ритуксимаба и ММФ в комбинации оказалось наиболее эффективным в качестве второй линии.

Редкая опухоль – ключ к редким наследственным синдромам

М.А. Курникова, Л.А. Ясько, Ю.М. Мареева, Е.В. Райкина, Д.Ю. Качанов, Г.А. Новичкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Опухоль у ребенка возникает чаще всего как спорадическое событие. Однако в ряде случаев развитие опухоли является следствием наличия герминальных мутаций в генах белков, регулирующих клеточную пролиферацию, жизненный цикл клетки, ремоделирование хроматина, репарацию ДНК и другие фундаментальные процессы в организме. Такие герминальные мутации обуславливают наличие одного из синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям (СПО) – состояний, повышающих риск развития одной или множества опухолей в течение жизни. Согласно последним данным, у детей среди солидных опухолей вклад врожденной генетической предрасположенности достигает 16%, среди опухолей мозга – 8–9%, при лейкозах – около 4%. Заподозрить СПО в педиатрической практике можно по наличию одного или нескольких «красных флагов», одним из которых является редкая опухоль. Так, адренокортикальная

карцинома и хориоидкарцинома характерны для синдрома Ли–Фраумени, плевропульмональная бластома и кистозная нефрома – для DICER1-синдрома, медуллярный рак щитовидной железы – для синдрома множественной эндокринной неоплазии II типа, параганглиома/феохромочитома – для целого ряда наследственных синдромов. В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с начала 2020 г. в рамках проекта «Молекулярно-генетическая диагностика детей с синдромами предрасположенности к онкологии» были обследованы более 200 пациентов и членов их семей, примерно в одной трети случаев удалось генетически верифицировать наследственный синдром. Выявление генетического фактора в развитии заболевания влияет на терапию, прогноз, оценку рисков для членов семьи, позволяет использовать протоколы наблюдения для бессимптомных носителей и применять современные репродуктивные технологии при планировании семьи.

Организационные аспекты терапии острой массивной кровопотери при хирургической коррекции онкологических заболеваний у детей

Н.П. Леонов, В.В. Щукин, Г.А. Новичкова, Е.А. Спиридонова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. Острая массивная кровопотеря (ОМК) является тяжелым критическим инцидентом и представлена геморрагическим шоком, коагулопатией и синдромом массивных трансфузий. Неадекватная терапия данных нарушений ведет к нарастанию тяжести полиорганной недостаточности и увеличению летальности. Согласно клиническим рекомендациям Федерации анестезиологов и реаниматологов, в каждом лечебном учреждении должен быть разработан и внедрен протокол терапии ОМК.

Материалы и методы. Разработан и внедрен протокол ОМК. Систематическое обучение персонала и развитие командных навыков в симуляционном классе Центра стало основой его реализации. Инициация протокола начинается при темпе кровопотери более 1 мл/кг/мин. Протокол мультидисциплинарный и содержит рекомендации по хирургическому гемостазу, выполнению комплекса мероприятий по поддержанию гемодинамики, нормотермии, профилактике тканевой гипоксии и коррекции нарушений гемостаза с использованием цель-ориентированного подхода, а также профилактике трансфузионных осложнений. Это стало возможным благодаря взаимодействию с трансфузиологами, гемостазиологами и гематологами. Схема и подробное описание протокола представлены в третьем номере журнала «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии» за 2020 г.

Результаты. По данным ретроспективного анализа 2036 историй болезни пациентов Центра за 2017–2019 гг., после внедрения протокола ОМК распространенность интраоперационного применения донорских гемокомпонентов снизилась с 27,7 до 19,4%. Уровень интраоперационной заболеваемости ОМК остался прежним – 12,28 на 1000 человеко-лет. Летальность при ОМК снизилась с 12 до 4%, смертность составила 5 случаев на 10 000 человек.

Выводы. В протоколе нашего Центра изложены все действия, которые необходимы для успешной терапии ОМК. Применение мультидисциплинарного подхода может быть эффективно только при систематическом обучении персонала и отработке командой навыков работы в симуляционном классе медицинского учреждения. Основным компонентом терапии ОМК помимо хирургической остановки кровотечения являются действия, направленные на снижение времени критической гипотензии и скорейшую нормализацию системной гемодинамики. После этого работа команды сосредоточена на терапии приобретенной коагулопатии и профилактике синдрома массивных трансфузий. Это невозможно осуществить без наличия в операционной тромбоэластографа для экстренной диагностики и цель-ориентированной терапии гемостатических нарушений.

Методы ядерной медицины в детской онкологии (проблемы, успехи и современные тенденции)

Ю.Н. Ликарь

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Ядерная медицина в педиатрии очень интересная, динамически развивающаяся и захватывающая область медицины, позволяющая получать уникальную информацию о функциональном состоянии различных органов и систем у пациента, которую невозможно получить с помощью других методов диагностики.

К основным проблемам широкого использования методов ядерной медицины у детей следует отнести отсутствие у большинства радиофармпрепаратов разрешения к применению в педиатрической практике как для скинтиграфических, так и ПЭТ/КТ-исследований; трудности с выполнением исследований с использованием анестезиологического пособия (особенно в амбулаторных условиях); медленное обновление оборудования и программного обеспечения, проблемы с внедрением новых радиофармпрепаратов.

Когда удастся найти решение пусть и очень маленькой части из существующих проблем, можно качественно выполнять как поставленные клинические, так и научные задачи.

Была оценена роль скинтиграфии костей скелета и ее место в диагностике костных метастазов при нейробластоме после скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ; продемонстрирована высокая диагностическая значимость дополнительного протокола ОФЭКТ/КТ при скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, а созданная и протестированная возможность количественной оценки интен-

сивности накопления ^{123}I -МЙБГ в первичном образовании может быть использована для неинвазивной оценки неблагоприятного гистологического варианта опухоли.

Были оценены и отработаны методики оценки скорости клубочковой фильтрации по клиренсу вводимого радиофармпрепарата (считается одной из самых точных методик) у детей, что имеет особое значение, так как позволяет судить о повреждении почечных клубочков и является одним из основных ранних критериев, характеризующих функциональное состояние почек.

Выполнено внедрение протокола гепатобилиарной скинтиграфии в предоперационное обследование детей с образованиями печени для количественной оценки функции отдельных сегментов печени, что дает возможность оценить риски развития послеоперационной печеночной недостаточности при обширных резекциях печени.

Внедрена количественная оценка общего метаболического объема и общего гликолиза опухоли при ПЭТ/КТ-исследованиях с ^{18}F -ФДГ для изучения их прогностического значения у детей с лимфомой. Выполнена сравнительная оценка использования укороченного протокола ПЭТ/КТ и ПЭТ/КТ в режиме «все тело» с определением их диагностической значимости, возможности снижения лучевой нагрузки и времени исследования у детей с лимфомой Ходжкина.

МЕК-ингибиторы в терапии плексиформных нейрофибром у пациентов с нейрофиброматозом I типа

Ю.М. Мареева, Н.М. Ершов, Л.И. Папуша, Л.А. Ясько, М.А. Курникова, А.И. Карачунский, Д.Ю. Качанов, А.А. Масчан

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) является аутосомно-доминантным генетическим заболеванием с частотой встречаемости в мире в среднем 1:3000 тыс. населения с крайне гетерогенной клинической картиной и ограниченными возможностями лечения. Характеризуется появлением множественных прогрессирующих опухолей, а также неопухлевых клинических проявлений (неврологических, ортопедических, сердечно-сосудистых), что может осложнить своевременную диагностику. Причиной является спонтанная (*de novo*) или наследственная мутация в гене-онкосупрессоре *NF1*, расположенном на хромосоме 17, приводящая к дисфункции белка нейрофиброммина, чрезмерной активации сигнального пути RAS, что ведет к пролиферации клеток и формированию множественных опухолей, в том числе плексиформных нейрофибром (ПН) – массивных и зачастую неоперабельных доброкачественных образований периферической оболочки нерва, которые встречаются у 50% пациентов с НФ1. Данные опухоли могут вызывать существенные осложнения и приводить к инвалидизации, но также ПН имеют значительный риск малигнизации с трансформацией в злокачественную опухоль из оболочек периферических нервов (ЗООПН), которая, в свою очередь, характеризуется более агрессивным течением у пациентов с НФ1 в сравнении с общей популяцией. Понимание патогенеза НФ1 привело к попыткам применения препаратов из группы МЕК-ингибиторов у пациентов с неоперабельными ПН. Весной 2020 г. были опубликованы результаты клинического исследования SPRINT II, оценившего эффективность МЕК-ингибитора селуметиниба при неоперабельных ПН у детей и

подростков с НФ1, после чего данный препарат был официально зарегистрирован (FDA, США) для лечения пациентов детского возраста с неоперабельными ПН на фоне НФ1. По результатам исследования частота частичных ответов составила 70%, медиана максимального изменения объема ПН – 27,9%, описывается существенное снижение болевого синдрома и улучшение качества жизни, что является крайне обнадеживающим для заболевания, имеющего длительную историю существования в человеческой популяции и не имевшего эффективных куративных методов до настоящего времени.

Цель. Оценка эффективности препарата селуметиниб у пациентов с неоперабельными ПН на фоне НФ1.

Материалы и методы. В программу раннего доступа к МЕК-ингибитору селуметинибу в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева на момент написания тезиса включены 12 пациентов с НФ1 в возрасте 2–16 лет с неоперабельными ПН различной локализации, имеющие клинические проявления в виде персистирующего болевого синдрома (1), выраженной дефигурации (6), ортопедических осложнений (5). С января 2021 г. 7 из 12 пациентов инициирована терапия селуметинибом в дозе 25 мг/м² перорально после проведения клинко-лабораторного обследования.

Результаты. У 1 пациента удалось дезэскалировать анальгезирующую терапию по поводу персистирующего болевого синдрома. Всем пациентам запланировано проведение контрольной визуализации для оценки ответа (май/июнь 2021 г.). За 3 мес терапии, на момент написания тезиса, у 2 из 7 пациентов отмечалась дерматологическая токсичность I степени, у

1 больного – гастроинтестинальная токсичность I степени, не потребовавшие модификации дозы препарата, токсические проявления были купированы на фоне сопроводительной терапии.

Выводы. Мы пока не получили результатов оценки ответа, но исходя из нашего небольшого опыта можно отметить, что терапия селуметинибом имеет удовлетворительную переносимость у пациентов детского возраста; за 3 мес терапии, на момент написания тезиса, только у 2 из 7 пациентов отмечались токсические эффекты легкой/умеренной степени, поддающиеся коррекции без необходимости снижения дозы.

В связи с появлением возможности патогенетического лечения ПН возникает множество вопросов и перспектив использования МЕК-ингибиторов и при других проявлениях НФ1. Интересна возможность терапии МЕК-ингибиторами глиом, ассоциированных с НФ1, ЗООПН и других онкологических заболеваний, принимая во внимание их повышенный риск развития у пациентов с НФ1. На все эти вопросы смогут дать ответы текущие клинические исследования, что, возможно, кардинально изменит парадигму лечения пациентов с НФ1 в обозримом будущем.

Лапароскопические операции при новообразованиях почек

Н.Н. Меркулов, Д.Г. Ахаладзе, Г.С. Рабаев, Н.Г. Ускова, С.Р. Талыпов, Н.С. Грачев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. Современное развитие онкохирургии приводит к расширению использования малоинвазивных операций у пациентов детского возраста. Актуален анализ собственного опыта и расширение показаний к данному виду операций у детей.

Цель. Описать технические особенности проведения малоинвазивных нефрэктомий у детей с опухолями почек.

Материалы и методы. За период с июля 2015 по март 2021 г. (56 мес) лапароскопически прооперированы 12 пациентов с объемными поражениями почек. Среди них 7 (58%) девочек, 5 (42%) мальчиков, медиана возраста пациентов составила 57 месяца (15–131 месяц). Всем пациентам выполняли магнитно-резонансную томографию почек с внутривенным контрастированием. Лечение проводили в рамках протокола SIOP 2001/SIOP 2016-RTSG.

Результаты. Всем пациентам выполнена нефрэктомия. Конверсий не было. Медиана длительности оперативного вмешательства составила 157,5 мин (100–380 мин). Медиана интраоперационной кровопотери составила 16 мл (5–100 мл). Нахождение в реанимации в течение 1 сут потребовалось 9 (75%) пациентам. Дренаж всем больным удален на 1-е послеопе-

рационные сутки. Энтеральная нагрузка начата на 1-е послеоперационные сутки. Адювантная химиотерапия на 7-е сутки начата 10 (84%) пациентам. Послеоперационных осложнений не было (Clavien–Dindo: 0). В 10 (84%) случаях гистологически подтверждена нефробластома, в 1 (8%) – светлоклеточная почечноклеточная карцинома, grade I, стадия I, в 1 (8%) – папиллярная карцинома, тип 1, стадия I. Медиана наблюдения после хирургического лечения составила 20 мес (1–68 мес). В настоящий момент все пациенты живы без признаков рецидива заболевания.

Выводы. На основании проанализированного опыта можно заключить, что малоинвазивное хирургическое лечение детей с опухолями почек имеют ряд преимуществ, к которым относятся:

- 1) ранняя реабилитация пациентов;
- 2) снижение кровопотери;
- 3) сокращение сроков пребывания в стационаре;
- 4) косметический эффект.

Малоинвазивные нефрэктомии у детей соответствуют основным принципам онкохирургии. Лапароскопические нефрэктомии остаются редкой операцией у детей с объемными образованиями почек.

Образования шеи у детей. Практика детского хирурга

Д.А. Морозов

ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Образования шеи у детей (Neck Masses) объединяют широкий спектр опухолевой, воспалительной и дизонтогенетической патологии, относящейся к зонам ответственности врачей разных специальностей. Знания особенностей клиники, диагностики каждого из них необходимы во избежание ошибок в тактике и лечении в том числе злокачественных новообразований. В докладе представлены данные клинического анализа собственного опыта сотен операций и современные литературные сведения относительно вариантов образований шеи у детей: кистозных и солидных, связанных и не связанных с лимфатическими узлами, расположенных в разных локусах. Представлены рабочая классификация, клиническая характеристика различных

образований шеи, место неинвазивных (сонографии, доплерографии, лимфографии) и минимально инвазивных (тонкоигольная аспирационная биопсия) методов исследования, дифференциальной диагностики. Наибольшее внимание уделено хирургии срединных и боковых кист шеи, тератомам, хирургической патологии щитовидной железы, узловым формам зоба и дифференцированному раку, болезни Грейвса, аденомам щитовидной и паращитовидных желез. Обозначены основные принципы хирургии шеи у детей, периоперационное планирование, меры профилактики осложнений, нейромониторинг, а также взаимодействие с педиатрами, эндокринологами, онкологами, врачами других специальностей на всех этапах лечения.

Рецидивы лимфомы Ходжкина: достижения и перспективы

Н.В. Мякова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Отличный ответ на терапию первой линии среди детей и подростков с лимфомой Ходжкина ограничивает возможности оценки эффекта химиотерапии второй линии (небольшое число больных с рецидивами и резистентными формами). Это отчасти объясняет отсутствие стандарта лечения больных после неудачи химиотерапии первой линии. Большинство авторов признается, что прогноз после рецидива зависит от срока его возникновения и распространенности. Дети с локализованным поздним рецидивом (≥ 12 мес после завершения терапии), получившие на начальном этапе ограниченное количество циклов рискадаптированной химиотерапии и/или лучевую

терапию в низкой дозе на вовлеченные поля (LD-IRFT) в качестве консолидации, имеют высокую вероятность достижения долгосрочной выживаемости после проведения стандартной интенсивной химиотерапии второй линии. При рефрактерном течении заболевания или раннем рецидиве, как правило, нужны дополнительные агенты (таргетная терапия, иммунотерапия) для достижения ремиссии с последующей консолидацией в виде трансплантационных технологий. За последние несколько лет в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева накоплен значительный опыт лечения детей и подростков с рецидивными и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина, в том числе с помощью инновационных препаратов.

Дефекты тромбоцитов при синдроме Вискотта–Олдрича

С.И. Обыденный, А.А. Мартыанов, А.Л. Хорева, Е.О. Артеменко, Д.С. Морозова, А.Е. Болдова, О.И. Ан, А.А. Игнатова, А.Н. Свешникова, А.А. Масчан, Г.А. Новичкова, А.Ю. Щербина, М.А. Пантелеев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Синдром Вискотта–Олдрича (СВО) характеризуется иммунодефицитом и микротромбоцитопенией, патогенез которой, несмотря на проводимые различными группами исследования, не до конца ясен. С целью охарактеризовать патомеханизмы тромбоцитопении при СВО мы исследовали особенности морфологии и функции тромбоцитов пациентов с генетически подтвержденным диагнозом в сравнении со здоровым контролем. Мы исследовали динамику концентрации цитозольного кальция, потенциала митохондриальной мембраны и экспозиции фосфатидилсерина (ФС) в одиночных адгезированных тромбоцитах с помощью конфокальной микроскопии. Кроме того, мы исследовали кальциевую сигнализацию с помощью проточной цитометрии, а также охарактеризовали подвижность нейтрофилов в присутствии тромбоцитарных тромбов, сформированных при прокачивании цельной крови через проточную камеру с коллагеновой подложкой. Адгезированные тромбоциты СВО имели более высокий уровень кальция в состоянии покоя, более частые всплески, а их митохондрии чаще теряли мембранный потенциал с последующей экспозицией ФС (в 22,9% тромбоцитов против 3,9% в контроле; $p < 0,001$) после коллапса последних митохондрий по сравнению с контрольными. Это явление блокировалось ингибитором поры перехода митохондрий циклоспорином А, а также

ксестоспонгином С и отсутствием внеклеточного кальция. Тапсигаргин вызывал ускоренную гибель тромбоцитов СВО. Количество тромбоцитарных митохондрий было предиктором для этого: экспонирование ФС тромбоцитами пациентов с СВО составило 33% при наличии в них менее 5 митохондрий, и только 12% при наличии в них 5 митохондрий или более. Суспендированные тромбоциты пациентов с СВО имели повышение внутриклеточной концентрации кальция в покое, но ответ клеток при активации находился в пределах нормы при стимуляции всеми видами активаторов. В тесте функциональной активности тромбоцитов тромбоциты пациентов с СВО имели уменьшенный размер, преактивацию (по PAC1 и Р-селектину для покоящихся тромбоцитов) и сниженную реакцию на сильную активацию смесью CRP + SFLLRN (по PAC1, Р-селектину и прокагулянтным тромбоцитам) по сравнению с тромбоцитами здоровых детей. При этом была обнаружена корреляция ($C = 0,81$, $p < 0,02$) между средним размером тромбоцитов и количеством тромбоцитов у пациентов с СВО. Наши данные показывают, что тромбоциты пациентов с СВО имеют ряд признаков дисфункции, но самой яркой их чертой является экспонирование ФС посредством митохондриально-зависимого некротического механизма, что может способствовать развитию тромбоцитопении.

Цитопения как проявление синдрома предрасположенности к злокачественным заболеваниям

Г.С. Овсянникова, А.В. Павлова, Д.В. Федорова, Е.А. Деордиева, Е.В. Райкина, М.А. Масчан, Н.С. Сметанина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Идиопатические цитопении у детей вызывают трудности при постановке диагноза. При этом часть таких цитопений могут маскировать заболевания из группы синдромов предрасположенности к развитию миелодиспластического синдрома (МДС) или острого миелоидного/лимфобластного лейкоза (ОМЛ/ОЛЛ). Эти синдромы предрасположенности обусловлены герминальными генетическими дефектами и присутствуют у человека с рождения. К ним относятся синдромы, ассоциированные с генами *RUNX1*, *ANKRD24*, *ETV6*, *CEBPA*, *DDX41*, *GATA2*, *SRP7* и *SAMD9/SAMD9L*. С каждым годом перечень этих генов увеличивается.

Несвоевременная диагностика этих состояний может приводить к выбору неадекватного лечения и резко ухудшать прогноз и качество жизни пациентов с синдромами предрасположенности к МДС и ОМЛ/ОЛЛ. В случае генетически подтвержденного синдрома предрасположенности есть возможность провести пренатальную диагностику для исключения повторного рождения в семье ребенка с подобным синдромом, а также генетическая информация может быть использована при выборе донора для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева были ретроспективно оценены данные 32 пациентов с синдромами *GATA2* ($n = 10$), *RUNX1* ($n = 12$), *ANKRD24* ($n = 8$), *ETV6* ($n = 2$) в возрасте от 0 до 18 лет, обратившихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с 2013 по 2020 г. Средний возраст пациентов с синдромом *GATA2* составил 10,5 года (2,8–17,6 года). Преобладающими проявлениями были лейко- (10/10) и нейтропения (9/10), а также моноцитопения (10/10). У 8/10 пациентов наблюдался гипоклеточный костный мозг (КМ) (бласты < 5%), при этом были выявлены моносомия 7, трисомия 8 или нормальный кариотип в КМ у 4, 1 и 5 пациентов соответственно. У 1 паци-

ента произошла трансформация МДС в ОМЛ в течение 1,2 года после дебюта цитопении. При тщательном обследовании у 8/10 пациентов выявлены различные аномалии, указывающие скорее на конституциональный характер заболевания, нежели на приобретенный. У 5/10 пациентов наблюдался Эмбергер-подобный фенотип (глухота и/или лимфедема/гидроцеле), у 3 выявлены пороки мочеполовой системы и у 3 – пороки сердца или желчевыводящих путей, что ранее считалось нехарактерным для этого синдрома. У 8/10 пациентов отмечен отягченный инфекционный анамнез. Одна пациентка погибла от инфекции, вызванной *V. Zoster*.

У 12 детей с тромбоцитопениями были найдены герминальные мутации гена *RUNX1*. У 6 из 10 пациентов наблюдался отягченный семейный анамнез в виде тромбоцитопении, а также 8 случаев лейкозов. У 8 пациентов была выявлена тромбоцитопения, ассоциированная с мутациями в *ANKRD26*. В 4 из 5 семей присутствовала семейная история в виде тромбоцитопении, случаев лейкоза не зафиксировано. У 2 пациентов выявлена тромбоцитопения, ассоциированная с *ETV6*. У 1 из пациентов наблюдался ОЛЛ, а также признаки иммунодефицитного состояния (до дебюта ОЛЛ). Среди пациентов с герминальными мутациями в *RUNX1* или *ANKRD26* не было выявлено конституциональных особенностей или вовлечения других линий кроветворения. В отличие от литературных данных, наши пациенты дебютировали в значительно более раннем возрасте: в 83% и 50% случаев до 1 года жизни при *RUNX1* и *ANKRD26* соответственно.

Таким образом, идиопатические цитопении у детей требуют тщательной и глубокой диагностики, так как часть из них оказываются наследственными синдромами предрасположенности к гемобластомам, что определяет тактику терапии и наблюдения.

Виды оперативных вмешательств, выполненных в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, при лимфатических мальформациях у детей

Р.С. Оганесян, Н.С. Грачев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. Лимфатические мальформации (ЛМ) области головы и шеи, не являясь истинными опухолями, представляют собой аномалии развития лимфатических сосудов, клинически выражающиеся наличием мягкотканых безболезненных образований, зачастую захватывающих несколько органов и систем.

Цель. Оптимизировать результаты лечения пациентов детского возраста с ЛМ области головы и шеи.

Материалы и методы. За период с 2012 по 2020 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева были пролечены около 200 пациентов с ЛМ различных локализаций. Из них около 65% были пролечены методом склеротерапии. Семидесяти пяти пациентам было выполнено 108 различных операций. Сорока четырем процентам оперированных пациентов хирургические вмешательства выполнялись повторно в связи с инициально запланированной этапностью или развитием рецидива. Тридцать шесть оперативных вмешательств проводились с использованием нейромониторинга с целью сохранения целостности нервных стволов.

Результаты. Среди проведенных операций: удаление ЛМ подчелюстной области – 15, удаление ЛМ мягких тканей шеи – 28, удаление ЛМ лица – 22, консервативная паротидэктомия – 7, удаление ЛМ языка – 4, эндоларингеальное удаление ЛМ гортаноглотки – 4, удаление ЛМ структур глаза – 6, экзентерация орбиты – 1, удаление обширных ЛМ сложной локализации комбинированными доступами – 9, удаление ЛМ не челюстно-лицевой локализации – 12.

Тринадцать процентам пациентов требовались сопутствующие операции, такие как: эндоскопическая трансназальная декомпрессия орбиты, трахеостомия, трахеопластика или закрытие трахеостомы, гастростомия, остеотомии челюстей, удаление зубов.

Выводы. Лечение лимфатических мальформаций, как и многих других неоплазий детского возраста, требует междисциплинарного подхода детских хирургов, челюстно-лицевых хирургов, оториноларингологов, интервенционных радиологов, стоматологов, офтальмологов, эндоскопистов.

Таргетная терапия в детской нейроонкологии: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Л.И. Папуша

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Молекулярно-направленная, или целевая ("target"), терапия представляет собой применение специальных препаратов – ингибиторов патологических белков, образующихся в результате экспрессии патологических или мутантных генов. Поэтому главным условием такого лечения является тщательный молекулярно-генетический анализ с использованием в частности методов секвенирования следующего поколения (NGS). Основная область применения таргетной терапии в детской нейроонкологии – глиомы низкой степени злокачественности (ГНС3) с перестройкой гена *BRAF* и инфантильные глиомы высокой степени злокачественности (ГВС3) с наличием химерных генов *NTRK1/2/3*, *ALK*, *ROS1*.

Проведен анализ эффективности и безопасности *BRAF*- и *MEK*-ингибиторов у пациентов с ГНС3 и *TRK*-ингибиторов у больных с инфантильными ГВС3.

BRAFV600E-позитивные глиомы ($n = 33$): основными гистологическими вариантами были пилоидная астроцитома ($n = 23$) и плеоморфная ксантоастроцитома ($n = 7$). В большинстве случаев опухоль локализовалась в срединных структурах ($n = 15$) и в полушариях головного мозга ($n = 10$). У 1 пациента зафиксирован случай трансформации доброкачественной глиомы в чрезвычайно злокачественную опухоль – глиобластому. У 21 из 33 пациентов после применения стандартных протоколов химиотерапии развивалась прогрессия заболевания. Восемнадцати пациентам назначена таргетная терапия: в 4 случаях в первой линии терапии (в рамках международного клинического исследования), в 14 случаях после предшествующих линий химиотерапии. Проведен анализ оценки ответа на терапию у 11 пациентов с длительностью терапии более 3 мес. Пяти пациентам проводилась монотерапия *BRAF*-ингибиторами (дабрафениб – 4, вемурафениб – 1), в 6 случаях была назначена комбинация *BRAF*- и *MEK*-ингибиторов (дабрафениб + траметиниб). Инициально у всех пациентов зафиксирован ответ на терапию: полный ответ – 2, частичный ответ – 7, стабилизация болезни – 2. Прогрессия болезни развивалась только в случае отмены терапии

у 2 пациентов (у 1 больного терапия возобновлена, полный ответ сохраняется). Переносимость терапии удовлетворительная, из нежелательных побочных эффектов отмечались кожная токсичность I–II степени, лихорадка.

KIAA1549-BRAF-позитивные ГНС3 ($n = 83$): основными гистологическими вариантами были пилоидная астроцитома ($n = 76$) и пиломиксоидная астроцитома ($n = 3$). В большинстве случаев опухоль локализовалась в хиазмально-селлярной области ($n = 44$), мозжечке ($n = 18$) и в области ствола ($n = 13$). Прогрессия заболевания развивалась у 45% пациентов. Таргетная терапия в виде монотерапии траметинибом назначена 11 пациентам. У всех больных зафиксирован ответ на терапию (полный ответ – 1, частичный ответ – 6, стабилизация болезни – 4). Прогрессия болезни развивалась также только на фоне отмены терапии у 2 пациентов. Переносимость терапии удовлетворительная, наиболее частым нежелательным явлением была кожная токсичность I–II–III степени.

Таргетная терапия *NTRK*-ингибитором (энтректиниб) была назначена 2 пациентам с инфантильными ГВС3 полушарной локализации с химерными транскриптами *ETV6-NTRK3* и *ZCCHC8-ROS1* после развития прогрессии заболевания на фоне стандартных режимов химиотерапии. В обоих случаях зафиксирован быстрый и стойкий ответ на терапию энтректинибом. Длительность терапии составляет 12 мес и 5 мес соответственно. Из нежелательных побочных эффектов отмечалась только транзиторная нейтропения у 1 пациента.

Таргетная терапия является более эффективной терапевтической опцией в сравнении со стандартными режимами химиотерапии у пациентов с ГНС3 с перестройкой гена *BRAF* и у пациентов с инфантильными ГВС3 полушарной локализации с перестройками генов тирозинкиназ. Назначение данной терапии возможно только при выявлении соответствующего предиктивного биомаркера, поэтому проведение молекулярно-генетических исследований ткани опухоли является обязательным стандартом диагностики.

Методы проточной цитометрии в современной практике иммунолога и онкогематолога

Д.Е. Першин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

В последнее десятилетие существенно улучшились качество и скорость диагностики различных генетически детерминированных состояний в иммунологии и онкогематологии. Усовершенствование молекулярно-биологических методов, в частности внедрение в клиническую практику высокопроизводительного секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS), позволяет регулярно верифицировать от 10 до 15 новых генетических дефектов ежегодно. Современная мультицветная проточная цитометрия является гибким и быстрым способом оценки клеточного состава, экспрессии различных антигенов и функциональных особенностей лимфоцитов, позволяя врачу быть ориентированным в быстрорастущей группе состояний.

Кроме основного диагностического применения существенным преимуществом является возможность производить мониторинг клеточных субпопуляций в течение терапии, осуществлять иммунологическое сопровождение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а также выступать инструментом контроля качества производства различных биомедицинских клеточных продуктов, как, например, производство CAR-T (chimeric antigen receptor of T cells) лимфоцитов. Лабораторные методы с использованием проточной цитометрии являются неотъемлемой частью диагностического арсенала современной онкогематологии и иммунологии, позволяя сузить круг возможных диагнозов, а во многих случаях и точно установить тип заболевания.

Новые технологии – новые осложнения (синдром нейротоксичности и синдром «цитокинового шторма» при CAR-T-клеточной терапии)

А.А. Петраш

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

СAR-T-клеточная терапия является инновационной и прорывной методикой лечения рефрактерных или рецидивирующих форм острого лимфобластного лейкоза из В-предшественников. Первое введение в России было проведено в 2018 г. в стенах ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Однако ее применение также ассоциируется с уникальными и потенциально опасными осложнениями: синдромом высвобождения цитокинов (CRS) и синдромом нейротоксичности, ассоциированным с иммунными эффекторными клетками (ICANS). Около трети пациентов с наиболее

тяжелыми клиническими проявлениями этих синдромов нуждались в проведении интенсивной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. При этом 80% из них потребовалась оксигенотерапия, 65% – искусственная вентиляция легких, 60% – вазопрессорная поддержка и 30% – экстракорпоральные методы детоксикации.

Специалистам по интенсивной терапии, работающим в онкогематологических стационарах, необходимо иметь понимание и знания по диагностике и неотложной терапии этих осложнений.

TACE при саркоме печени у детей. Первый опыт в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

А.В. Петрушин¹, О.В. Мелехина², Д.Г. Ахаладзе¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

Трансартериальная химиоэмболизация (TACE) является «золотым стандартом» при лечении злокачественных опухолей печени у взрослых пациентов. Однако, по данным мировой литературы, у детей данный метод применяется нечасто. Как правило, встречаются сообщения о единичных случаях применения TACE в детском возрасте, хотя значимость ее трудно переоценить, особенно при неоперабельных химиорезистентных злокачественных поражениях печени.

На базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в 2020 г. проходила лечение девочка 14 лет с диагнозом: недифференцированная эмбриональная саркома печени. T2NxM0. По данным обследования (ультразвуковое исследование (УЗИ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)) у ребенка определялась опухоль в правой доле печени, размерами 195 × 183 × 264 мм, объем – 4800 см³. Учитывая большие размеры образования, а также вовлечение в опухоль сосудов печени, риск летального исхода при хирургической резекции был высоким, R0-резекция технически невыполнима. На момент принятия решения ребенок получил 3 курса химиотерапии по протоколу CWS-2009, на фоне которых размеры опухоли увеличивались. Исходя из этих обстоятельств, решено было выполнить TACE с последующей селективной трансартериальной химиотерапией.

Сначала был выполнен первый этап лечения: TACE и селективная трансартериальная химиотерапия. При первичной ангиографии выявлено, что источником кровоснабжения опухоли является собственная печеночная артерия,

ветвь диафрагмальной артерии, ветвь верхней брыжеечной артерии, а также коллатеральная ветвь, отходящая от правой почечной артерии. В качестве эмболизирующего агента была использована эмульсия: липиодол + доксорубицин (50 мг), а также ненасыщаемые микросферы 500–700 мкм, затем проведена селективная химиотерапия в собственную печеночную артерию цисплатином (100 мг) и доксорубицином (25 мг) в течение 5 ч. В послеоперационном периоде постэмболизационный синдром был выражен незначительно и проявлялся в виде субфебрильной лихорадки в течение 3 дней.

Через 2 нед выполнен 2-й этап TACE также с последующей трансартериальной селективной химиотерапией. Эмболизация проводилась масляной эмульсией: липиодол с доксорубицином (50 мг) и насыщенными микросферами (200–400 мкм), насыщенными оксалиплатином (50 мг). Затем была проведена селективная химиотерапия доксорубицином (25 мг) и оксалиплатином (25 мг) в течение 3 ч. В послеоперационном периоде постэмболизационный синдром проявлялся в виде субфебрилитета в течение 6 сут и более в животе на протяжении 5 сут.

В результате проведенного лечения мы отмечали уменьшение размеров опухоли более чем на 50%, по данным контрольного обследования (УЗИ, МСКТ, МРТ) объем опухоли после 2 этапов химиоэмболизации составил 2144 см³.

Таким образом, анализ полученных данных позволяет сказать, что TACE может являться альтернативой при неоперабельных химиорезистентных злокачественных опухолях печени у детей и может быть включена в протоколы лечения.

Злокачественные новообразования желудка у детей

С.Г. Подлипаева, И.В. Захаров, Т.С. Шубина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. Злокачественные новообразования (ЗНО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей встречаются редко. Из-за атипичного и асимптоматического течения большинство из них диагностируются на поздних стадиях. Поэтому визуализация имеет решающее значение.

Цель. Проанализировать клинические случаи ЗНО желудка у детей и оценить возможность улучшения ранней диагностики.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов со ЗНО желудка, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2014 по 2021 г.

Результаты. За указанный период ЗНО ЖКТ были диагностированы у 20 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет. ЗНО встречались несколько чаще в женской популяции (1:1,75). В 18 (90%) случаях по месту жительства выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), из них при первичном обследовании выполнена биопсия 18 (100%) пациентам,

которая оказалась информативной в 9 (50%) случаях.

При поступлении подтвержденный диагноз имели 9 (45%) из 20 пациентов. В 9 случаях диагноз поставлен в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева после ЭГДС с биопсией и в 2 (10%) случаях лапароскопической биопсии новообразования. Первые жалобы возникали в среднем за 5 мес (от 1 до 20 мес) до постановки диагноза. Поражения желудка были вызваны в 65% лимфомой Беркитта, в 15% – воспалительной миофибробластической опухолью (ВМО), в 15% – раком желудка (10% – перстневидно-клеточной аденокарциномой, 5% – муцинозной аденокарциномой). Онкологический анамнез отягощен по раку желудка в 2 (10%) случаях.

Выводы. Ранняя диагностика ЗНО желудка является нерешенной проблемой в связи с редкостью патологии в детской практике. Эндоскопическое исследование с выполнением биопсии имеет высокую диагностическую ценность при постановке диагноза.

Особенности диагностики и лечения болезни Виллебранда у детей

А.В. Полетаев, Е.А. Серегина, А.В. Пшонкин, Н.А. Карамян, Д.В. Федорова, П.А. Жарков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Диагностические возможности выявления болезни Виллебранда (БВ) у детей ограничены во многих регионах нашей страны, в связи с чем в 2019 г. Всероссийским обществом больных гемофилией была создана диагностическая программа, предусматривающая дистанционную диагностику БВ в регионах. За период с 11.04.2019 по 31.03.2021 поступило 136 замороженных образцов периферической крови детей в возрасте до 18 лет из 21 региона Российской Федерации. Оценивали концентрацию антигена и ристоцетин-кофакторную активность фактора Виллебранда (vWF), а также активность фактора свертывания крови VIII (fVIII). Нарушение пробоподготовки было выявлено в 7 (5,1%) образцах. В результате проведенного анализа снижение активности vWF в пределах 30–50% было выявлено в 16,2% случаев, менее 30% – в 14% случаев, а концентрации антигена vWF – в 13,9% и 7,4% проб соответственно. Среди

пациентов с активностью vWF < 30%, 1-му типу соответствовал 4 (21%) пациента, 2-му типу – 14 (73,7%), 3-му типу – 1 (5,3%). Снижение fVIII на фоне нормальных значений активности и антигена vWF – в 7 (5,1%) случаев, при этом снижение отношения активности fVIII к антигену vWF было выявлено у 9 (6,6%) детей. Применение программы дистанционной диагностики БВ позволило выявить патологический результат у 41 (35,3%) пациента, среди которых лабораторная картина, характерная для БВ, была выявлена у 14%, а в повторном уточняющем обследовании с применением расширенной панели лабораторных исследований нуждается 21 (15,4%) пациент. Данная программа имеет большой потенциал, особенно применительно к малонаселенным регионам страны, в которых налаживание региональной диагностики может быть экономически нецелесообразно.

Хирургия нейробластомы различной локализации

Г.С. Рабаев, А.А. Кривоносов, Н.Н. Меркулов, С.Р. Талыпов, Н.Г. Ускова, Д.Г. Ахаладзе

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Нейробластома – это самая частая солидная экстракраниальная опухоль детского возраста. Излюбленное расположение нейробластомы – область надпочечников (35–40%), паравerteбральные нервные ганглии забрюшинного пространства (30–35%) и средостения (16–20%), реже опухоль поражает область шеи (2–3%) и малого таза (1–3%). Объем резекции и возможные хирургические риски оцениваются с помощью системы Image Defined Risk Factors (IDRF), по данным визуализации, согласно классификации предоперационной распространенности опухоли International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS).

Для нейробластомы характерны инфильтративный рост и обрастание магистральных сосудов, что с учетом разнообразных локализаций делает ее уникальной моделью для развития онкохирургии в педиатрии.

В данной работе описан опыт внедрения расширенных циторедуктивных операций (более 90% опухоли) при местно-распространенных нейробластомах, в том числе внедрение алгоритма интраоперационной антикоагулянтной профилактики, направленной на снижение

риска тромбозов. Отражено развитие малоинвазивных хирургических методик, в особенности при локализации опухоли в проекции надпочечников, средостения и малого таза. Все чаще у пациентов с наличием IDRF-рисков отдается предпочтение малоинвазивному доступу, который помимо лучшего косметического дефекта и быстрой реабилитации имеет ряд технических преимуществ, таких как визуализация операционного поля параллельно магистральным сосудам и близкая визуализация выделяемых структур.

Отдельно разобраны хирургические вмешательства у пациентов с нейробластомой нескольких анатомических областей – шеи и средостения, забрюшинного пространства и малого таза, спинномозгового канала, что требует совместной работы нескольких хирургических бригад различных профилей (торако-абдоминальных, ортопедов, челюстно-лицевых хирургов, нейрохирургов).

Мы представляем основные тенденции, технические особенности при хирургии нейробластомы различных локализаций, а также трудности, возникающие при лечении детей с данным заболеванием.

Эволюция генетической диагностики незлокачественных болезней гематологического и иммунологического профиля: путь к совершенству

Е.В. Райкина, М.А. Курникова, И.В. Мерсиянова, Р.Х. Абасов, В.В. Захарова, С.Г. Манн, Л.А. Ясько, А.В. Павлова, Т.В. Варламова, А.М. Киева, Н.С. Сметанина, А.Ю. Щербина, М.А. Масчан, Г.А. Новичкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

В настоящее время выявление генетической основы наследственных болезней стало приоритетным направлением в медицинской генетике. Основными задачами генетического исследования являются подтверждение клинического диагноза, коррекция лечения, проведение медико-генетического консультирования, пресимптоматической диагностики родственникам пациента и возможность пренатальной диагностики. Еще в 2012 г. генетическая диагностика в лаборатории молекулярной биологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проводилась в основном методом прямого секвенирования по Сэнгеру и была возможна только для небольшого пула нозологий, таких как хроническая гранулематозная болезнь (ген *CYBB*), синдром Оменна (гены *RAG1* и *RAG2*), синдром Вискотта–Олдрича (ген *WAS*), тяжелая врожденная нейтропения (ген *ELANE*) и синдром Ниймеген (ген *NBN*). С конца 2015 г. на помощь «золотому стандарту» пришло высокопроизводительное секвенирование нового поколения (NGS). Учитывая генетическую и фенотипическую гетерогенность спектра заболеваний нашего Центра, фокус генетической диагностики сместился на разработку таргетных панелей генов, технически объединенных в одну комбинированную панель, позволяющую в скрининговом режиме оценить варианты в описанных на сегод-

няшний день генах. Так, к настоящему моменту, используются 5 панелей: «Иммунологическая» – 485 генов, «Гемолитические анемии» – 93 гена, «Тромбоцитопении и тромбоцитопатии» – 162 гена, «Костномозговая недостаточность» – 197 генов и «Синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям» – 180 генов. Состав панелей регулярно обновляется с учетом современных данных. Эффективность диагностики с использованием перечисленных панелей генов сопоставима с таковой при исследовании полного экзона, а в ряде случаев и превосходит ее. Собственная биоинформатическая обработка данных секвенирования позволила в значительной степени обойти ограничения метода NGS и улучшить диагностику. Кроме того, в арсенал молекулярно-генетических методов лаборатории входят и другие методы – от полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени до цифровой капельной ПЦР, MLPA, aCGH. Комплексный подход к диагностике генетических заболеваний позволяет эффективно справляться с трудностями в постановке верного диагноза, а в ряде случаев назначать единственно возможный метод лечения редких заболеваний – трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Онкогематологические проявления Х-сцепленного лимфопролиферативного синдрома

А.А. Роппельт, А.Л. Лаберко, В.И. Бурлаков, Н.Ю. Кан, Ю.А. Родина, Д.В. Юхачева, Д.Е. Першин, В.А. Ведмедская, Е.В. Райкина, Т.В. Варламова, А.М. Киева, С.Г. Манн, У.Н. Петрова, И.И. Калинина, Н.В. Мякова, Л.Н. Шелихова, Д.Н. Балашов, И.В. Кондратенко, А.А. Масчан, А.Ю. Щербина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. Х-сцепленные лимфопролиферативные синдромы (ХЛП) – это редкие первичные иммунодефициты (ПИД), характеризующиеся атипичной реакцией на инфекцию, вызванную вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), вследствие чего развивается гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ), дисгаммаглобулинемией и в зависимости от типа заболевания злокачественной лимфопролиферацией и воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК). Наиболее изученными являются ХЛП 1-го (ХЛП1) и 2-го (ХЛП2) типов с мутациями в генах *SH2D1A* и *XIAP* (или *BIRC4*) соответственно. Нами представлена характеристика таких онкогематологических осложнений заболеваний, как лимфома, ГЛГ и цитопения.

Материалы и методы. Проведен анализ данных пациентов, которые наблюдались или были консультированы в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2012 г. и в РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова с 2003 г. до февраля 2020 г. Всего в исследование вошли 19 пациентов с ХЛП1 и 16 – с ХЛП2.

Результаты. Среди пациентов с онкогематологическими осложнениями лимфома наблюдалась у 7 пациентов с ХЛП1 и ни одного с ХЛП2. Ремиссия лимфомы была достигнута у 6 (86%) пациентов. Цитопения различной степени выра-

женности наблюдалась у 4 пациентов с ХЛП1 и 2 – с ХЛП2. Ни у одного из пациентов с цитопенией при ХЛП1 не развился ГЛГ, тогда как у всех больных с ХЛП2 цитопения предшествовала полноценной форме ГЛГ. ГЛГ развился у 8 пациентов с ХЛП1 и 11 – с ХЛП2. ГЛГ-ассоциированная смертность до трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) составила 75% в группе пациентов с ХЛП1 и 0% – с ХЛП2. Ремиссия ГЛГ достигнута в 12,5% случаев при ХЛП1 и в 82% – при ХЛП2.

Выводы. Развитие лимфомы характерно для пациентов с ХЛП1, тогда как ни у одного больного с ХЛП2 лимфома не наблюдалась. ГЛГ – наиболее частое проявление ХЛП. Фульминантное течение ГЛГ при ХЛП1 оправдывает проведение агрессивной терапии в кратчайшие сроки. Для пациентов с ХЛП2 продемонстрирована ремиссия ГЛГ на фоне редуцированной протокольной терапии с использованием таргетных препаратов. Цитопения при ХЛП2 может быть предшественником ГЛГ, тогда как в основе цитопении при ХЛП1 лежат, вероятно, другие иммунные механизмы. Для пациентов с ХЛП ТГСК является куративной опцией, к которой следует прибегать как можно раньше после постановки диагноза.

Современные подходы в терапии нейробластомы группы высокого риска

М.В. Рубанская, А.П. Казанцев, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, Москва

Актуальность. Нейробластома – одна из наиболее часто встречающихся опухолей детского возраста, занимающая 3-е место среди всех злокачественных новообразований детского возраста, уступая лишь опухолям центральной нервной системы и саркомам мягких тканей. Выживаемость пациентов с нейробластомой группы высокого риска остается неудовлетворительной.

Цель. Улучшить результаты лечения пациентов с нейробластомой группы высокого риска.

Материалы и методы. В исследование включены 22 пациента с нейробластомой группы высокого риска, получавших лечение в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2018 по 2020 г.: 13 (59,1%) мальчиков и 9 (40,1%) девочек в возрасте 19–100 месяцев (средний возраст 54,2 месяца). Все пациенты имели метастатическое поражение костей и костного мозга. Медиана времени наблюдения за больными составила 31,2 мес. Пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от режимов индукционной полихимиотерапии (ПХТ): в группе 1 ($n = 14$; 63,6%) дети получали ПХТ согласно протоколу COG с включением деметилирующего агента (5-азациитидин) в первый и второй блок индукции, в группе 2 ($n = 8$; 36,4%) – стандартные режимы ПХТ по протоколу COG. В обеих группах выполнялись хирургическое лечение, высокодозная химиотерапия и лучевая терапия. Консолидация проводилась в стандартном режиме препаратами треосульфан и мелфалан с включением деметилирующего агента (5-азациитидин). Десять (45,5%) больных, не достигших полного

эффекта от индукционной химиотерапии, получили системную радиотерапию ^{131}I -метайодбензилгуанидином (^{131}I -MIBG).

Результаты. Непосредственная эффективность (соотношение числа полученных полных и частичных эффектов) индукционной химиотерапии в группе 1 составила 71,1% ($n = 10$), в группе 2 – 75,1% ($n = 6$). Санация костного мозга (СКМ) при проведении индукционной химиотерапии в группе 1 после 1-го блока отмечена в 8 (58,5%) случаях, у остальных больных СКМ была достигнута после проведения 2–5 блоков ПХТ. СКМ после первого блока химиотерапии у пациентов группы 2 наблюдалась в 5 (62,8%) случаях; у 2 (24,7%) больных СКМ достигнута после 2–5 блоков ПХТ и у 1 (12,5%) пациента не зарегистрирована перед консолидацией. Двухлетняя общая выживаемость больных с 4-й стадией в группе 1 составила $62,6 \pm 14\%$, в группе 2 – $57,1 \pm 14,7\%$, 2-летняя бессобытийная выживаемость – $37,4 \pm 14,5\%$ и $33,1 \pm 11,7\%$ соответственно. При выполнении однофакторного регрессионного анализа установлено, что применение системной радиотерапии значимо коррелирует с отсутствием прогрессирования или рецидива заболевания.

Выводы. Режим индукционной ПХТ с деметилирующим агентом, применяемый в группе 1, не показал более высокой непосредственной эффективности: общая и бессобытийная выживаемости в группах существенно не отличаются. Пациентам, у которых после завершения индукционной ПХТ определяется активная остаточная опухолевая ткань, показано проведение системной радиотерапии с ^{131}I -MIBG.

Инвазивные микозы у иммунокомпрометированных детей: взгляд из НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Г.Г. Солопова, С.В. Бегунова, Ж.В. Маркова, О.С. Кожушная, Г.А. Новичкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Основной грамотной стратегии противогрибковой терапии является возможность проведения диагностики инвазивных микозов (ИМ). Помимо понимания факторов риска и особенностей, характерных для иммунокомпрометированных детей, необходимы мультидисциплинарный подход и проведение комплексной инвазивной диагностики ИМ. Микозом, который может клинически проявиться в виде фебрильной нейтропении либо сепсиса/септического шока, является кандидемия. «Золотым стандартом» диагностики по-прежнему является гемокультивирование. В период 2013–2021 гг. в Центре зарегистрировано развитие 92 эпизодов кандидемии у 87 больных со средней частотой 4,15 на 1000 уникальных пациентов, или 8 эпизодов на 100 000 койко-дней, было доказано достоверное снижение. В этиологической структуре преобладали виды *C. non-albicans*, в первую очередь *C. parapsilosis*. Большинство пациентов получили терапию эхинокандинами (ЭК). Достоверными факторами неблагоприятного исхода явились развитие септического шока, неудаление центрального венозного катетера. Тридцатидневная выживаемость составила 73%, общая выживаемость – 58%.

Наиболее частым видом ИМ явился инвазивный аспергиллез (ИА), который был диагностирован у 224 больных со средней частотой развития 10 на 1000 уникальных пациентов. Преимущественно ИА развивался у пациентов с рецидивом/рефрактерным течением гемобластозов, второй по частоте группой явились пациенты с первичными иммунодефицитными состояниями. В 35% случаев ИА развивался после

трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В этиологической структуре отмечалось большое разнообразие видов, преобладал *Asp. fumigatus*. Терапию проводили преимущественно вориконазолом, реже липидными или липосомальными формами амфотерицина В (лп/лс амфоВ). Общая выживаемость составила 73%.

Редкий вид ИМ – мукомикоз (ММ) развивался у 32 пациентов с острыми лейкозами со средней частотой 1%. Преимущественной клинической формой была риноорбитальная, реже легочная и гастроинтестинальная. Наиболее эффективным методом диагностики ММ явился гистологический, флуоресцентная микроскопия нативного материала была результативна в 80%, культуральная диагностика – в 48%. Идентификация до вида была возможна в 58%, в том числе с помощью внедрения методов ITS-секвенирования; основными патогенами явились *L. corymbifera* и *Rhizopus spp.* Первая линия терапии всегда состояла из лп/лс амфоВ, в 80% случаев – из комбинации с позаконазолом и/или ЭК. При проведении хирургического лечения (70%) был достоверно продемонстрирован меньший уровень смертности. Тридцатидневная выживаемость составила 75%, общая выживаемость – 45%.

Таким образом, развитие любого вида ИМ, в том числе безобидной на первый взгляд кандидемии, ассоциировано с высоким уровнем смертности. Ранняя диагностика, реализуясь при внедрении современных методов исследований и стратегии междисциплинарного взаимодействия, является залогом своевременной успешной терапии.

Стратегия инфекционного контроля в клинике детской онкологии и гематологии: возможности и результаты

Г.Г. Солопова, С.В. Бегунова, Ж.В. Маркова, Е.В. Розанцева, О.В. Пименова, А.В. Сацук, Ю.Л. Щемелинская, Г.А. Новичкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Основной проблемой безопасности пациентов, находящихся в стационаре, является развитие инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Согласно данным международной статистики, ИСМП регистрируют у каждого десятого госпитализированного пациента или у каждого третьего, получающего лечение в отделении интенсивной терапии. Известно, что более 50% ИСМП можно предотвратить с помощью стратегии профилактики и контроля инфекций.

В нашем Центре впервые в России было создано отделение, где в формате постоянного взаимодействия работают специалисты, изучающие особенности развития, диагностики и лечения инфекционных осложнений у иммунокомпрометированных детей. Диагностический процесс инфекционных осложнений лежит в основе как их профилактики, так и лечения, поэтому перед нами стояла задача развития максимально точной и быстрой диагностики. За счет внедрения новейших методик удалось сократить время проведения исследований на 48–72 ч, а получение результатов достоверно ускорить до менее чем 24 ч. Одним из актуальных направлений инфекционной диагностики является клиническая микология, которая была внедрена и проводится в соответствии с международными стандартами и рекомендациями, включая молекулярные методы исследования. В целях максимально грамотного и рационального назначения антимикробных препаратов были разработаны алгоритмы эмпирической терапии фебрильной нейтропении, терапии инвазивных микозов. В практике был реализован подход превентивного скрининга резистентных микро-

организмов, позволяющий персонифицировать назначение антибактериальных препаратов. В целях профилактики роста антибиотикорезистентности контролируется потребление антибиотиков, в первую очередь карбапенемов. Алгоритмом, с помощью которого удалось значительно снизить расход антибиотиков широкого спектра без увеличения числа инфекционных осложнений, явился алгоритм профилактики инфекций, связанных с оперативными вмешательствами. Еще одним важным показателем эффективности проводимых профилактических мероприятий является частота катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК), которая достоверно снижается. При внедрении новой системы подсчета «истинных» случаев КАИК за 2020–2021 гг. мы видим дальнейшее снижение частоты, что, вероятно, связано с более строгим соблюдением эпидемиологических мероприятий. Так как наиболее частой причиной развития ИСМП является нарушение медперсоналом техники гигиенической обработки рук, в Центре уделяется очень большое внимание данной проблеме – разработаны алгоритмы, постеры, видеофильмы. Проводится оценка приверженности персонала и регулярное обучение, так, к 2020 г. было отмечено значительное повышение показателей. В соответствии с принципами безопасности обучение проходит весь медицинский персонал, включая новых сотрудников и врачей-ординаторов. Процесс создания алгоритмов является творческим и инновационным, в частности разработаны иллюстрированные пошаговые фотоалгоритмы в целях достижения наиболее высоких результатов лечения.

Результаты наблюдения за детьми при гемобластозах с ранними глазными проявлениями нейрорлейкоза

Н.А. Ступакова, Б.С. Першин, Н.В. Мякова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Лейкоз является самым распространенным злокачественным заболеванием детского возраста. Одним из осложнений острой лимфобластной и миелобластной лейкемии является нейрорлейкоз. Это жизнеугрожающее заболевание, которое может манифестировать офтальмологическими симптомами, при офтальмоскопии проявляющимися специфической инфильтрацией зрительного нерва.

Нами диагностировано 5 клинических случаев. Было проведено офтальмологическое обследование, которое включало в себя визометрию, офтальмоскопию, тонометрию,

флуоресцентную ангиографию и цитологическое исследование передней камеры. При обнаружении бластных клеток проводилось интравитреальное введение метотрексата в дозе 0,4 мг/0,1 мл.

Таким образом, своевременное обнаружение глазных проявлений лейкозной нейропатии у детей, доказанной инструментальными и лабораторными данными, позволяет начать раннее лечение пациента по основному заболеванию, а доказательное применение интравитреальной химиотерапии позволяет оказать качественную медицинскую помощь детскому населению.

Лечение хронической иммунной тромбоцитопении у детей: в поисках правильной парадигмы

Е.В. Сунцова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся изолированным транзиторным или персистирующим снижением числа тромбоцитов в периферической крови и геморрагическим синдромом различной степени тяжести. Частота развития ИТП у детей составляет 1,9–6,4 случая на 1 000 000 человек в год, из них около 30% детей развивают персистирующую и до 10–20% – хроническую ИТП. Тяжесть ИТП определяется частотой и выраженностью кровотечений, а также потребностью в их лечении. Жизнеугрожающие кровотечения у детей развиваются очень редко, но их катастрофический характер и непредсказуемость развития вызывают серьезную обеспокоенность родителей, пациентов и лечащих врачей. У ребенка с хронической ИТП риск развития тяжелых геморрагических осложнений сохраняется на протяжении многих лет и, соответственно, качество жизни всей его семьи значительно страдает. В настоящее время при тяжелых формах ИТП все шире применяют агонисты тромбопозитиновых рецепторов (ТПО-РА), препараты ромиплостим и элтромбопаг,

которые способны снизить риск возникновения серьезных геморрагических осложнений. По нашему клиническому опыту ТПО-РА являются безопасным видом терапии для детей и позволяют достигать длительного тромбоцитарного ответа при тяжелой хронической ИТП примерно в 50%. При резистентности к другой ИТП-направленной терапии возможно применение ТПО-РА на ранних сроках заболевания. В случаях неэффективности или непереносимости одного из ТПО-РА терапевтический эффект может оказать его смена. В экстремальной ситуации при развитии жизнеугрожающего геморрагического осложнения совместное назначение комбинированной неотложной терапии и ТПО-РА может способствовать поддержанию «безопасного» числа тромбоцитов и профилактике повторного кровотечения. К сожалению, несмотря на достигнутые результаты, значительная часть детей не достигает удовлетворительного терапевтического эффекта или развивает нежелательные явления терапии, что требует дальнейшего целенаправленного поиска подходов к лечению тяжелой ИТП у детей.

Острый лимфобластный лейкоз у детей с синдромом Дауна: опыт группы «Москва–Берлин»

Р.Н. Супрун

ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар

Актуальность. Дети с синдромом Дауна (СД) имеют высокий риск развития острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), при этом в отличие от пациентов со «спорадическим» ОЛЛ (не-СД-ОЛЛ) в этой когорте пациентов отмечаются худшие результаты лечения, связанные с повышенной токсичностью терапии и увеличением частоты рецидивов. В последнее время появляется все больше данных о том, что у многих больных с СД имеет место особая разновидность ОЛЛ, а именно В-линейная Ph-like лейкоемия с активацией сигнального пути JAK-STAT.

Цель. В докладе представлен опыт лечения ОЛЛ у больных с СД по оригинальному отечественному протоколу «Москва–Берлин».

Материалы и методы. В серии исследований ALL-MB 2002/ALL-MB 2008/ALL-MB 2015 научно-клинической мультицентровой группой «Москва–Берлин» зарегистрировано 135 больных, у которых ОЛЛ развился на фоне СД. Выживаемость рассчитана по методу Каплана–Майера, анализ токсичности и клинико-генетические параметры исследованы с помощью методов непараметрической статистики. Основным методологическим подходом является “matched-pair method”, когда каждому пациенту с СД из базы «Москва–Берлин» выбран больной с идентичными клиническими параметрами, но без СД. Таким образом, были полу-

чены абсолютно одинаковые группы больных, которые отличаются друг от друга только по одному признаку – наличию или отсутствию СД.

Результаты. Пациенты с СД-ОЛЛ составили 1,63%. Преобладающая возрастная группа пациентов с СД-ОЛЛ – 3–10 лет. Среди них не было ни одного пациента с Т-ОЛЛ, и значимо реже встречались как благоприятные, так и неблагоприятные генетические аномалии. Не обнаружено различий в раннем ответе на терапию между пациентами с СД-ОЛЛ и не-СД-ОЛЛ. Бессобытийная и общая выживаемость пациентов с СД-ОЛЛ была существенно ниже, чем в группе сравнения. Не обнаружено различий в риске развития рецидивов, тогда как летальность, связанная с терапией, значимо выше у пациентов с СД-ОЛЛ, причем на всех этапах терапии.

Выводы. Результаты терапии пациентов с СД-ОЛЛ на сегодняшний день остаются неудовлетворительными, что определяет необходимость оптимизации терапии за счет разработки новых подходов к сопроводительной терапии, использования таргетных препаратов и иммунотерапии, изучения молекулярно-генетических особенностей СД-ОЛЛ. Основной проблемой у этих пациентов остается высокая токсичность терапии и связанная с ней летальность.

Торакоскопические операции в детской солидной онкологии

С.Р. Талыпов, Д.Г. Ахаладзе, Н.Н. Меркулов, Г.С. Рабаев, Н.Г. Ускова, Н.С. Грачев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. Видеоэндоскопические операции у детей, обладая рядом общеизвестных преимуществ, в настоящее время уже считаются операциями выбора при ряде онкологических заболеваний. При проведении визуализации (мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) не всегда удается достоверно оценить распространенность опухолевого процесса по плевральной полости, особенно в случае, если очаги небольших размеров и контраст-негативны. Торакоскопия позволяет непосредственно визуализировать очаги небольших размеров, дает возможность провести биопсию, выполнить удаление новообразования, а после – восстановить целостность анатомических структур. В связи с этим показания к применению малоинвазивной техники постоянно расширяются.

Материалы и методы. В отделении онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2012 г. выполняются торакоскопические операции у детей по поводу удаления солидных новообразований полости грудной клетки, как первичных, так и метастазов. Наиболее часто операции проводятся по поводу удаления нейрогенных опухолей средостения, обследование и лечение которых в нашем Центре осуществляется по протоколу NB-2004. В ряде случаев интраоперационно приходится сталкиваться с обрастанием опухолью магистральных сосудов (грудная аорта, подключичная, вертебральная артерии), при этом вовлеченный сосуд прецизионно выделяется из опухоли на всем его протяжении. У части детей торакоскопия проводится нами после ранее выполненных открытых операций в других клиниках, что требует проведения висцеролиза вследствие спаечного процесса в плевральной полости. Такая же ситуация наблюдается при выраженном сокращении опухоли на фоне проведенной химиотерапии или лучевой

терапии. В этих случаях время операции достоверно удлиняется (до 60%).

На легких операции выполняются в случае выявления их вторичного поражения метастазами гепатобластомы, нефробластомы и герминогенно-клеточной опухоли, а также у пациентов с грибковым поражением легкого. Операция проводится обязательно в условиях односторонней вентилиции. При этом в большинстве случаев мы проводим атипичную резекцию легкого с патологическим очагом путем использования сшивающе-режущего аппарата. В случае, если выполнить атипичную резекцию не представляется возможным, выполняется субсегментарная резекция легкого, сегментэктомия или лобэктомия. В случае субсегментарной и сегментарной резекции, дефект паренхимы легкого ушивается обвивным швом с обязательной проверкой на герметичность при его раздувании в конце операции.

Также нами выполняются тимэктомии и резекции тимуса при опухолях и доброкачественной гиперплазии тимуса. Нередко при этом требуется проведение невролиза диафрагмального нерва.

Среди доброкачественных новообразований следует отметить кисты трахеи и пищевода, секвестрацию легкого.

Выводы. Торакоскопические операции оправданы как при первичных опухолях, органических и неорганических, так и при выявлении вторичных (метастатических) очагов. Не во всех случаях являются противопоказаниями к торакоскопии предшествующие оперативные вмешательства, в том числе открытые, а также рецидивы солидных опухолей и прогрессия после завершения терапии. При наличии достаточного опыта проведения операций у онкологических пациентов малоинвазивные технологии могут быть использованы также при вовлечении жизненно важных анатомических структур (магистральных сосудов и нервов).

Борьба с метастазами остеосаркомы в легких: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Н.Г. Ускова, Д.Г. Ахаладзе, Н.Н. Меркулов, С.Р. Талыпов, Г.С. Рабаев, М.В. Тихонова, Е.И. Коноплева, А.Н. Ремизов, А.С. Слинин, А.И. Карачунский, Н.С. Грачев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Остеосаркома (ОС) – самая частая первичная злокачественная опухоль костей у детей и взрослых. В терапии ОС применяется мультимодальный подход, заключающийся в комбинации лекарственного и хирургического лечения. В настоящее время при локализованной форме заболевания общая выживаемость составляет 60–75%, при метастатической форме – 10–30%. В основе этих цифр лежат многолетний труд и достижения междисциплинарного взаимодействия онкологов, хирургов, лучевых диагностов, патоморфологов и молекулярных биологов. Метастазы в легких по-прежнему являются основной причиной болезнь-ассоциированной смерти пациентов с ОС, что заставляет специалистов разных областей медицинских знаний искать пути повышения общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости таких пациентов.

Попытки внедрения в протокол лечения ОС EURAMOS-1 ряда дополнительных препаратов (интерферон альфа-2b, этопозид, ифосфамид, мифамуртид и др.) и проведение гипертермической химиоперфузии легких растворами цисплатина или доксорубицина не привели к статистически значимому увеличению ОВ и БСВ. Лучевая терапия применяется у пациентов с ОС только в паллиативных целях. Радионуклидная терапия с использованием самария-153 или радия-223 применима только в лечении костных метастазов ОС. Иммунотерапия не показала

своей эффективности ввиду генетической гетерогенности и вариабельной экспрессии различных рецепторов клетками ОС.

Эволюция хирургического лечения метастатического поражения легких при ОС идет очень медленными темпами. «Золотым стандартом» по-прежнему остаются этапные торакотомии с пальпаторной ревизией легкого и удалением патологических очагов путем проведения атипичной клиновидной резекции.

С февраля 2018 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева внедрена в практику и усовершенствована методика симультанной билатеральной торакотомии у пациентов детского и подросткового возраста с ОС и двусторонним метастатическим поражением легких. На настоящий момент проведено 18 таких операций; 91,2% удаленных очагов были витальными метастазами с терапевтически индуцированным патоморфозом 0–III степени. У 7 пациентов количество метастатических очагов по результатам предоперационной компьютерной томографии и оперативного вмешательства было недооценено, процент диагностической ошибки равнялся 20%. С учетом всего вышесказанного мы считаем, что максимально быстрое избавление пациента от метастатических очагов путем проведения билатеральной торакотомии является критически важным в хирургическом лечении пациентов с метастазами ОС в легких.

Лучевая терапия у пациентов с нейробластомой

А.Ю. Усычкина, Т.В. Шаманская, Ю.Н. Ликарь, А.А. Логинова, Д.А. Кобызева,
Д.Ю. Качанов, А.В. Нечеснюк

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. Программная терапия в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России проводится на основании рекомендаций протокола NB-2004, в соответствии с которыми дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) 36–40 Гр показана пациентам с нейробластомой (НБ) групп промежуточного и высокого риска с наличием активной остаточной опухоли после индукционной химиотерапии и хирургического вмешательства. Однако у части пациентов оценить инициальный МИБГ-статус не представляется возможным, и в таких случаях ДЛТ проводится в СОД 21 Гр. Дезэскалация дозы также требуется при облучении детей младшего возраста, при большом макроскопическом остатке опухоли, когда в случае подведения СОД 36 Гр увеличивается риск развития осложнений.

Цель. Оценка результатов лечения первичных пациентов с НБ, получавших локальную лучевую терапию на область остаточной опухоли в СОД 21 и 36 Гр.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ пациентов с диагнозом НБ, получавших лечение в отделении лучевой терапии за период 08.2012–12.2020 (средний период наблюдения составил 40 мес). Лучевая терапия проводилась на область остаточной опухоли в СОД 21 и 36 Гр. Проведен анализ частоты развития локальных рецидивов, общей и бессобытийной выживаемости методом Каплана–Майера. Анализ результатов проведен на 31.12.2020. Проанализированы 70 пациентов с НБ высокой ($n = 60$; 85,7%) и промежуточной ($n = 10$; 14,3%) групп риска, получивших ДЛТ. Медиана возраста на

момент проведения лучевой терапии составила 3,5 года (1,2–14,2 года), соотношение по полу мальчики:девочки – 1:1,06. Облучение в СОД 21 Гр получили 32 (45,7%) пациента, в СОД 36 Гр – 34 (48,6%). Четыре (5,7%) пациента получили ДЛТ в СОД 21 Гр с последующим бустом до 36 Гр.

Результаты. В группе, получившей 21 Гр, рецидив заболевания отмечен у 11/32 (34,3%) пациентов, из них у 6 (18,8%) – в области поля облучения. Рецидивы в группе, получившей 36 Гр, выявлены у 12/34 (35,3%) пациентов, при этом в поле облучения – у 1 (3%). В группе пациентов, получивших ДЛТ в СОД 21/36 Гр, все пациенты в ремиссии. Общая 3-летняя выживаемость (ОВ) для всех пациентов составила $78,9 \pm 5,8\%$, безрецидивная выживаемость (БРВ) – $61,6 \pm 6,7\%$. В группе пациентов, получивших 21 Гр и 36 Гр, ОВ составила $70,5 \pm 9,6\%$ и $85,3 \pm 6,9\%$, БРВ – $56,6 \pm 10,2\%$ и $64,2 \pm 9,2\%$ соответственно.

Выводы. Несмотря на отсутствие достоверной разницы в БРВ в группах пациентов, получивших ДЛТ в СОД 21 и 36 Гр, количество локальных рецидивов в когорте больных, у которых СОД составила 36 Гр, значительно меньше. В стремлении снижения объема облучения высокими дозами из-за ожидаемых поздних лучевых осложнений оптимальным решением обеспечения локального контроля может рассматриваться методика облучения остаточного компонента опухоли до СОД 21 Гр с подведением буста на область метаболически активных участков по данным скинтиграфии с МИБГ до СОД 36 Гр.

Современное понимание патологии тромбоцитарного звена гемостаза

Д.В. Федорова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. Наследственная патология тромбоцитов (НПТ) – гетерогенная группа генетически обусловленных расстройств, характеризующихся функциональными и/или количественными дефектами тромбоцитов, а также повышенной кровоточивостью.

Цель. Разработать клиничко-лабораторные алгоритмы диагностики НПТ с учетом особенностей их отдельных форм.

Материалы и методы. В анализ вошли данные обследования детей, обращавшихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в 2016–2020 гг. с жалобами на повышенную кровоточивость и/или изолированную тромбоцитопению в гемограмме. Для объективизации оценки кровоточивости использовались русифицированные варианты шкал ISTH BAT и PBQ. Лабораторное обследование включало функциональные тесты тромбоцитов и молекулярно-генетическое исследование.

Результаты. Обследование на предмет НПТ завершили 98 пациентов. Точный диагноз был установлен у 58 (59%), еще у 8 (8%) диагноз был заподозрен, но требует дополнительного обследования. Наиболее распространенными нозологическими формами были НПТ, ассоциированные с мутациями генов *MYH9* ($n = 16$), *RUNX1* ($n = 11$) и *ANKRD26* ($n = 9$). В 53% случаев точный диагноз не мог быть установлен без применения молекулярно-генетических методов. У 22 (38%) пациентов имеют место НПТ с пред-

расположенностью к развитию гемобластозов. Медианы оценок по шкалам PBQ и ISTH BAT у пациентов с доказанными НПТ были идентичны и составили 2 балла (IQR 0; 3).

Среди 178 пациентов, обследованных на предмет тромбоцитопатий, точный диагноз был установлен у 34 (25 пациентов – тромбоцитопения Гланцмана (ТГ), 9 – другие тромбоцитопатии), еще у 42 имели место неуточненные качественные дефекты тромбоцитов. Все пациенты с ТГ имели системные проявления кровоточивости. Медианы оценок по шкалам кровоточивости ISTH BAT и PBQ составили 8 (IQR 6,5; 11,5) и 7 (IQR 5,5; 10,5) баллов соответственно. Оценки по обеим шкалам были значимо выше ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами с другими качественными дефектами тромбоцитов.

Выводы. Наследственные тромбоцитопении должны включаться в круг дифференциальной диагностики у пациентов с изолированным снижением числа тромбоцитов. Более чем в половине случаев диагноз НПТ может быть установлен только с помощью молекулярно-генетических методов.

Уточнение диагноза тромбоцитопатий возможно в настоящее время в меньшем проценте случаев по сравнению с пациентами с НПТ. Среди больных с качественными дефектами тромбоцитов наиболее тяжелым геморрагическим фенотипом характеризуются пациенты с ТГ.

Реализация современных подходов и стандартов организации психологического сопровождения лечения детей с онкологическими, гематологическими и иммунными заболеваниями. Опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

А.Е. Хаин, Н.В. Клипинина, Е.С. Шуткова, Н.С. Никольская, Т.В. Рябова, М.С. Евдокимова, А.Ю. Смирнов, Я.Л. Захаропуло, Л.М. Магомедова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Успехи в терапии онкологических, гематологических и иммунных заболеваний, увеличение числа пациентов, уже прошедших лечение, а также изменения традиций коммуникации в сторону большей открытости и сотрудничества, роли пациента и семьи в лечебном процессе в целом, повышение внимания к качеству жизни приводят к пониманию необходимости включения различных специалистов психосоциального профиля в мультидисциплинарные команды медицинских учреждений. Сотрудниками отделения клинической психологии Центра им. Дмитрия Рогачева с 2004 г., еще на базе Института детской гематологии в РДКБ г. Москвы, начал разрабатываться комплексный подход к оказанию психологической помощи детям, подросткам и сопровождающим их родителям. Отделение впоследствии стало первым специализированным отделением клинической психологии в детском многопрофильном научно-клиническом центре в нашей стране. За эти годы накоплен большой опыт внедрения доказавших свою эффективность подходов и методов психологической помощи и психологического сопровождения в процессе прохождения различных видов и этапов лечения, с учетом как индивидуальных и семейных, так и социокультурных, организационных факторов адаптации к стрессу и реабилитации.

Реализация современного биопсихосоциального подхода к лечению и международных

стандартов помощи пациентам различного возраста и ухаживающим за ними родителям осуществляется благодаря работе отделения по совершенствованию механизмов взаимодействия медицинской и психосоциальной, а также педагогической команд, своевременному мониторингу уровней дистресса и субъективных трудностей, индивидуальных потребностей в информировании и дополнительной психологической поддержке, разработке и применению различных материалов и методов подготовки к последующему лечению, доступности, непрерывности и последовательности психологического сопровождения. Важное внимание уделяется таким системным аспектам, как создание поддерживающей среды в медицинском учреждении, а также непрерывному дополнительному образованию и поддержке врачей и медицинских сестер/братьев в вопросах, связанных с коммуникацией и работой в условиях высоких эмоциональных нагрузок. Сотрудниками отделения проводится систематическая научно-исследовательская, методическая и образовательная деятельность, основными целями которой является расширение понимания различных психологических аспектов жизнеугрожающих заболеваний у детей и развитие области психологической помощи пациентам и членам их семей на различных этапах лечения.

Применение агонистов рецептора тромбопоэтина в терапии пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича

А.Л. Хорева, Ю.А. Родина, Е.В. Дерипапа, А.А. Роппельт, Д.В. Юхачева, Д.Е. Першин, С.С. Ларин, К.А. Воронин, А.А. Игнатова, М.А. Пантелеев, А.А. Масчан, Г.А. Новичкова, А.Ю. Щербина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. Тромбоцитопения является постоянным и основным симптомом синдрома Вискотта–Олдрича (СВО), приводящим к тяжелым кровотечениям у более 30% пациентов, в том числе и жизнеугрожающим интракраниальным кровоизлияниям у 10–20% больных. Тромбоцитопения при СВО имеет сочетанный генез и обусловлена центральным компонентом – дефектом мегакариоцитопоэза в костном мозге, преждевременным высвобождением тромбоцитов в компартменте костного мозга и периферическим компонентом – усиленным фагоцитозом тромбоцитов макрофагами селезенки. Кроме того, согласно результатам исследования, проведенного на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, у пациентов с СВО выявлены неадекватно низкие уровни эндогенного тромбопоэтина. Эти данные послужили рациональной базой для применения агонистов рецептора тромбопоэтина (аТПО-р) и позволили предположить, что применение ромиплостима или элтромбопага может быть эффективным в коррекции тромбоцитопении при СВО.

Материалы и методы. В исследование вошли 75 пациентов от 0 до 18 лет с генетически подтвержденным СВО, которые получали терапию ромиплостимом или элтромбопагом в максимальных дозах (9–10 мкг/кг/нед и 2–4 мг/кг/сут соответственно) с марта 2012 г. по март 2021 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (www.clinicaltrials.gov; идентификационный код: NCT04350164; NCT04371939). Тромбоцитарный ответ расценивался как полный при достижении уровня тромбоцитов $100 \times 10^9/\text{л}$ и выше, частичный – при повышении количества тромбоцитов на $30 \times 10^9/\text{л}$ и выше от начального уровня тромбоцитов.

Результаты. Терапия аТПО-р ромиплостимом у 60% пациентов с СВО позволила добиться стабильных значений количества тромбоцитов в течение длительного времени (Мед 8 мес) без развития серьезных геморрагических эпизодов. Частота тромбоцитарного ответа в группе пациентов, получавших элтромбопаг, составила 25%, при этом полный ответ не был достигнут ни у одного из пациентов.

Тяжесть геморрагического синдрома после начала терапии значительно уменьшилась в группе пациентов с тромбоцитарным ответом. Интерес представляет тот факт, что в группе пациентов, рефрактерных к терапии аТПО-р, также отмечалась тенденция к снижению клинически значимых кровотечений. Для объяснения отсутствия однозначной корреляции между числом тромбоцитов и тяжестью кровотечений определялась функциональная активность тромбоцитов (ФАТ) до и на фоне терапии. По данным ФАТ в исследуемой группе пациентов были выявлены изменения в виде снижения экспрессии Р-селектина и активной формы интегрина $\alpha\text{IIb}\beta 3$ при нормальной экспрессии его неактивной конформации. Применение аТПО-р не повлияло на активацию тромбоцитов.

В анализируемой когорте пациентов единственным статистически значимым показателем, позволяющим прогнозировать полный ответ на терапию, является базальное количество тромбоцитов. Такие показатели, как возраст на момент инициации терапии аТПО-р, степень тяжести заболевания не влияли на вероятность достижения ответа.

За период наблюдения в исследуемой группе пациентов тяжелых нежелательных явлений, непосредственно связанных с применением аТПО-р, не отмечено. Единственным тяжелым нежелательным явлением, возникшим на фоне терапии, был артериальный тромбоз, зафиксированный у пациента с системным васкулитом и расцененный как его осложнение. У 1 пациента, получавшего элтромбопаг в дозе 3 мг/кг/сут, отмечалась иктеричность склер и кожных покровов без изменения лабораторных показателей.

Выводы. В рамках данного исследования было показано, что терапия аТПО-р является безопасной, эффективной и представляет собой новый терапевтический подход для пациентов с СВО, тяжелой тромбоцитопенией и рецидивирующими эпизодами кровотечений, а также для пациентов с менее тяжелым фенотипом заболевания – Х-сцепленной тромбоцитопенией.

Особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у иммунокомпрометированных детей

Е.В. Цыганова, Е.В. Розанцева, О.С. Кожушная, С.В. Бегунова, Г.Н. Гордеева, А.В. Кондрашова, Г.Г. Солопова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

В исследование включены 68 пациентов (33 мальчика и 35 девочек) из 38 регионов России. Медиана возраста – 9,6 года (8 месяцев – 18 лет). Основные диагнозы: гемобластоз – 47% ($n = 32$): острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – 66% ($n = 21$), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – 22% ($n = 7$), ювенильный миело-моноцитарный лейкоз – 3% ($n = 1$) и лимфомы – 9% ($n = 3$); солидные опухоли 31% ($n = 21$), первичные иммунодефициты – 15% ($n = 10$), апластическая анемия – 6% ($n = 4$) и 1 (2%) пациент с гистиоцитозом. На момент инфицирования COVID-19 44% пациента были в ремиссии по основному заболеванию, 35% ($n = 20$) – рецидив/прогрессия, 21% ($n = 12$) – первично диагностировано. Химиотерапию получил 41 (60%) пациент с медианой 11 дней (0–163) до положительного мазка. Большая часть (62%) получили иммуносупрессивную терапию: глюко-кортикостероиды (ГКС) – 46% (медиана 9 дней, 0–135); реципиенты ТГСК – 13 (19%) (медиана 322 дня, 6 дней – 4,5 года); CAR-T-терапию – 2 (3%) (медиана 241 дня, 4–476). Чаще наблюдалось бессимптомное течение COVID-19 ($n = 31$; 46%), легкое ($n = 17$; 25%), среднетяжелое ($n = 13$; 19%), тяжелое ($n = 7$; 10%). Основные клинические проявления: фебрилитет ($n = 28$; 41%), кашель ($n = 14$; 21%), интоксикация ($n = 13$; 19%), ринит ($n = 10$; 15%), одышка и снижение сатурации минимально до 80% (по 8 случаев, 12%), диспепсические расстройства – 3 (4%), аносмия – 2 (3%). Средняя детекция вируса SARS-CoV-2 методом полиме-

разной цепной реакции – 19 дней (2–97). Терапия основного заболевания была отложена в 54% случаев ($n = 37$): на срок 2–4 нед ($n = 23$; 62%) и более 4 нед ($n = 14$; 38%). В терапии COVID-19: 32 (48%) пациента – не нуждались; плазма реконвалесцентов COVID-19 – 28% ($n = 19$), тоцилизумаб и ГКС – 13 (19%) случаев, ремдесивир – 11 (16%). При анализе количества специфических IgG COVID-19 у 36 из 68 пациентов, в 56% случаев ($n = 20$) зарегистрирован иммунный ответ, у 44% ($n = 16$) ответ не достигнут. Персистенция специфических IgG составила в среднем 2,5 мес (2 нед – 6 мес). Исход заболевания: выздоровление – 59 (87%), смерть – 9 (13%). Причины смерти: атрибутивная летальность – 2 (22%) случая, прогрессия основного заболевания – 5 (56%), другие инфекционные осложнения – 2 (22%): 1 – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность с граммотрицательным сепсисом, 2 – рефрактерный ОМЛ с инвазивным аспергиллезом легких.

Выводы. Развитие COVID-19 у иммунокомпрометированных пациентов часто сопровождалось бессимптомным течением и требовало наблюдения. Однако у детей с онкогематологическими заболеваниями приводило к нарушению тайминга и вероятному ухудшению прогноза. Тяжелое и крайне тяжелое течение наблюдалось при рефрактерности основного заболевания и инициальном поражении легких. Несмотря на иммунокомпрометированное состояние у части пациентов выявлен положительный уровень специфических IgG с персистенцией до 2,5 мес.

Первичные иммунодефициты с доброкачественной лимфопролиферацией – опыт одного Центра

О.А. Швец

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. Первичные иммунодефициты (ПИД) – гетерогенная группа заболеваний со схожими клиническими проявлениями. Доброкачественная лимфопролиферация при ПИД широко представлена от комбинированной иммунной недостаточности до аутовоспалительных заболеваний, имеет различные механизмы развития, обусловленные подлежащими генетическими дефектами, и нуждается в тщательной и своевременной дифференциальной диагностике с целью выбора адекватных подходов к терапии.

Цель. Провести анализ основных клинических проявлений пациентов, проходивших лечение на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и имеющих ПИД с доброкачественной лимфопролиферацией и с известным генетическим дефектом.

Материалы и методы. Проанализированы клинические, лабораторные, инструментальные данные пациентов ($n = 152$). Генетические

основы заболевания выявлялись преимущественно путем выполнения панельного секвенирования, секвенирования по Сэнгеру, в ряде случаев использовались полноэкзомное секвенирование и хромосомный микроматричный анализ. Для количественного определения выраженности лимфопролиферативного синдрома использовалась собственная балльная система.

Результаты. В работу включены пациенты, чей балл за лимфопролиферативный синдром составил 3 единицы и более. Для последующего анализа пациенты распределены на подгруппы согласно существующей классификации ПИД IUIS 2019.

Выводы. В данном докладе продемонстрирована разнородность группы пациентов с ПИД, с доброкачественной лимфопролиферацией, отличия в клинических проявлениях, возможности текущей дифференциальной диагностики и основные подходы к лечению.

Особенности анестезиологического пособия при резекции печени

В.В. Шукин^{1,2}, К.Д. Аветисян¹, Н.П. Леонов¹, Е.А. Спиридонова^{1,3}, Д.Г. Ахаладзе¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.Н. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФГБОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Основным видом лечения злокачественных опухолей печени является резекция органа в пределах здоровых тканей. Стандартной процедурой минимального вмешательства является обширная резекция печени. Во время оперативного вмешательства в задачи анестезиолога входят не только применимые к любому вмешательству анестезия с анальгезией, миорелаксация и обогрев пациента, но и особенности гемодинамической поддержки на различных этапах оперативного вмешательства. Кроме этого, у анестезиолога имеется возможность влияния на величину интраоперационной кровопотери.

Кроме хирургических методов, активно применяемыми в настоящее время (постоянный и перемежающийся Прингл-маневр), уровень интраоперационной кровопотери позволяет уменьшить особенность кровоснабжения печени и возможность влиять на давление в правом предсердии и, следовательно, в верхней и нижней полой вене путем контроля волемической нагрузки и параметров искусственной вентиляции легких.

За период с июня 2017 по март 2021 г. было выполнено 60 обширных резекций печени у 29 девочек и 31 мальчика. Средняя продолжительность оперативного вмешательства составила 360 мин (130–620 мин). Кроме хирургических методов ограничения кровопотери применялось ограничение центрального венозного давления (ЦВД) на уровне 8 ± 4 мм рт.ст. Одним из способов снижения ЦВД являлось

поддержание положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) не более $3,9 \pm 2$ см вод. ст.

Ограничение волемической нагрузки в объеме физиологической потребности на этапе резекции печени приводило к необходимости введения значительных доз вазопрессоров – $0,7\text{--}1,3$ мкг/кг/мин норадреналина для поддержания среднего артериального давления на уровне 65 ± 12 мм рт. ст.

Медиана кровопотери составила 150 мл (0–9000 мл). Хотя, как правило, уровень ЦВД более 5 мм рт. ст. сопровождался более высокой кровопотерей, но в ряде случаев повышение ЦВД более 10 мм рт. ст. не увеличивало объем кровопотери. При этом продолжительность послеоперационного нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии практически не зависела от величины интраоперационной кровопотери, что соответствует данным, опубликованным J. Hughes (2015).

Полученные результаты требуют проведения дальнейшего анализа и осмысления, поскольку на послеоперационную реабилитацию помимо операционной травмы и сопровождающей ее кровопотери также могут оказывать влияние особенности интраоперационной механики дыхания и ее нарушения. Нормализация механики дыхания, к которой относится и поддержание минимально необходимого, но иногда значительного ПДКВ может приводить к уменьшению сроков послеоперационной реабилитации. Для подтверждения этого предположения требуются дальнейшие исследования.

Синдромы предрасположенности к опухолям в детской нейроонкологии

Л.А. Ясько¹, Л.И. Папуша¹, Э.Ф. Валиахметова^{1,2}, А.Е. Друй¹, Е.В. Райкина¹, М.А. Курникова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

Синдромы предрасположенности к опухолям (СПО) ранее считались редкими среди детей с онкологическими заболеваниями, но все более широкое использование высокопроизводительного секвенирования выявило от 8 до 10% детей с СПО, включая синдромы, которые были описаны для взрослых онкологических заболеваний, ранее не связанных с манифестацией в детском возрасте. По результатам исследования MSK-IMPACT, 18% детей с онкологическими заболеваниями имели патогенные (П) и вероятно патогенные (ВП) варианты в генах СПО, 13% пациентов имели П, ВП варианты в генах со средней и высокой пенетрантностью, ассоциированных с аутосомно-доминантными СПО (Fiala E.M., et al. Prospective pan-cancer germline testing using MSK-IMPACT informs clinical translation in 751 patients with pediatric solid tumors. *Nature Cancer* 2021; 3 (2): 357–65). Из них 21% – это пациенты с опухолями головного мозга (ОГМ). Существует ряд ОГМ, ассоциированных с СПО в высокой степени: карциномы сосудистого сплетения – 50% синдром Ли–Фраумени (OMIM#151623), атипичные тератоидно-рабдоидные опухоли – до 40% синдром предрасположенности к рабдоидным опухолям 1-го типа, (OMIM#609322), субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома – ~100% туберозный склероз (OMIM#191100), глиомы зрительного пути – 20–58% нейрофиброматоз 1-го типа (OMIM#162200), SHH медуллобластома (МБ) у пациента < 3 лет – синдром Горлина (OMIM #109400), > 3 лет – синдром Ли–Фраумени, глиомы высокой степени злокачественности (ГВСЗ) у пациента < 18 лет и ряд фенотипических особенностей – синдром дефицита репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (OMIM PS276300).

Биоматериал пациентов с ОГМ (ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови), которые могут быть заподозрены в наличии СПО, после медико-генетического консультирования направляются на генетическое исследование с помощью высокопроизводительного секвенирования (панель из 180 генов «Синдромы предрас-

положенности к опухолевым заболеваниям»). В исследование была включена группа пациентов с МБ SHH ($n = 15$). П и ВП варианты были выявлены у 40% ($n = 6$) пациентов. Синдром Горлина был генетически подтвержден у 4 пациентов (медиана возраста 1 год (0,2–1,4)). Два пациента имели герминальные мутации в гене *PTCH1* (NM_000264.5) (c.1160G>A, p.(W387X); c.290dupA, p.(N96Kfs*43), rs1554708751), 2 – в гене *SUFU* (NM_016169.4) (c.895C>T, p.(R299X), rs1590066162; c.706_709del, p.(D237Cfs*29)). Все пациенты на данный момент живы. Патогенные герминальные генетические варианты в гене *TP53* (NM_000546.6) были выявлены у 2 пациентов (c.742C>T, p.(R248W), rs121912651; c.524G>A, p.(R175H), rs28934578). Оба пациента погибли, один от прогрессии заболевания, другой от посттрансплантационных осложнений при лечении вторичного острого миелоидного лейкоза.

Три пациента с ГВСЗ и множественными пятнами цвета «кофе с молоком» имели мутации в генах репарации ДНК, позволяющие поставить диагноз: синдром дефицита репарации ошибочно спаренных нуклеотидов: *PMS2* (NM_000535.7): c.2552_2555dupGACA, p.H852Qfs* в гомозиготном состоянии, *MSH6* (NM_000179.3): c.3254dupC, p.(F1088Lfs*5), rs267608087, c.3978_3979ins, p.(L1330Vfs*12), rs786201855; *MSH6* c.842_857del:p.G283Kfs*3, c.3788G>C:p.R1263P. Варианты в *MSH6* находились в компаунд-гетерозиготном состоянии. У 1 пациентки наряду с вариантами в гене *MSH6* был выявлен вариант в гене *CHEK2* (NM_007194.4) c.1100delC, p.(T367Mfs*15), rs555607708. Два пациента из этой группы развили острый лимфобластный лейкоз: 1 пациент погиб, один – жив и на данный момент находится в прогрессии заболевания на фоне иммунотерапии.

Встречаемость СПО при опухолях центральной нервной системы составляет ~10%, но в отдельных нозологических группах может достигать 100% (SEGA), что требует направления пациентов с ОГМ на медико-генетическое консультирование и молекулярно-генетическое тестирование.

Раздел 2.

Победители постерной сессии Конгресса

ОГ1. Технологии получения ЕК-клеток и их использование для проведения клеточной иммунотерапии при остром миелоидном лейкозе у детей

М.Г. Наумович, Е.П. Вашкевич, А.А. Мигас, Я.И. Исайкина, А.В. Пунько, Ю.А. Баровская, Т.В. Шман, О.В. Алейникова

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Республика Беларусь, Минский район, д. Боровляны

Актуальность. В настоящее время возможности химиотерапии в лечении острых лейкозов, в частности острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), достигли своих пределов. Дальнейшая интенсификация сопряжена с высоким риском токсических осложнений. Так, все большее внимание уделяется применению клеточной терапии в лечении онкогематологических заболеваний у детей. Одним из перспективных методов является иммунотерапия естественными киллерными (ЕК) клетками.

Материалы и методы. В исследование включены 15 пациентов с ОМЛ (из них 4 с резистентными к стандартной химиотерапии формами), которые были разделены на 2 группы: для 8 больных ЕК-клетки были получены методом иммуномагнитной селекции на аппарате Clinimacs (Miltenyi Biotec, Германия), для 7 пациентов – методом экспансии на фидерных клетках, экспрессирующих рекомбинантные белки 4-1BBL и МИЛ-21. Во всех случаях ЕК-клетки были получены от гаплоидентичного донора. Активация ЕК-клеток проводилась *in vivo* путем введения интерлейкина-2 (Ронколейкин, ООО «НПК «БИОТЕХ», Россия) в дозе 1 млн МЕ/м² через день, начиная с дня –1. Трое из 7 пациентов второй группы получили 2 дозы ЕК-клеток.

Результаты. Средняя доза ЕК-клеток и чистота клеточной культуры составили $18 \times 10^6/\text{кг}$ и 77,6%, $53,5 \times 10^6/\text{кг}$ и 95,2% для пациентов первой и второй групп соответственно. Была показана хорошая переносимость введения

ЕК-клеток, только у 1 пациента через 8 ч после инфузии развился эпизод гипотензии, который был успешно купирован. Все пациенты получали интерлейкин-2 подкожно. У 4 пациентов развились местные реакции (боль, гиперемия, отек), в связи с чем они были переведены на внутривенное введение препарата. Среднее количество введений препарата интерлейкина-2 составило 4 (1–6). У всех пациентов с впервые выявленным ОМЛ отмечено снижение уровня минимальной остаточной болезни (МОБ) после введения ЕК-клеток ($p < 0,05$). У 2 (50%) больных с резистентными формами ОМЛ, которым было выполнено 2 введения ЕК, иммунотерапия позволила достичь морфологической ремиссии и снижения уровня МОБ, что позволило провести этим пациентам трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Максимальный срок наблюдения составил 6,9 года, среди исследуемых пациентов 13 живы, 11 находятся в ремиссии.

Выводы. 1. Показано преимущество метода экспансии на фидерных клеточных линиях в отношении получения более высокой дозы ЕК-клеток.

2. Показана хорошая переносимость и безопасность введения ЕК-клеток вне зависимости от способа их получения.

3. Выявлено достоверно значимое снижение МОБ при ОМЛ после инфузии ЕК-клеток, что свидетельствует об их антилейкемической активности.

ГемЗ. Дефицит пируваткиназы эритроцитов: характеристика пациентов Российской Федерации

Е.А. Черняк, С.Г. Манн, Н.С. Сметанина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. Наследственная несфероцитарная гемолитическая анемия вследствие дефицита пируваткиназы (ДПК) – самая частая среди анемий, вызванных дефектом ферментов гликолиза и одна из наиболее распространенных наследственных несфероцитарных гемолитических анемий. Многообразие патогенных вариантов гена *PKLR* приводит к вариативности проявлений и затрудняет диагностику.

Цель. Данное исследование проведено с целью анализа структуры заболеваемости ДПК на территории России (распределение по полу, возрасту, течению заболевания, возможным осложнениям).

Материалы и методы. В ретроспективный анализ за период 2013–2020 гг. были включены 43 пациента. Всем пациентам было проведено генетическое обследование методом высокопроизводительного секвенирования ДНК нового поколения (NGS) с таргетной панелью, включающей 75 генов.

Результаты. В гене *PKLR* гомозиготные мутации обнаружены у 11 (25,6%) пациентов, компаунд-гетерозиготные мутации – у 32 (74,4%) больных. Большинство составили миссенс-мутации – 59 (78,7%) из 75. Самыми частыми мутациями гена *PKLR* были с.1456C>T ($n = 13$; 17,3%), с.1529G>A ($n = 13$; 17,3%). Не описанные ранее мутации выявлены у 19 (44,2%) больных. У 43 пациентов выделено

36 генотипов с наибольшей частотой – с.1529G>A/с.1529G>A ($n = 4$; 11,1%). Распределение по полу составило 1:1,53 (мужской:женский). Медиана возраста – 5 лет 1 месяц (от 4 месяцев до 26,5 года). У 42 (97,7%) пациентов в течение жизни проведена хотя бы 1 трансфузия эритроцитарной массы, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами при помощи отмывания и фильтрации: минимальный возраст дебюта трансфузионной зависимости – 1 сут, максимальный – 4 года. Первая трансфузия до 1 года выполнена 40 (93,0%) пациентам. В клинике: у 32 (74,4%) пациентов выявлена иктеричность кожи и/или склер, у 29 (78,4%) из 37 – спленомегалия, у 29 (67,4%) – гепатомегалия. Из осложнений описаны: желчнокаменная болезнь у 7 (16,3%) пациентов, перегрузка железом – у 11 (25,6%). Средний возраст начала хелаторной терапии $4,8 \pm 3,8$ года (от 1 до 16 лет). Спленэктомия выполнена 10 (23,3%) пациентам, трансфузионная независимость без нормализации гемоглобина достигнута у 5 (50%). Медиана возраста оперативного вмешательства: 6 лет 6 месяцев, минимальный возраст – 1 год 4 месяца, максимальный – 14 лет 4 месяца.

Выводы. ДПК является редким заболеванием, характеризующимся ранним дебютом с тяжелым течением заболевания. Спленэктомия не может рассматриваться как потенциально куративный метод для всех пациентов с ДПК.

Гем2. Факторы риска развития венозных тромбозов у детей и подростков с лимфомами

Д.А. Евстратов, П.А. Жарков, Н.В. Мякова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. У детей и подростков с лимфомами, также как и с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), по данным ряда исследований, отмечается высокий риск развития венозных тромбозов (ВТ) (Жарков П.А. и соавт. Тромбозы глубоких вен у детей с заболеваниями крови. Онкогематология 2019; 14 (1): 20–30. Athale U., et al. Epidemiology and Clinical Risk Factors Predisposing to Thromboembolism in Children With Cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51 (6): 792–7). Несмотря на это, исследований, которые позволили бы выявить пациентов с наибольшим риском ВТ в настоящий момент, нет.

Цель. Выявление факторов риска ВТ у детей и подростков с лимфомами.

Материалы и методы. В исследование включались пациенты до 18 лет с первичными лимфомами, получавшие терапию в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с января 2013 г. по декабрь 2019 г. Критериями исключения были: предшествующая терапия в другом центре в объеме, превышающем циторедуктивную фазу, подтвержденный первичный иммунодефицит ($n = 20$), смерть в течение 1 нед от начала заболевания ($n = 1$). Сбор материала проводился через медицинскую информационную систему. Тромбоз считался симптоматическим (сВТ), если у пациента были выявлены клинические признаки. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы XLSTAT 2020 (Addinsoft, Франция). Сравнение количественных переменных проводилось методом Манна–Уитни. Определение факторов риска проводилось методом логистической регрессии в многофакторном анализе. Оптимальное пороговое значение определялось ROC-анализом. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты. В исследование были включены 262 пациента. За выбранный период наблюдения был выявлен 71 эпизод ВТ у 65 пациентов (24,8%, 95% доверительный интервал (ДИ) 19,6–30). Кумулятивная вероятность развития сВТ на 400-й день наблюдения составила 8,1% (95% ДИ 5,4–12,2), а асимптоматического ВТ (аВТ) – 18,7%

(95% ДИ 14,4–24,2). Статистически значимых различий в частоте ВТ, сВТ и аВТ в зависимости от пола, гистологического типа, стадии не было. Средний возраст пациентов с ВТ ($12,1 \pm 4,2$ года) был достоверно больше, чем у пациентов без ВТ ($10,3 \pm 4,7$ года), $p = 0,009$. Методом ROC-анализа оптимальное пороговое значение составило ≥ 12 лет. Также имелся тренд в отношении более высокой частоты ВТ у пациентов с не-О группой крови (28,6%) по сравнению с О(II) (17,2%), $p = 0,05$. У пациентов с поражением средостения частота ВТ была выше (34%), чем у больных без поражения средостения (19,4%), $p = 0,01$. Оптимальным пороговым значением объема опухоли в средостении был $V \geq 250$ мл. Частота ВТ у пациентов, которые попали в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в связи с развитием жизнеугрожающего состояния (ОРИТ+), составила 50%, а у остальных пациентов – 21,8% ($p = 0,002$). В таблице представлены результаты многофакторного анализа факторов риска на развитие ВТ и сВТ.

Многофакторный анализ факторов риска ВТ и сВТ у детей и подростков с лимфомами

Фактор риска	Многофакторный анализ факторов риска развития ВТ	Значение p	Многофакторный анализ факторов риска развития сВТ	Значение p
Возраст ≥ 12 лет	2,3 (95% ДИ 1,2–4,3)	0,01	7,6 (95% ДИ 2–28,9)	0,003
Группа крови не-О	2,1 (95% ДИ 1,1–4,2)	0,03	5,1 (95% ДИ 1,3–19,9)	0,02
Объем опухоли в средостении ≥ 250 мл	2,1 (95% ДИ 1,1–4,1)	0,03	4,5 (95% ДИ 1,6–12,3)	0,004
ОРИТ+	3,3 (95% ДИ 1,4–7,7)	0,005	4,1 (95% ДИ 1,3–13,5)	0,02

Выводы. Возраст пациентов ≥ 12 лет, группа крови не-О, объем опухоли в средостении ≥ 250 мл и госпитализация в ОРИТ в связи развитием жизнеугрожающего состояния являются независимыми факторами риска ВТ и сВТ у детей и подростков с лимфомами и могут быть использованы для построения прогностической модели риска развития ВТ.

Раздел 3.

Постерные доклады участников Конгресса

ОГ2. Лимфома Ходжкина у детей Челябинской области: структура заболеваемости, выживаемость

Е.В. Теплых, Л.В. Моисеева, И.И. Спичак

ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», Челябинск

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это злокачественная опухоль лимфоидной ткани с клональной пролиферацией В-клеток зародышевых центров лимфатических узлов, занимает 5-е место по частоте встречаемости среди злокачественных новообразований у детей и составляет 5–7% в структуре онкозаболеваний. Заболеваемость ЛХ у детей составляет 0,7–0,9 на 100 000 детского населения, по данным международных регистров. ЛХ – одна из наиболее хорошо излечиваемых опухолей у детей, общая 5-летняя выживаемость составляет 87–93%. Проведена оценка структуры заболеваемости и выживаемости пациентов детского возраста с ЛХ в Челябинской области. За период с 2016 по 2021 г. на базе детского онкологического отделения ГБУЗ ЧОДКБ пролечены 30 пациентов с ЛХ. Ежегодно число впервые выявленных пациентов составляло от 4 до 7, в среднем 6 больных в год. Средняя заболеваемость ЛХ у детей Челябинской области составила 0,84 на 100 000 детского населения, что соответствует международным данным. Среди пациентов было 19 (63,3%) мальчиков и 11 (36,7%) девочек, соотношение мальчики:девочки составило 1,7:1. В возрастной структуре преобладала подростковая группа: дети от 3 до 6 лет – 5 (16,7%), от 6 до 10 лет – 2 (6,7%), от 10 до 14 лет – 12 (40%), от 15 до 18 лет – 11 (36,7%). По стадии заболевания пациенты распределились следующим образом: I стадия – 1 (0,3%), II стадия –

17 (56,7%), III стадия – 5 (16,7%), IV стадия – 7 (23,3%) пациентов. По гистологическим вариантам преобладал нодулярный склероз – 15 (50%) пациентов, смешанно-клеточный вариант и лимфоидное преобладание по 7 (23,3%) случаев, нодулярный вариант с лимфоидным преобладанием – 1 (3,3%) пациент. В клинической картине наличие В-симптомов отмечено у 19 (63,3%) больных. Экстранодальная локализация выявлена у 8 (26,7%) пациентов. Лечение проводилось по протоколам DAL-HD-90 – 16 (53,3%) пациентов, DAL-GPOH-2002 – 14 (46,7%) больных. В настоящее время 29 (96,7%) пациентов находятся в статусе ремиссии заболевания. Один (3,3%) пациент с первично-рефрактерным течением заболевания умер, получив 6 блоков полихимиотерапии, лучевую терапию, терапию брентуксимабом ведотином перед планирующейся аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, от прогрессии заболевания. Один (3,3%) пациент с ранним рецидивом заболевания пролечен в ОДКБ №1 г. Екатеринбурга. После 3 блоков ВВ достигнут полный метаболический ответ по данным позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии, выполнена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и на данный момент срок ремиссии заболевания составляет 2 года. Таким образом, общая 5-летняя выживаемость детей с ЛХ в Челябинской области составила 96%.

ОГЗ. Разработка системы автоматического детектирования и классификации типов клеток крови и костного мозга с применением глубоких сверточных нейронных сетей

С.А. Плясунова¹, Т.В. Конюхова¹, А.С. Слинин¹, А.М. Мещерякова², А.М. Громов²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²Платформа «Третье Мнение», Москва

Актуальность. Микроскопия мазка крови является универсальным тестом при диагностике многих патологических состояний и широко применяется в практике врача практически любой специализации. Ежегодно во всем мире около 120 000 лабораторий проводят около 600 млн морфологических анализов мазков периферической крови. Своевременно поставленный точный диагноз облегчает выбор метода лечения и значительно повышает вероятность выздоровления больного. Применение нейронных сетей является одним из способов повышения эффективности медицинской диагностики.

Цель. Создание алгоритма (с применением сверточных нейронных сетей) для автоматического детектирования и классификации типов клеток крови на оцифрованном мазке периферической крови и костного мозга.

Материалы и методы. Были разработаны уникальный классификатор клеток крови и костного мозга, включающий в себя более 70 типов клеток, и инструмент разметки. Была выбрана структура обучения нейросети с учителем,

архитектура которой – усреднение архитектур Resnet-50 и Resnet-101. Для решения задачи обучения была собрана и размечена выборка, включающая в себя более 60 тыс. уникальных изображений клеток периферической крови и костного мозга.

Результаты. Результат заключается в реализации алгоритма автоматического детектирования, классификации типов клеток крови и их подсчета с помощью глубоких сверточных нейронных сетей. Текущая версия алгоритма распознает 34 типа клеток с точностью распознавания в диапазоне от 55,1 до 100%. Медиана точности распознавания составляет 83,8%. Получен патент RU2732895C1, алгоритм открыт для свободного использования на сайте научного партнера, резидента Сколково Платформа «Третье Мнение» – https://3opinion.ai/ru/blood_cells/904#demoPageOutput.

Выводы. При правильном подходе к подготовке, разметке данных, разработке алгоритма возможно получение высоких результатов точности распознавания клеток. Благодаря этому подобные системы могут выступать в качестве ассистентов врачей-морфологов.

ОГ4. Острый лимфобластный лейкоз из ранних предшественников Т-клеток: результаты лечения в рамках исследования ОЛЛ-Москва-Берлин

Ю.Г. Федюкова¹, Э.Г. Бойченко², А.М. Попов³, Т.А. Макарова², И.А. Гарбузова², С.А. Боронина², Н.А. Филатова², Г.Р. Шарапова⁴, В.Н. Фокин⁵, М.А. Раков⁶, О.В. Макарова⁷, А.Н. Шапочник⁸, Л.И. Жарикова³, Ю.В. Румянцева³, А.И. Карачунский³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

⁴БУ ХМАО-Югры «Нижневартовская областная детская клиническая больница», Нижневартовск

⁵ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», Иваново

⁶ГБУЗ «Брянская областная детская больница», Брянск

⁷ГБУЗ «Областная детская клиническая больница №1», Екатеринбург

⁸ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург

Актуальность. Несмотря на значительные достижения в лечении пациентов с Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), в настоящее время имеется группа больных, прогноз которых остается крайне неблагоприятным. Большинство исследований, посвященных данной проблеме, показывают, что пациенты с ОЛЛ из ранних Т-линейных предшественников (ЕТР-ОЛЛ, от англ. early T-precursor) значительно хуже лечатся с помощью традиционной химиотерапии, чем больные с другими подвариантами Т-ОЛЛ.

Цель. Установить особенности клинического течения ЕТР-ОЛЛ и его исходы у детей, которые получали лечение в соответствии с протоколами ОЛЛ-МБ 2008 и ОЛЛ-МБ 2015.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни детей с диагнозом ЕТР-ОЛЛ, которые получали лечение в клиниках-участницах кооперативного исследования ОЛЛ-Москва-Берлин за период с декабря 2011 г. по ноябрь 2019 г. В анализ включен 31 пациент с первичным Т-ОЛЛ в возрасте от 3 до 17 лет (медиана 10 лет), 25 (80%) мальчиков и 6 (20%) девочек. Диагноз острого лейкоза устанавливался на основании стандартного морфологического и цитохимического исследований, данных проточной цитометрии, цитогенетического и молекулярно-генетического исследований. Проточная цитометрия образцов костного

мозга выполнялась на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Пациенты получали терапию согласно протоколам ОЛЛ-МБ 2008 (25%) и ОЛЛ-МБ 2015 (75%).

Результаты. Хороший ответ на профазу дексаметазоном на 8-й день терапии индукции (бласты периферической крови менее 1000 в 1 мкл) наблюдался у 20 (64%) из 31 пациента. На 36-й день терапии индукции 21 (67%) пациент достиг полной клинико-гематологической ремиссии. Восемь (26%) детей были переведены в группу высокого риска с последующим выполнением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Продолжительность наблюдения составила от 2 мес до 7 лет (медиана 28 мес). В нашем исследовании 3-летняя общая выживаемость пациентов с ЕТР-лейкемией составила 83,5%, 3-летняя бессобытийная выживаемость – 58%. Кумулятивная частота рецидива составила 7%. Случаев смерти в индукции и токсической летальности зарегистрировано не было. Единственной причиной летальности была прогрессия заболевания, обусловленная резистентностью к проводимой химиотерапии.

Выводы. Лечение больных с ЕТР-ОЛЛ требует индивидуального подхода, проведения риск-адаптированной терапии, своевременного выполнения трансплантации костного мозга тем пациентам, кому она показана.

ОГ5. Клинический случай позднего изолированного нейрорецидива острого лимфобластного лейкоза с массивным поражением вещества головного мозга

Л.А. Белякова, Е.В. Инюшкина, Е.Ю. Климова, С.В. Аношина, М.Ю. Лаврухина, Е.В. Горохова, Д.А. Макарова, Е.В. Сотникова, Е.Ю. Аристова

ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», Балашиха

Актуальность. Частота встречаемости поздних изолированных нейрорецидивов с массивным поражением вещества головного мозга очень низкая и составляет около 1–2%. Пациенты данной группы получают противорецидивную терапию с последующей трансплантацией костного мозга.

Цель. Описать клиническое наблюдение пациента с изолированным поздним нейрорецидивом острого лимфобластного лейкоза.

Материалы и методы. Больной Б. в августе 2017 г. закончил терапию по поводу острого лимфобластного лейкоза. 27.11.2020 ребенок не смог самостоятельно встать со стула, резко почувствовал слабость в левой ноге и незначительную слабость в левой руке. 02.12.2020 повторный эпизод, слабость в левой ноге, ребенок не смог самостоятельно встать с кровати. Обратились к неврологу по месту жительства. Ребенок направлен на магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. МРТ от 04.12.2020: в конвекситальных отделах правой лобно-теменной области, парасагиттально, с распространением на левую лобно-теменную область определяется солидное образование с изоинтенсивным сигналом по T2- и T1-взвешенным изображениям, неправильной формы, с четкими неровными конту-

рами, широким основанием прилежащее к мозговому оболочкам, размерами 101 × 90 × 58 мм (сагиттальный–поперечный–вертикальный размеры на постконтрастных сериях изображений). Компримирует прилежащие отделы мозга, смещает срединные структуры влево до 22 мм. В латеральном отделе данного образования (на уровне правой лобно-теменной области) определяется единичный участок геморрагического пропитывания, размером до 6 × 3 мм. Задний рог правого бокового желудочка оттеснен образованием. Боковые желудочки мозга не расширены. III желудочек шириной до 2 мм. IV желудочек – базальные цистерны не изменены. Хиазмальная область без особенностей, ткань гипофиза имеет обычный сигнал, вертикальный размер гипофиза 2,7 мм. Субарахноидальные конвекситальные пространства сужены.

Результаты и обсуждение. С 04.12.2020 начато проведение противорецидивной полихимиотерапии по программе ALL-REZ BFM 2002. На фоне проводимой терапии по данным МРТ от 11.01.2021 отмечается выраженная положительная динамика в виде нивелирования данного образования.

Выводы. Отмечается полный ответ на фоне проводимой полихимиотерапии.

ОГ6. Нетипичная презентация острого миелобластного лейкоза

Э.В. Якупова, Э.Ф. Амирова, А.И. Махонина, А.В. Минибаева, В.Б. Махонин, Р.Р. Байрамгулов

ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа

Девочка, 1 год 7 месяцев. Поступила в хирургическое отделение с жалобами на появление одышки при небольшой физической нагрузке, увеличение грудной клетки слева, слабость. Указанные симптомы развились в течение 2 нед. Объективно пониженное питание, вес 8 кг, грудная клетка слева на уровне 3–5-го ребер по среднеключичной линии деформирована, возвышается на высоту более 1 см, пальпация безболезненная. Печень, селезенка, периферические лимфатические узлы не увеличены. Аускультативно слева дыхание не проводится. В общем анализе крови (ОАК) при поступлении гемоглобин 124 г/л, тромбоциты 297×10^9 , лейкоциты 26×10^9 , палочкоядерные 14, сегментоядерные 49, эозинофилы 1, моноциты 8, лимфоциты 28. С-реактивный белок, прокальцитонин в норме, кровь стерильна. Биохимические показатели в пределах возрастной нормы, лактатдегидрогеназа 445 ед/л. При проведении компьютерной томографии грудная клетка деформирована, левая половина в объеме больше, выбухает вперед. Костные структуры на уровне исследования без деструктивных изменений. Слева легкое уменьшено в объеме, коллабировано, легочная ткань субтотально безвоздушна. Всю левую половину полости грудной клетки занимает образование, центрально представленное, с жидкостным содержимым, по периферии с массивным мягкотканым компонентом, который накапливает контрастное вещество. Левое легкое муфтообразно

окутано вышеописанными изменениями. Средостение смещено вправо. Пациентке проведены пункция плевральной полости слева, получено 200 мл серозной жидкости. При проведении биопсии мягкотканного компонента грудной клетки слева под пекторальной мышцей выявлено образование в виде «рыбьего мяса» без четких границ, прорастающее из плевральной полости. В раннем послеоперационном периоде в ОАК гемоглобин 119 г/л, тромбоциты 275×10^9 , лейкоциты $47,87 \times 10^9$, нейтрофилы 38%, лимфоциты 21%, моноциты 40%. Миелограмма: костный мозг богат клеточными элементами, мегакарициты сохранены, расширена моноцитарная фракция миелоидного ростка до 46%. На фоне антибактериальной терапии в ОАК гемоглобин 10^9 г/л, тромбоциты 392×10^9 , лейкоциты 13×10^9 , нейтрофилы 41%, лимфоциты 50%, моноциты 6,5%. Гистологическое заключение (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева): морфологические и иммуногистохимические признаки миелоидной саркомы. Проведена повторная пункция костного мозга, заключение: острый миелобластный лейкоз М4 (бластные клетки 34%), транслокация $t(2,11)(q31,p15)$, перестройка гена *NUP98*, без вовлечения центральной нервной системы.

Выводы. Случай описывает нетипичную презентацию острого миелобластного лейкоза у ребенка 1 года с экстрамедуллярным очагом поражения, что затрудняет диагностику заболевания.

ОГ7. Хронический миелолейкоз, развившийся после окончания химиотерапии по поводу ЕТР-ОЛЛ у ребенка 13 лет

Э.Г. Бойченко, Ю.Г. Федюкова, И.А. Гарбузова, М.А. Прудникова, С.А. Боронина, А.А. Костылев, М.С. Лившиц

ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург

Представлена необычная презентация хронической фазы (ХФ) BCR-ABL1-позитивного хронического миелолейкоза (ХМЛ) у ребенка, ранее получившего терапию по поводу острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), не имевшего на момент первичной диагностики патологии кариотипа и признаков BCR-ABL1-перестройки. Комбинация этих данных предполагает вторичную, ассоциированную с химиотерапией (ХТ) природу ХМЛ. Мы не встретили подобных описаний в отечественной литературе. ОЛЛ, TII-иммунологический вариант с коэкспрессией CD13, CD177 (ОЛЛ из ранних Т-клеток предшественников, ЕТР-ОЛЛ) диагностирован 10.11.2017 в возрасте 11 лет. Терапия первой линии: протокол ОЛЛ-MB 2015, терапевтическая группа T-low risk. Достигнута стойкая МОБ-негативная ремиссия. По завершении поддерживающей терапии отмечен нарастающий лейкоцитоз. Пациент госпитализирован с подозрением на рецидив ОЛЛ. На основании данных клинико-лабораторного обследования (спленомегалия, лейкоцитоз с переходными формами и единичными бластами в периферической крови, гиперклеточный костный мозг, выявление t(9;22)BCR/ABLp210, анализ трепанобиоптата) диагностирован ХМЛ, ХФ. Расценен как вторая опухоль. Инициирована терапия ингибитором тирозинкиназ. Самое репрезентативное исследование,

посвященное анализу вторых опухолей после ОЛЛ у детей, принадлежит группе исследователей из 18 кооперативных групп под руководством Kjeld Schmiegelow, в которое были включены 54 068 детей и подростков с впервые в жизни установленным ОЛЛ за период с 1980 по 2007 г. Представлен анализ 642 случаев вторых злокачественных неоплазий (ВЗН). Кумулятивная частота ВЗН варьировала от 1 до 10%. Самыми частыми типами ВЗН оказались миелоидные злокачественные заболевания (41,1%) и опухоли головного мозга (не менигиомы) – 21,5%. Авторами высказано предположение о том, что некоторые случаи вторых гематологических злокачественных заболеваний могут иметь общее клональное происхождение. Представленный случай является примером уникальной трансформации: несмотря на то, что лимфоидный бластный криз, следующий за ХФ, является частью естественного развития событий у не леченных больных при ХМЛ, диагноз ХФ ХМЛ, развившегося после Ph(–) ОЛЛ, является редким. Необходимо дальнейшее тщательное наблюдение за пациентом в целях мониторинга молекулярного поведения ХМЛ, исключения реактивации первичного лимфоидного клона, развития клональной прогрессии и устойчивости к ингибиторам тирозинкиназ в будущем.

ОГ8. Клинический случай экстранодальной Т/НК-клеточной лимфомы назального типа

К.И. Кадырова, К.С. Асланян, О.С. Селезнёва, Л.В. Гончарова, Л.Д. Орешкина, М.Р. Погосян, Н.В. Ягозинская, Г.Э. Плужникова, И.А. Биналиев, И.О. Балкаров, Ю.Ю. Козель

ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», Ростов-на-Дону

Экстранодальная Т/НК-клеточная лимфома, назальный тип – характеризующаяся диффузным ростом опухоль, происходящая из цитотоксических Т-лимфоцитов и активированных НК-клеток и ассоциирующаяся с вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ). Ниже мы приведем клинический случай данного заболевания у пациентки М., 2003 г.р., впервые обратившейся к детскому гематологу в феврале 2020 г. с жалобами на ежедневные фебрильные эпизоды повышения температуры тела в течение месяца, увеличение подмышечного лимфоузла в сочетании с трехростковой цитопенией в гемограмме. Исследование миелограммы позволило исключить острый лейкоз. В начале марта девочка впервые госпитализирована в отделение детской онкологии и гематологии ГБУ РО «ОДКБ», где проведены биопсия подмышечного лимфатического узла, трепанобиопсия костного мозга, которые не позволили установить окончательный диагноз. Состояние девочки ухудшалось, имелись клиничко-лабораторные симптомы гемофагоцитарного синдрома (HLH), зоны глиолиза на магнитно-резонансной томографии, но маркеры аутоиммунного заболевания отсутствовали. Заболевание было расценено как вторичный гемофагоцитарный синдром. По жизненным показаниям начата терапия циклоспорином А и дексаметазоном. С улучшением девочка была выписана для продолжения

лечения в стационаре по месту жительства, однако на фоне снижения дозы дексаметазона появились прежние жалобы, и в апреле пациентка была повторно госпитализирована в отделение детской онкологии и гематологии. Проведенные обследования выявили изменения в гемограмме, нарастание маркеров HLH, наличие 566 тыс/копий ДНК ВЭБ при ПЦР-исследовании крови, усиливающийся болевой синдром, требующий применения опиоидных анальгетиков, стойкие электролитные и метаболические нарушения, требующие непрерывной коррекции параметров внутренней среды. На коже появились распространенные паникулитоподобные высыпания, стала нарастать отечность мягких тканей носа. Материал из полости носа взят на цитологическое исследование, выполнена биопсия кожи. По данным гистологических, цитологических и иммуногистохимических исследований установлен диагноз Т/НК-клеточной лимфомы, начата терапия по схеме CHOP-21, далее продолжена по протоколу SMILE. В настоящее время программа химиолучевой терапии завершена, результаты позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии демонстрируют признаки полной метаболической ремиссии, динамическое наблюдение пациентки продолжается. Клинический случай демонстрирует трудность первичной диагностики данного заболевания.

ОГ9. Результаты терапии детей с острым лимфобластным лейкозом по протоколам ALL-MB-2008 и ALL-MB-2015

Н.А. Григорьева^{1,2}, А.С. Уланова^{1,2}, И.А. Турабов²

¹ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова», Архангельск

²ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск

Актуальность. Среди всех опухолевых заболеваний детского возраста гемобластозы занимают 1-е место, большая часть из которых представлена острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Среднегодовой показатель заболеваемости ОЛЛ в 2003–2020 гг. составил $2,95 \pm 0,18$.

Цель. Оценить результаты терапии детей с ОЛЛ по протоколам ALL-MB-2008 и ALL-MB-2015.

Материалы и методы. Анализ проведен на базе данных архива медицинской документации ГБУЗ АО «АОДКБ», регистра онкологических заболеваний АООКД.

Результаты и обсуждение. С 07.2008 по 11.2014 пациенты с ОЛЛ получали терапию по протоколу ALL-MB-2008. Всего пролечен 41 пациент в возрасте 1,6–16 лет (медиана 3 года). Ремиссия 1 достигнута у 40 (97,6%) пациентов. По группам риска распределение таково: SRG – 18 (43,9%), ImRG – 21 (51,2%), HRG – 2 (4,9%). Рецидивы – 5 (12,1%): 4 – изолированных костномозговых, 1 – экстрамедуллярный. Ремиссия 2 сохраняется у 3 человек. Выбыли из-под наблюдения 2 пациента. Умерли 7 (17,1%), из них 1 – в индукции, 4 – на консолидации I, 2 – в рецидиве. Живы в ремиссии к настоящему времени (под наблюдением) 32 ребенка. Пятилетняя выживаемость пациентов (по Kaplan–Meyer): общая – 78,0%, бессобытийная – 71,3%. С 12.2014 клиника перешла на лечение по протоколу ALL-MB-2015. Всего

на 30.03.2021 зарегистрированы 57 пациентов, возраст от 1 года 2 месяцев до 17 лет (медиана – 3,8 года). По терапевтическим группам распределение следующее: группа A – 16 детей, группа B – 14; группа C – 2; группа D1 – 3; группа F – 3; группа T: lowRG – 4; ImRG – 1; HRG – 2; группа 1221: SR – 8; группа ImR – 4 пациента. Пятьдесят четыре (94,7%) пациента достигли ремиссии к 36-му дню, 1 – не достиг и переведен в HRG; 1 – погиб в индукции и 1 – получает терапию индукции. Рецидивы – 6 (10,5%): 4 – изолированных костномозговых, 1 – ранний изолированный ЦНС-рецидив, 1 ранний экстрамедуллярный рецидив. Умерли 11 (19,2%) пациентов, из них 1 – в индукции, 5 – на консолидации I, 5 – в рецидиве. Живы в ремиссии к настоящему времени – 45 пациентов (1 получает терапию индукции и не достиг ремиссии). Пятилетняя выживаемость пациентов (по Kaplan–Meyer): общая – 82,7%, бессобытийная – 69,8%.

Выводы. Участие в мультицентровом исследовании и терапия по протоколам ALL-MB привели к значимому повышению выживаемости пациентов с ОЛЛ. Оптимизация лечения с различными опциями полихимиотерапии в разных группах протокола ALL-MB-2015 привела к снижению процента рецидивов, а также увеличению общей 5-тилетней выживаемости с 78 до 82,7% за практически равный промежуток наблюдения (6,5 года).

ОГ10. Старт пилотного исследования безопасности и фармакокинетики отечественного препарата L-аспарагиназы в эритроцитах (АСПЭР) в терапии острого лимфобластного лейкоза

Л.Д. Колева^{1,2}, Е.А. Бовт^{1,2}, Н.С. Кушнир^{1,2}, А.С. Макагонова^{1,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва

³ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет)», Москва

Терапия L-аспарагиназой часто сопровождается реакциями гиперчувствительности и появлением антител к препарату, снижающих эффективность последующих курсов терапии. Одним из наиболее перспективных методов решения данных проблем является инкапсуляция L-аспарагиназы в эритроциты, так как при этом фермент работает внутри клетки (аспарагин проходит в клетку через мембрану эритроцита), где он защищен от иммунной системы. Такая форма препарата позволяет избежать тяжелых аллергических реакций, значительно увеличить период его полувыведения и снизить частоту необходимых введений (Domenech C., et al. Br J Haematol 2016; 153: 58–65).

Целью данного пилотного нерандомизированного исследования является установление безопасности и изучение фармакокинетики и фармакодинамики аспарагиназы в эритроцитах (АСПЭР), созданной на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, у детей с рецидивным острым лимфобластным лейкозом. Были исследованы активность аспарагиназы в крови и плазме пациентов, а также уровень аспарагина в плазме. Два пациента (12 лет) получали однократно L-аспарагиназу, инкапсулированную в аутологичные (пациент 1) или донорские (пациент 2) эритроциты в дозах 90 МЕ/кг и 189 МЕ/кг соответственно. Оба пациента продемонстрировали отсутствие побочных эффектов, связанных с

введением препарата АСПЭР. Активность аспарагиназы в крови у обоих пациентов быстро падала в течение первых суток (на 66 МЕ/л и 127 МЕ/л крови за сутки соответственно). Затем скорость падения активности сильно замедлялась до 10 МЕ/л и 16 МЕ/л крови за сутки соответственно и падала до нуля за 20 и 50 дней для пациентов, получивших дозу 90 МЕ/кг и 189 МЕ/кг соответственно. Истощение аспарагина (< 1 мкМ) было достигнуто у обоих пациентов. Его длительность зависела от введенной дозы препарата и составляла минимум 7 и 55 дней для доз 90 МЕ/кг и 189 МЕ/кг соответственно. Для сравнения: при введении стандартной аспарагиназы в растворе внутримышечно (10 000 МЕ) ее активность падает практически до 0 в течение первых 7 сут. Таким образом, 1 введение аспарагиназы в эритроцитах в дозе 189 МЕ/кг может быть сопоставимо с 8 введениями стандартной аспарагиназы из *E. coli* (10 000 МЕ 1 раз в неделю). Полученные результаты хорошо согласуются с данными других масштабных клинических испытаний аспарагиназы в эритроцитах (GRASPA) (Domenech C., et al. Br J Haematol 2016; 153: 58–65), где истощение аспарагина наблюдалось в среднем от 8 до 18 дней при введении дозы от 50 МЕ/кг до 150 МЕ/кг соответственно. Для получения достоверных результатов исследование будет продолжено.

ОГ11. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза по протоколу МБ-2015 у детей в Удмуртской Республике

Н.Н. Андреева¹, Д.Н. Королева¹, Е.Н. Богатырева¹, Н.С. Жмулева¹, Н.И. Пенкина², А.А. Сергеева¹

¹БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница», Ижевск

²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск

Лечение острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей в Удмуртской Республике проводится в гематологическом отделении БУЗ УР «РДКБ МЗ УР» (Ижевск). С 1994 г. терапия ОЛЛ осуществлялась по протоколам группы BFM, с августа 2016 г. внедрен протокол МБ-2015. Первичная диагностика и последующий мониторинг терапии осуществляется в лаборатории молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии Центра детской онкологии и гематологии ГАУЗ СО «ОДКБ» (Екатеринбург). С момента внедрения нового протокола диагноз ОЛЛ впервые установлен 51 ребенку: в 2016 г. в исследование включено 5 детей, в 2017 г. – 7, в 2018 г. – 8, в 2019 г. – 14, в 2020 г. – 17. Среди пациентов преобладали мальчики – 32 (62,7%) по сравнению с девочками – 19 (37,3%). Средний возраст на момент установления диагноза составил 6 лет 7,5 месяца. В-вариант ОЛЛ диагностирован у большинства пациентов – 47 (92,2%), Т-вариант – у 4 (7,8%). Среди значимых цитогенетических поломок t(12;21) диагностирована у 12 (23,5%) пациентов, t(9;22) – у 1 (2%). Рандомизация на терапевтические группы представлена следующим образом: группа А – 12 (23,5%) детей, группа В – 18 (35,3%), группа С – 2 (4%), группа D1 – 2 (4%),

группа F – 1 (1,9%), группа 1221 – 12 (23,5%) (1221-SR – 9, 1221-IR – 3), группа T – 4 (7,8%) (T-LR – 1, T-IR – 3). Лучевая терапия проведена 7 (13,7%) пациентам. Ремиссия на фоне индукционной терапии достигнута у 50 (98%) пациентов: у 30 детей зарегистрирована на 15-й день терапии, у 20 – на 36-й день. Рефрактерность после индукционной терапии имел 1 ребенок, в связи с чем ему проведена трансплантация костного мозга (ТКМ). На 01.04.2021 в ремиссии находятся 47 (92,2%) детей, из них в первой ремиссии – 45 (88,2%) (длительность ремиссии от 3 до 53 мес, средняя длительность ремиссии – 1 год 1 мес). Рецидивы ОЛЛ из анализируемой группы пациентов диагностированы у 2 (3,9%) детей. Обоим пациентам с рецидивом проведена ТКМ: 1 жив в ремиссии, 1 умер от прогрессирования заболевания. Летальность составила 7,8% (3 пациента умерли в ремиссии от инфекционных осложнений (5,9%), 1 – после индукции, 1 – на фоне консолидации II, 1 – на консолидации VI; 1 (1,9%) – от прогрессирования заболевания по поводу рецидива). Таким образом, показатели общей и бессобытийной выживаемости сопоставимы с результатами лечения в других центрах, однако выявлена высокая частота летальных исходов от инфекционных осложнений на фоне проводимой терапии.

С1. Опыт проведения метрономной химиотерапии и химиотерапии со сниженной интенсивностью у детей с солидными опухолями

А.Г. Безнощенко¹, О.С. Зацаринная¹, М.С. Юдакова¹, С.Н. Дронова¹, Т.В. Шаманская², Д.Ю. Качанов²

¹ГБУ РО «Областная детская клиническая больница им. Н.В. Дмитриевой», Рязань

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. Химиотерапия с максимальной переносимой дозой сопряжена с высокой токсичностью, возможным негативным влиянием на качество жизни пациентов и развитием терапевтической резистентности. Метрономная химиотерапия характеризуется введением цитотоксического препарата в более низкой и менее токсичной дозе, вводимой через регулярные, более частые промежутки времени. Она обладает потенциалом для сохранения эффективности, избегая увеличения токсичности. Метрономная химиотерапия и химиотерапия со сниженной интенсивностью (далее – МХТ) представляет собой альтернативную стратегию, которая приобретает все больший интерес.

Цель. Проанализировать результаты применения МХТ у детей с солидными опухолями.

Материалы и методы. В период с 2011 по 2021 г. в отделении детской онкологии Рязанской ОДКБ МХТ использовалась у 15 детей с солидными опухолями: 5 пациентов с нейробластомой, 8 детей с мягкоткаными саркомами, 1 ребенок с гепатобластомой и 1 пациент с остеосаркомой. МХТ проводилась в 6 случаях в качестве поддерживающей химиотерапии у пациентов с III–IV стадиями, достигших частичной или полной ремиссии, у 4 детей – в качестве сдерживающей химиотерапии в

связи с прогрессией опухолевого заболевания и у 5 пациентов – в качестве сдерживающей химиотерапии в связи с рецидивом опухоли. Применялись следующие режимы МХТ: винбластин–циклофосфамид – у 1 пациента, интермитирующие курсы топотекан–циклофосфамид и иринотекан–темозоломид – у 1, иринотекан–темозоломид – у 5, интермитирующие курсы винбластин–циклофосфамид–целкоксиб винбластин–циклофосфамид–этопозид–целкоксиб – у 3, винорелбин–циклофосфамид – у 5, винкристин–иринотекан – у 2 и циклофосфамид–этопозид – у 1 пациента.

Результаты. Длительность МХТ в представленной группе пациентов в среднем составила $12,4 \pm 2,93$ мес. Полный длительный ответ был достигнут у 5 (33,3%) пациентов: у 1 ребенка с MYCN-позитивной нейробластомой IV стадии, у 3 детей с рабдомиосаркомой IV стадии и у 1 ребенка с местнораспространенной экстракраниальной рабдоидной опухолью. Длительность наблюдения от начала МХТ в среднем составила $43,6 \pm 6,79$ мес. У пациентов, получавших МХТ в качестве сдерживающей, длительность наблюдения от ее начала была в среднем $13,0 \pm 3,41$ мес. Общая выживаемость в нашем исследовании составила 46,7%.

Выводы. МХТ часто приводит к длительной стабилизации заболевания и значительному улучшению качества жизни пациентов.

C2. Ренальные опухоли у детей и подростков Красноярского края

Е.А. Караваева¹, М.В. Борисова^{1,2}, Т.И. Булава¹, Т.Г. Кадричева¹, Н.А. Гончар¹,
Е.А. Гусейнова¹, Т.Е. Таранушенко²

¹КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», Красноярск

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

Нефробластома – это врожденная эмбриональная злокачественная опухоль почки, гистологическая картина которой чрезвычайно разнообразна. В мировой практике накоплен огромный опыт лечения ренальных опухолей у детей в целом и нефробластом в частности благодаря тесному сотрудничеству между многопрофильными командами различных стран. В данной работе представлена информация по частоте выявляемости, эпидемиологии, распределению по стадиям, группам прогностического риска, общей выживаемости пациентов с ренальными опухолями в детской популяции (от 0 до 17 лет) на территории Красноярского края за период 2011–2019 гг. (всего 46 человек). По частоте встречаемости после гемобластозов, опухолей центральной нервной системы и лимфом, незначительно превышая количество опухолей мягких тканей и костей, следуют ренальные опухоли. Они составляют 6,4%, в абсолютных значениях от 3 до 7 детей в год, а первичная заболеваемость варьирует от 0,5 до 1,26 случая на 100 тыс. детского населения. Средний возраст заболевших составил $4 \pm 0,5$ года, при этом максимум заболевших (71,7%, или 33 ребенка) были в возрасте от 1,5 до 5,5 года (18 месяцев – 5 лет 6 месяцев). Гендерных различий не обнаружено (24 девочки

и 22 мальчика). В 4 ($8,7 \pm 4\%$) случаях выявлены аномалии развития органов мочевой системы. Семейных случаев нефробластомы не зарегистрировано. Данные гистологии: 40 из 46 – нефробластомы, 4 – светлоклеточные саркомы, 2 – метанефрогенные опухоли. Распределение пациентов по группам прогностического риска: низкий – 2 пациента, промежуточный – 25 человек, высокий – 19 детей. Градация с учетом стадии заболевания: I – 6 (13%) детей, II – 16 (34,8%), III – 9 (19,6%), IV – 11 (23,9%), V – 4 (8,7%) человека. Средний срок от момента обращаемости до начала терапии составил 3,8 мес. Показатель общей выживаемости (оценка на 01.01.2021) в группе низкого риска для всех стадий составил 100%; в группе среднего риска при I, II, III, IV стадиях – 100 %, для V стадии – 50%; в группе высокого риска 5-летняя выживаемость при I, II, IV, V стадиях – 100% и при III стадии – 33,3%. Результаты лечения детей с нефробластомой, основанные на международных протоколах и полученные в специализированном онкогематологическом отделении Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства, оптимистичны и в целом соответствуют средним статистическим показателям по России.

С3. Злокачественные опухоли печени у детей: анализ неблагоприятных исходов

Р.Р. Байрамгулов, В.Б. Махонин, М.М. Низамов, Э.Б. Яхина

ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа

Актуальность. Злокачественные опухоли печени у детей представлены, как правило, гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) и гепатобластомой (ГБ) и являются редкой патологией. На долю последней приходится 2–3% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО). Худший прогноз имеют запущенные (III и IV стадии) случаи.

Цель. Проанализировать неблагоприятные исходы детей с ЗНО печени за 15-летний период.

Материалы и методы. За период с 2005 по 2020 г. в РДКБ г. Уфы получили лечение 19 пациентов с ЗНО печени в возрасте от 0 месяцев до 15 лет. Распределение по PRETEXT: I стадия – 2 пациента, II стадия – 6, III стадия – 5, IV стадия – 6 пациентов.

Результаты. С момента постановки диагноза в сроки от 1 сут до 4 мес умерли 6 (31,6%) детей. Среди них 2 детей (3 года и 15 лет) ввиду отказа от лечения и без гистологической верификации получали симптоматическое лечение, прожили 3 и 4 мес соответственно. Пациент 11 месяцев с ГБ прожил менее 1 сут ввиду развития аррозивного кровотечения и прорастания в толстый кишечник. Пациент 5 лет с ГЦК после биопсии умер от желудочного кровотечения из варикозно

расширенных вен пищевода. Двое детей 9 и 1 года с ГЦК и ГБ после биопсии и начала полихимиотерапии после отказа родителей от лечения умерли в сроки 10 и 2 мес соответственно. Все умершие дети имели III и IV стадии болезни, до момента установки диагноза не имели жалоб, не проходили ультразвуковое исследование, болезнь дебютировала пальпируемыми абдоминальными массами. Остальные 13 пациентов получали комбинированное лечение по протоколам SIOPEL, наблюдаются в ремиссии в сроки от 1 до 120 мес.

Выводы. Поздняя выявляемость ЗНО печени у детей происходит чаще ввиду скрытого течения болезни и приводит к ухудшению прогноза. Все умершие дети имели распространенный процесс в печени, у 4 из 6 имелись отдаленные метастазы в легкие, у 1 – канцероматоз брюшины. Причинами смерти у 4 послужила полиорганная недостаточность, у 2 – кровотечения. Летальные исходы условно предотвратимы при более раннем выявлении ЗНО печени, которое было бы возможно при проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости и наличии онкологической настороженности педиатра.

С4. Злокачественные новообразования желудка у детей

С.Г. Подлипаева, Т.С. Шубина, И.В. Захаров

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. Злокачественные новообразования (ЗНО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей встречаются редко. Из-за атипичного и асимптоматического течения большинство из них диагностируются на поздних стадиях. Поэтому визуализация имеет решающее значение.

Цель. Проанализировать клинические случаи ЗНО желудка у детей и оценить возможность улучшения ранней диагностики.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с ЗНО желудка, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2014 по 2021 г.

Результаты. За указанный период ЗНО ЖКТ были диагностированы у 20 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет. ЗНО встречались несколько чаще в женской популяции (1:1,75). В 18 (90%) случаях по месту жительства проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), при первичном обследовании всем пациентам выполнена биопсия, которая оказалась инфор-

мативной в 9 (50%) случаях. При поступлении подтвержденный диагноз имели 9 (45%) из 20 пациентов. В 9 случаях диагноз поставлен в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева после ЭГДС с биопсией и в 2 (10%) случаях – в результате лапароскопической биопсии новообразования. Первые жалобы возникали в среднем за 5 мес (от 1 до 20 мес) до постановки диагноза. Поражения желудка были вызваны в 65% лимфомой Беркитта, в 15% – воспалительной миофибробластической опухолью, в 15% – раком желудка (10% – перстневидно-клеточной аденокарциномой, 5% – муцинозной аденокарциномой). Онкологический анамнез отягощен по раку желудка в 2 (10%) случаях.

Выводы. Ранняя диагностика ЗНО желудка является не решенной проблемой в связи с редкостью патологии в детской практике. Эндоскопическое исследование с выполнением биопсии имеет высокую диагностическую ценность при постановке диагноза.

С5. Предварительные результаты применения пассивной иммунотерапии в постконсолидацию ремиссии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска

Е.А. Михайлова, С.А. Кулева, С.В. Иванова, Е.М. Сенчуров, Р.И. Хабарова, К.М. Борокшинова, Г.А. Сахаутдинов, В.В. Карташова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России, Санкт-Петербург
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Актуальность. В связи с высоким уровнем экспрессии в опухолевых клетках нейробластомы (НБ) и ограниченной экспрессией в нормальных тканях ганглиозид GD2 можно рассматривать в качестве идеальной мишени для разработки методов противоопухолевой иммунотерапии. В рамках программы по приоритизации наиболее интересных опухолевых антигенов National Cancer Institute присвоил ганглиозиду GD2 12-е место из 75 потенциальных мишеней для противоопухолевой терапии.

Цель. Оценить эффективность включенной в постконсолидацию ремиссии опции пассивной иммунотерапии анти-GD2-моноклональными антителами (МА) у детей с НБ группы высокого риска прогрессирования.

Материалы и методы. Формирование выборки проходило путем парно-сопряженного отбора. В основную группу были включены пациенты ($n = 7$), лечение которых проходило согласно протоколу NB2004. Главными этапами терапии были индукция (полихимиотерапия, операция), консолидация ремиссии (высокодозная полихимиотерапия, лучевая терапия) и постконсолидация (дифференцировочная терапия). Контрольную группу составили 9 пациентов, в постконсолидацию которых была включена пассивная иммунотерапия анти-GD2-МА (от 2 до 5 циклов). Средний возраст пациентов составил 4 года. Соотношение по полу составило 4:1 (мальчики:девочки).

Оценка эффективности проводилась в отношении бессобытийной выживаемости (БСВ) в основной и контрольной группах.

Результаты. Период наблюдения за пациентами основной группы составил 24 мес. БСВ в ней приблизилась к 64%. У 3 (43%) пациентов сохраняется длительная ремиссия, 4 (57%) погибли от прогрессирования заболевания. Период наблюдения за больными контрольной группы составил 32 мес. БСВ в этой когорте – 88% ($p = 0,08$). У 7 (78%) детей сохраняется полная ремиссия без признаков активности опухоли, у 1 (11%) пациента диагностирован рецидив заболевания на фоне постконсолидирующей терапии и 1 (11%) ребенок погиб вследствие развития реакции «трансплантат против хозяина» кожи и кишечника на 100-е сутки от момента проведения высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора.

Выводы. Предварительные результаты показали, что, интенсифицируя терапию у детей с нейробластомой группы высокого риска прогрессирования с включением опции пассивной иммунотерапии анти-GD2-МА в постконсолидацию ремиссии, удастся повысить показатель БСВ на 30%. GD2-специфичные антитела проявили многообещающие положительные противоопухолевые эффекты.

С6. Кистозная нефрома у детей: клинические и молекулярно-генетические характеристики

М.В. Телешова¹, Л.А. Ясько¹, Е.В. Масленкова², Н.Н. Меркулов¹, А.М. Митрофанова¹, М.А. Курникова¹, Э.Э. Назарова¹, Д.Г. Ахаладзе¹, Г.В. Терещенко¹, Н.Г. Перевозчикова³, А.В. Шамин⁴, Т.В. Шаманская¹, Д.Ю. Качанов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГУ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Коми, Сыктывкар

⁴ГБУЗ СО «Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой», Самара

Актуальность. Кистозная нефрома (КН) – редкая опухоль почек детского возраста, ассоциированная с наследственным *DICER1*-синдромом.

Материалы и методы. В исследование включены 8 пациентов с гистологически верифицированной КН, которые получали лечение и консультировались в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России за период 2012–2020 гг. (9 лет). Проведен анализ клинических, рентгенологических, молекулярно-генетических характеристик и результатов лечения КН.

Результаты. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 14,2 месяца (разброс 8,6–197,0 месяца). Соотношение мальчики:девочки – 7:1. Анализ первичных жалоб показал, что в 6 (75%) случаях определялось увеличение окружности живота и пальпируемое образование брюшной полости, в 1 (12,5%) – артериальная гипертензия, в 1 (12,5%) – образование было выявлено по результатам диагностического ультразвукового исследования органов брюшной полости. По данным компьютерной томографии с внутривенным контрастированием КН описывалась как мультикистозное образование с тонкими перегородками, накапливающими контраст, объем образования варьировал от 59,7 до 1293,1 мл (медиана 626,3 мл). В 5 (62,5%) случаях опухоль была локализована слева, в 3 (37,5%) – справа. С учетом подозрения на нефробластому

5 (62,5%) пациентов по решению лечащих врачей получили курс предоперационной химиотерапии, регресса опухоли не отмечено ни в одном случае. Инициальная операция проведена 3 (37,5%) пациентам. Объем операции включал нефруретерэктомия у 6 (75%) и резекцию почки у 2 (25%) больных. Молекулярно-генетическое исследование проведено 6 пациентам, у 5 (83,3%) из них обнаружены соматические и герминальные мутации в гене *DICER1*. Выявлены носители герминального варианта в гене *DICER1* в семье 1 пациента. Медиана длительности наблюдения составила 17,6 мес (разброс 1,7–58,9 мес). В настоящее время все пациенты живы, рецидивов заболевания не отмечено.

Выводы. Выявление кистозной опухоли почки, подтвержденной результатами пересмотра визуализации в экспертных центрах по детской онкологии, требует включения в дифференциально-диагностический ряд КН и является показанием к проведению инициальной операции. Окончательный диагноз устанавливается на основании характерной гистологической картины ткани опухоли. Пациентам с подтвержденным диагнозом КН рекомендованы консультация генетика и проведение молекулярно-генетического исследования в целях выявления мутаций в гене *DICER1* и формирования плана диспансерного наблюдения для раннего выявления других метакронных *DICER1*-ассоциированных опухолей.

С7. Светлоклеточная саркома почки у детей: клинические характеристики и результаты терапии

Л.А. Смирнова, М.В. Телешова, Н.Н. Меркулов, А.М. Митрофанова, Г.В. Терещенко, Д.Г. Ахаладзе, А.В. Нечеснюк, Д.Т. Уталиева, А.Ю. Усычкина, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. Светлоклеточная саркома почки (СКСП) – редкая злокачественная опухоль почек у детей, на долю которой приходится 2–5% всех случаев заболевания.

Цель. Изучение результатов терапии пациентов со СКСП, получавших лечение в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Материалы и методы. За период с 01.2012 по 02.2020 (98 мес) получили лечение 10 пациентов с СКСП. Анализировались демографические характеристики, клинические симптомы, метод постановки диагноза, объем проведенной терапии. Анализ результатов проведен на 01.03.2021.

Результаты. Медиана возраста на момент постановки диагноза СКСП составила 30,1 месяца (разброс 13,5–70,8 месяца). Все пациенты мальчики. У 4 больных наблюдалось увеличение объема живота, у 4 – пальпируемое образование в брюшной полости, у 1 – интоксикационный синдром, у 1 – опухоль выявлена случайно. Длительность от возникновения первых симптомов/выявления опухоли до постановки диагноза составила 0,8 мес (разброс 0,1–3,2 мес). Диагноз установлен на основании клинико-рентгенологических данных ($n = 9$) и гистологического исследования ($n = 1$). У 1 пациента выявлены отдаленные метастазы в легких. Медиана объема опухоли составила 439 см³ (разброс 256–996 см³). Предопераци-

онная полихимиотерапия (ПХТ) проведена всем больным (режим AV – 7/10). После предоперационной ПХТ отмечено сокращение у 3 пациентов (у 1/7 при режиме AV), увеличение у 5 и стабилизация у 2. Нефрэктомия проведена у всех пациентов (10/10), торакотомия – у 1/10. В 1 (10%) случае наблюдался интраоперационный разрыв опухоли. Распределение по локальным стадиям: I стадия – 4 (40%) пациента, II стадия – у 2 (20%), III стадия – у 4 (40%). Адъювантная ПХТ проведена всем больным: 7 – 4-компонентный режим, 3 – режим AVD. Лучевая терапия проводилась у 6 (60%) пациентов. Медиана наблюдения за пациентами составила 35,7 мес (разброс 12,0–70,7 мес). Исходы: 9 (90%) – живы, 1 (10%) – погиб (смерть, не связанная с опухолью). Прогрессия заболевания наблюдалась у 1 пациента. Полный ответ достигнут у 9 пациентов, у 1 – после противорецидивной терапии. Из 9 детей, находящихся в настоящий момент под наблюдением, живы без опухоли – 8, жив после прогрессии – 1. Трехлетняя бессобытийная выживаемость и общая выживаемость составили 78,8% (95% доверительный интервал 52,5–100) и 90,0% (95% доверительный интервал 71,4–100) соответственно.

Выводы. Проведение комплексной интенсивной программной терапии у пациентов со СКСП позволяет добиться удовлетворительных результатов терапии.

С8. Характеристика и результаты лечения пациентов с легочными метастазами нефробластомы, 20-летний опыт лечения по европейскому протоколу

Л.И. Шац^{1,2}, М.Б. Белогурова¹

¹ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

За прошедшие 50 лет отмечен огромный прогресс в результатах лечения нефробластомы, сегодня общая и бессобытийная выживаемость достигли 90%. Однако результаты лечения детей с распространенными стадиями существенно ниже. Самой частой областью гематогенного метастазирования являются легкие, и первично, и в случае развития рецидива. При внедрении в рутинное обследование компьютерной томографии частота выявления очаговых изменений в легких увеличилась, появились новые вопросы интерпретации рентгенологической картины в зависимости от метода выявления (рентгенограмма или компьютерная томограмма), размеров и характера ответа на предоперационную химиотерапию. В настоящее время европейские исследователи не расценивают первичные очаги в легких менее 3 мм у ребенка с клинко-рентгенологической картиной опухоли Вильмса как метастазы. В случае выявления метастазов дальнейшая терапия зависит от результатов повторной компьютерной томографии, данных морфологического исследования удаленной опухоли, т. е. от группы риска. Пациенты, у

которых выявлен полный ответ и исчезновение легочных метастазов после 6 нед предоперационной химиотерапии, в дальнейшем получают лечение для локальной стадии. В нашей группе у 14 пациентов первично отмечено наличие метастатического поражения легких по данным компьютерной томографии. Все пациенты получали терапию согласно европейским рекомендациям. У 2 пациентов опухоль Вильмса была билатеральной. По данным гистологического исследования подавляющее большинство пациентов (80%) были отнесены к промежуточной группе риска, только в 1 случае диагностирован бластный тип опухоли Вильмса. У 2 детей был выявлен тотальный некротический тип нефробластомы, по данным компьютерной томографии грудной клетки у этих пациентов был подтвержден также полный ответ на предоперационный курс химиотерапии. Первый рецидив с метастатическим поражением легких развился у 8 пациентов, в этой группе были 2 девочки с локальными стадиями первично (I и III). Три пациента в группе рецидивов нефробластомы с метастазами в легкие живы, 2 – в продолжительной второй ремиссии.

ЦНС1. Ортопедические нарушения у детей при интраканальном распространении нейробластомы: опыт ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Е.В. Горохова¹, А.Н. Ремизов¹, Д.Ю. Качанов¹, Д.А. Колбовский², С.П. Хомякова¹, С.С. Озеров¹, Г.В. Терещенко¹, С.Р. Варфоломеева³, Т.В. Шаманская¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Актуальность. Нейробластома (НБ) является самой частой экстракраниальной опухолью у детей. В 5–15% отмечается распространение опухоли в позвоночный канал с развитием неврологического дефицита и ортопедической патологии как в дебюте заболевания, так и в отдаленном периоде.

Цель. Изучить ортопедические нарушения (сколиоз) у пациентов с интраканальным распространением НБ.

Материалы и методы. В анализ включен 61 пациент с НБ и интраканальным распространением, получавший лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 01.2012 по 12.2018 по протоколу NB-2004. Всем детям выполнялась магнитно-резонансная томография центральной нервной системы для оценки распространения опухоли в позвоночный канал. Наличие сколиоза и степень его выраженности оценивались изначально и через 2 года от момента постановки диагноза при измерении угла Кобба рентгенологически. Степень сколиоза определялась как легкая при 10°–25° угла Кобба, средняя – при 25°–40°, тяжелая – более 40° (Hoover M., 1999, A.K. Hell).

Результаты. Инициально сколиоз был выявлен у 7/61 (12%) пациентов. Медиана возраста на момент постановки диагноза 8,0 месяцев (2,3–11,8 месяцев). Соотношение по полу мальчики:девочки – 2,5:1. Первичная опухоль располагалась забрюшинно внеоргано у 4/7 (57%) больных, в заднем средостении – у 3/7 (43%). Большинство больных со 2-й и 3-й стадией по INSS – 4/7 (57%), с 4-й стадией –

2/7 (29%) и 4S стадией – 1/7 (14%). Преобладали пациенты группы наблюдения – 5/7 (71%). У 6/7 (86%) пациентов опухоль при распространении в позвоночный канал захватывала грудной отдел позвоночника. У 6/7 (86%) больных было тотальное заполнение позвоночного канала. Нейрохирургическое лечение проведено у 4/7 (57%) детей. Инициально ортопедический анализ выявил легкую степень сколиоза у 7/7 пациентов. Среди больных без инициального сколиоза через 2 года от постановки диагноза НБ визуализация была доступна у 38/54 (70%) детей. У 9/38 (24%) пациентов выявлен сколиоз. Медиана возраста на момент постановки НБ – 8,2 месяца (0,8–42,3 месяца), соотношение по полу мальчики:девочки – 2:1. Первичная опухоль у 7/9 (78%) больных локализована в заднем средостении. Преобладали пациенты группы наблюдения – 7/9 (78%). У 8/9 (89%) детей опухоль распространялась в позвоночный канал на уровнях с захватом грудных позвонков. Доминировали пациенты с заполнением опухолью от 33 до 66% поперечника позвоночного канала – 4/9 (44%). Нейрохирургическое лечение проведено у 6/9 (67%). В этой группе сколиоз легкой степени выявлен у 7/9 (78%) и умеренной степени – у 2/9 (22%) детей.

Выводы. Ортопедические проблемы при НБ с интраканальным распространением опухоли могут быть представлены сколиозом и выявляются как в дебюте заболевания, так и в отдаленном периоде, что требует мультидисциплинарного подхода с привлечением ортопедов.

ЦНС2. Роль магнитно-резонансной томографии в оценке лечения детей с глиомами низкой степени злокачественности при нейрофиброматозе I типа по материалам отделения детской онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

О.И. Кит, С.А. Кузнецов, М.В. Старжецкая, Д.Я. Иозефи, Н.С. Демченко, А.И. Беспалова, Г.А. Мкртчян, Е.Е. Пак, О.П. Поповян, Д.Ю. Юрченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Актуальность. Нейрофиброматоз (НФ) I – аутосомно-доминантное заболевание, возникающее с частотой 1:3500 новорожденных в год. Глиомы низкой степени злокачественности (LGG) составляют до 40% образований головного мозга у детей. НФ I связан с высоким риском развития LGG, у 15–20% детей с НФ I имеются глиомы зрительных путей.

Цель. Определить возможности магнитно-резонансной томографии (МРТ) в оценке динамических изменений LGG головного мозга при НФ I на фоне проводимого лечения.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России за период с 2010 по 2020 г. было выявлено 137 случаев образований головного мозга у детей от 0 до 18 лет, из них у 28 (20,4%) больных встречались LGG, у 15 (53,6%) – на фоне НФ I. Визуализация – МРТ GE Signa HD 1.5T, рабочая станция Advantage. Протокол – DWI, T2-Flair, T2, 3D-Bravo с контрастированием. Проводили оценку структуры и размеров патологических образований, типа накопления контрастного вещества (КВ), реакции ткани мозга по периферии. Результаты обрабатывались на рабочей станции, проводились сравнения данных МРТ в динамике на фоне стандартов проведения протокола SIOP-LGG 2004 (версия 2010). Дополнительно оценивали неопухолевые изменения головного мозга у

пациентов с НФ I – фокальные области гиперинтенсивности (focal areas of signal intensity, FASI).

Результаты. Большинство LGG на фоне НФ I поражал область хиазмы, зрительных нервов и трактов. В опухолевых узлах преобладал солидный компонент, в основном образования имели смешанную кистозно-солидную структуру. Размер образований варьировал от 25 до 52 мм. В большинстве LGG наблюдалось активное гетерогенное накопление КВ с сохранением усиления на всех этапах лечения. Не накапливающие КВ образования редко сопровождалась отеком по периферии. Объем гиповаскулярных образований в динамике терапии уменьшался менее 20%. В динамике у всех пациентов отмечалось уменьшение размеров контраст-позитивной опухолевой ткани, зон вазогенного отека по периферии. Частой находкой (до 93,3% пациентов с НФ I) были очаги и фокусы в подкорковых ядрах, стволе мозга, ножках и полушариях мозжечка, не накапливающих контраст и не изменяющиеся в динамике – FASI.

Выводы. Проведение МРТ головного мозга стандартно на всех этапах лечения LGG на фоне НФ I. МРТ позволяет определить структуру, размеры и тип контрастирования LGG, оценить динамику изменений как опухоли, так и состояние окружающей ткани мозга на фоне проводимого лечения.

ЦНС3. Медуллобластома высокой группы риска. Результаты лечения

Н.А. Мамедова

Актуальность. Медуллобластома – злокачественная опухоль задней черепной ямки. Возникает, как правило, из червя мозжечка и в крыше четвертого желудочка. Является наиболее распространенным злокачественным новообразованием головного мозга в детском возрасте и составляет от 15 до 25% всех первичных опухолей центральной нервной системы (ЦНС) у детей, около 70% всех случаев диагностируется у детей младше 15 лет. Пациенты с медуллобластомой делятся на две прогностические группы: дети старше 3 лет без признаков отдаленных метастазов (стадия Чанг M0) и минимальным размером остаточной опухоли (< 1,5 см²) после операции составляют стандартную группу риска; другие пациенты с частичной резекцией опухоли, с метастатическим распространением процесса или в возрасте до 3 лет составляют группу высокого риска.

Материалы и методы. За период 2012–2021 гг. в общей сложности 50 детей (37 мальчиков, 13 девочек) с медуллобластомой получили лечение. Средний возраст детей составил

12 лет. Лечение по стандартной группе риска проводилось у 33 пациентов, по высокой группе риска – у 17. Все дети проходили лечение по протоколу HIT 2000/HIT 2014. Детям высокой группы риска после частичной резекции опухоли проводилось 8 блоков химиотерапии (карбоплатин, этопозид, винкристин, циклофосфан и высокодозный метотрексат) с последующей краниоспинальной лучевой терапией (в установленном порядке 25–30 Гр для всей ЦНС и дополнительно для ПКФ 25–30 Гр) и 4 курсами ПХТ по схеме Паркера (цисплатин, ламустин и винкристин).

Результаты. Дети в целом удовлетворительно переносили химио- и лучевую терапию. За время наблюдения (9 лет) у пациентов высокой группы риска рецидивы наблюдались в 11 случаях (у 6 рецидив наблюдался на фоне проводимого лечения) из 17 детей, получавших лечение. Восемь детей умерли. Таким образом, из 17 детей 9 живы без признаков болезни. Семилетняя безрецидивная выживаемость составила 52,7%.

Х1. Структура и подходы в оперативном лечении рака щитовидной железы у детей в Краснодарском крае

В.А. Тараканов, Н.В. Микава, О.Э. Чулков, М.В. Мельников, С.А. Сидоренко, А.С. Луценко

ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар

С 2009 по 2017 г. в онкологическом отделении ДККБ г. Краснодара находились на лечении 169 детей с узловыми новообразованиями в щитовидной железе. Из них рак щитовидной железы установлен 39 (23,1%) пациентам. Среди них мальчиков было 11 (28,2%), девочек – 28 (71,8%). Возраст колебался от 6 до 17 лет. Средний возраст составил – 11,5 года. Диагноз рака щитовидной железы установлен до операции на основании клинико-анамнестических данных, результатов ультразвукового исследования (УЗИ), тонкоигольной аспирационной биопсии у 30 (76,9%) детей. Методом тонкоигольной аспирационной биопсии с последующим цитологическим исследованием диагноз рака установлен у 29 (74,3%) больных. Срок заболевания составил до 6 мес у 26 детей (66,7%), более 6 мес – у 13 (33,3%). Чаще всего отмечалось одностороннее поражение. По данным проводимого УЗИ единичный узел имел место у 32 (82%) больных, из них поражение правой доли – у 16 (50%), левой – у 16 (50%), двустороннее поражение – у 7 (17,9%). Поражение регионарных лимфоузлов клинически и методом УЗИ выявлено у 9 (23%) пациентов. При выборе хирургической тактики подход был дифференцированным в зависимости от данных анамнеза, особенностей клиники, УЗИ железы и мягких тканей шеи, результатов пункционной

биопсии и интраоперационных находок. Субтотальная резекция железы выполнена 4 (10,3%) пациентам, гемитиреоидэктомия – 12 (30,8%) детям, струмэктомия проведена у 23 (58,9%) больных, из них в 13 случаях в 2 этапа. При поражении лимфоузлов выполнялось футлярно-фасциальное удаление лимфоузлов и клетчатки. Повторные операции были выполнены 13 (33,3%) больным. Все злокачественные узлы оказались высокодифференцированными эпителиальными опухолями: папиллярный рак – у 19 (48,7%), фолликулярный – у 6 (15,4%), папиллярно-фолликулярный – у 14 (35,9%) больных. Поражение лимфоузлов отмечено у 12 (30,8%) детей. Регионарные метастазы имели место при папиллярном – 8 (67%) случаев и фолликулярно-папиллярном раке – 4 (33%) случая. При этом ни у одного из них морфологически в ткани оставленной ранее доли железы опухолевой рост не обнаружен. Из 39 оперированных больных осложнения в послеоперационном периоде имели место у 9 (23%) детей: у 3 (7,6%) развился транзиторный парез возвратного нерва, еще у 1 (2,6%) ребенка через 6 мес после операции развился рубцовый парез, паратиреоидная недостаточность возникла у 5 (12,8%) больных, купированная медикаментозно. Летальных исходов не было. Все дети находятся под наблюдением хирурга и эндокринолога.

Х2. Ювенильная оссифицирующая фиброма

Н.С. Грачев, А.И. Горожанина, И.Н. Ворожцов, Г.А. Полев, Н.В. Бабаскина, М.П. Калинина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. Ювенильная оссифицирующая фиброма (ЮОФ) – это редкое фиброзно-костное доброкачественное новообразование, встречающееся преимущественно у детей и характеризующееся агрессивным быстрым ростом. Особенностью ЮОФ является поражение костей средней зоны лица: область околоносовых пазух (ОНП), полость носа, с распространением на основание черепа и в орбиту, а также поражение верхней челюсти, что затрудняет радикальность удаления образования и повышает риск развития рецидива, который, по данным некоторых авторов, высокий и составляет от 30 до 58%.

Цель. Проанализировать клинические характеристики, оценить результаты лечения пациентов с ЮОФ.

Материалы и методы. На базе НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева в период с 2013 по 2019 г. было проведено хирургическое лечение 11 пациентов с ЮОФ: 6 (54,5%) мальчиков и 5 (45,5%) девочек, возраст от 2 до 13 лет (медиана – 10 лет).

Результаты. Самой частой локализацией ЮОФ оказался решетчатый лабиринт (9/11, 81,82%), в большинстве случаев с распространением в орбиту (7/11, 63,64%). Манифестировало заболевание чаще всего затруднением носового дыхания (5/11, 45,46%) и/или экзофтальмом (5/11, 45,46%). Одиннадцати пациентам с ЮОФ было выполнено 15 хирургических

вмешательств. Самым распространенным хирургическим доступом оказался наружный – производился в 7 (63,64%) случаях. Трансназальное удаление опухоли и комбинированные доступы выполнялись в 4/11 (36,36%) и 2/11 (18,18%) случаях соответственно. У большинства пациентов был верифицирован трабекулярный тип – 7/11 (63,64%). Средний срок наблюдения составил 19,1 мес (от 5 до 81 мес). Осложнения после проведенного хирургического лечения были отмечены у 3/10 (30%) пациентов. Рецидив был отмечен у 2/10 (20%) пациентов и еще у 2/10 (20%) пациентов был выявлен остаточный компонент опухоли без достоверных признаков продолженного роста.

Обсуждение. ЮОФ – редкое доброкачественное новообразование, характеризующееся агрессивным быстрым ростом и требующее радикального хирургического лечения в целях обеспечения лучшего прогноза. Особенностью лечения ЮОФ является сложность радикального хирургического лечения в связи с его поздней манифестацией и распространением сразу на несколько анатомических структур. В ряде случаев удаление опухоли приводит к формированию дефекта лицевого скелета, который требует выполнения реконструктивно-пластического этапа операции. В связи с этим целесообразно проводить такие операции на базе отделений хирургии головы и шеи.

Х3. Лимфатические мальформации: склерозировать или оперировать?

М.А. Ломака, В.В. Рогинский, А.Г. Надточий, И.А. Овчинников

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, Москва

Актуальность. Лимфатические мальформации (ЛМ) в большинстве случаев проявляются при рождении или в первый год жизни ребенка. Диагностика в специализированных центрах не вызывает больших затруднений. Для лечения детей с ЛМ используют различные методы, применение которых не всегда обосновано.

Цель. Провести анализ эффективности методов диагностики и лечения детей с ЛМ головы и шеи.

Материалы и методы. Проведен анализ лечения 170 детей с ЛМ головы и шеи с 1999 по 2020 г. Возраст пациентов составил 0–18 лет. Всем пациентам на этапе первичной диагностики проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) с эластографией, которое повторялось на 10–14-е сутки после операции и в динамике через 3, 6, 12 мес. Магнитно-резонансная томография (МРТ) выполнялась пациентам до лечения и через 6–12 мес после него. При вторичных деформациях костей лицевого скелета и внутрикостных ЛМ проводилась компьютерная томография.

Результаты. Сто десять пациентов пролечены только хирургическим методом. Комби-

нация хирургического метода и ультразвуковой деструкции (УЗД) с аспирацией применялась у 32 пациентов. Склерозирование применялось как самостоятельный метод у 10 больных, после ранее проведенного хирургического лечения – у 11. В качестве склерозантов были использованы 70% раствор этанола, доксициклин. Комбинация хирургического лечения и лазерного воздействия проводилась у 7 пациентов. При воспалении ЛМ оперативное лечение проводилось после купирования симптомов воспаления. Пяти (2,9%) пациентам была наложена трахеостома, 1 из них к выписке был деканулирован.

Выводы. Для диагностики ЛМ предпочтительнее использовать УЗИ с эластографией. Наиболее высокоточным методом диагностики считать МРТ. Хирургический метод остается ведущим в лечении. Использование УЗД в комбинации с хирургическим методом значительно повышает эффективность лечения детей с ЛМ и увеличивает период ремиссии. Склерозирование является методом выбора для лечения детей с макрокистозными ЛМ, но не приводит к полному излечению.

Х4. Миниинвазивные нефронсберегающие вмешательства у детей с односторонней опухолью Вильмса

С.В. Иванова, А.К. Носов, В.В. Карташова, С.А. Кулева, Е.М. Сенчуров, К.М. Борокшина, Е.А. Михайлова, Р.И. Хабарова, Г.А. Сахаутдинов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Актуальность. Успехи в лечении опухоли Вильмса (ОВ) позволили внедрять риск-адаптированные методики со снижением химиотерапевтической и лучевой нагрузок. Более консервативным осталось отношение к возможности выполнения нефронсберегающих вмешательств с использованием миниинвазивных хирургических методов у больных с односторонней ОВ.

Материал и методы. Нами были проанализированы 2 случая лапароскопической видеоассистированной резекции почек у детей с односторонней ОВ, получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. У пациента №1 объем образования нижнего полюса левой почки составлял 12,2 см³. После неоадьювантной полихимиотерапии (ПХТ) объем опухоли уменьшился на 82% (2,19 см³). Больному были выполнены иссечение образования в пределах неизменной почечной ткани и биопсия забрюшинных лимфатических узлов с использованием биполярной электрокоагуляции аппаратом Harmonic. Интраоперационно проводилось лапароскопическое ультразвуковое исследование (УЗИ) почки для определения краев резекции. Длительность операции – 3 ч, кровопотеря – незначительная. Послеоперационный период протекал без осложнений. У пациента №2 объем образования в дебюте был 1,72 см³. После неоадьювантной ПХТ опухоль уменьшилась на 93% (0,12 см³). Во время операции при тщательном осмотре

в верхнем полюсе визуализировалось интрапаренхиматозное образование размерами до 1 см. Резекция проводилась холодными ножницами в пределах здоровых тканей с отступом от опухоли 3 мм без применения УЗИ. Длительность операции – 2 ч, кровопотеря – незначительная. Осложнений в послеоперационном периоде не было.

Результаты. У пациента №1 при гистологическом исследовании края резекции были вне опухоли, лимфатические узлы – без признаков поражения. Ремиссия заболевания после завершения адьювантной ПХТ сохраняется в течение 12 мес. У пациента №2 морфологическое исследование показало наличие опухоли в крае резекции. Лапароскопическим доступом была выполнена повторная операция в объеме завершающей нефруретерэктомии. Радикальность была подтверждена гистологическим заключением. Сохраняется ремиссия 7 мес.

Выводы. Подходы к выполнению резекции почки с использованием миниинвазивных методик до конца не разработаны. Метод имеет большие перспективы при лечении унифокальных опухолей объемом менее 300 см³, имеющих периферическую локализацию, при отсутствии признаков местно-распространенного процесса, но требует дополнительного интраоперационного контроля радикальности, в том числе использования УЗИ.

Х5. Опыт применения лазерной термодеструкции в удалении новообразований кожи меланоцитарного генеза у детей и подростков

Р.И. Хабарова, С.А. Кулева, С.В. Иванова, Е.М. Сенчуров, Э.Д. Гумбатова, Е.А. Михайлова, К.М. Борокшинова, Г.А. Сахаутдинов, В.В. Карташова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России, Санкт-Петербург
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Актуальность. На сегодняшний день лазерная термодеструкция широко распространена в дерматоонкологической практике, однако у пациентов детского возраста применение хирургического лазера не является рутинным. На наш взгляд, при удалении новообразований кожи меланоцитарного генеза у юных пациентов следует отдать предпочтение этой менее инвазивной манипуляции, которая не требует общей анестезии, выполняется в амбулаторных условиях и всегда сопровождается морфологическим исследованием материала.

Цель. Оценка целесообразности применения лазерной термодеструкции у детей и подростков с новообразованиями кожи.

Материалы и методы. Пятидесяти трем пациентам от 7 до 17 лет (медиана возраста 13,4 года) было выполнено удаление новообразований кожи меланоцитарного генеза. При дерматоскопическом осмотре картина образований имела доброкачественный характер – невусы были представлены типичной глобулярной структурой ($n = 32$, 60,1%), периферически расположенными глобулами с типичными центральными гомогенными зонами ($n = 11$, 20,7%), участками гипер/гипопигментации ($n = 20$, 37,7%). Посттравматические изменения образований кожи визуализировались у 30 (56,6%) детей. Удаление выполнялось с

применением следующих техник: 42 (79%) пациентам проведена лазерная термодеструкция, 3 (5,6%) – панч-биопсия, 8 (15%) – хирургическое иссечение. Лазерное удаление осуществлялось полупроводниковыми установками «АЛПХ – 01 – Диолан», «ЛАНТА – MILONTM», которые имели следующие технические характеристики: длина волны рабочего излучения – 810 нм, мощность – 3–5 Вт, режим – непрерывный. Тридцать шесть операционных образцов (67,9%) были направлены на патоморфологическое исследование, в 25 (69,4%) случаях материал был получен путем лазерной термодеструкции.

Результаты. Морфологический анализ материала после лазерной хирургии был выполнен в 100% образцов без каких-либо особенностей. Как дерматоскопическая, так и гистологическая картина новообразований кожи пациентов соответствовали специфике возрастного периода невогенеза и, невзирая на нередкое наличие атипичных структурных включений, в 100% случаев имели доброкачественный характер.

Выводы. Лазерная термодеструкция в качестве малоинвазивного подхода к удалению новообразований кожи у детей и подростков является целесообразным, высокоинформативным, возраст-адаптированным методом, доступным к применению в ежедневной практике.

Х6. Обоснование сроков устранения дефектов в черепно-челюстно-лицевой хирургии у детей

Р.В. Рыжов, Н.С. Грачев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

В онкопедиатрической практике хирурги сталкиваются с необходимостью удаления новообразований в пределах здоровых тканей, особенно калечащими такие операции становятся в челюстно-лицевой области. Так, наличие дефекта нижней челюсти приводит к затруднению актов жевания, глотания, речи, нарастанию деформации по мере роста ребенка. При наличии дефекта верхней челюсти – наличие соустья с верхнечелюстной пазухой, попадание еды и питья в полость носа, и те же функциональные нарушения глотания, жевания, речи.

Так как детский возраст является особенно важным для психоэмоционального становления личности – после удаления новообразований в челюстно-лицевой области требуется скорейшее устранение возникающих дефектов.

Особенно остро встает вопрос выбора срока и метода устранения дефекта после удаления злокачественных и местно-агрессивных образований. С одной стороны, раннее или незамедлительное устранение дефекта может предупредить развитие деформации челюстно-лицевой области. С другой – продолженный

рост образования или рецидив могут привести к потере аутотрансплантата или дорогостоящего эндопротеза. Проводимая в послеоперационный период лучевая и химиотерапия приводит к высокому риску некротизации пересаженного аутотрансплантата, замедляет или останавливает рост и развитие лицевого скелета.

При этом необходимо учитывать возрастные особенности развития лицевого скелета у детей, так как по мере роста будет нарастать деформация в области устраненного ранее дефекта, или использовать для устранения дефектов эндопротезы, способные «расти».

Проблема комплексной стоматологической и челюстно-лицевой реабилитации детей с дефектами после удаления образований в области головы и шеи требует коллегиальной слаженной работы ряда специалистов, в том числе стоматолога-ортодонта, челюстно-лицевого хирурга, оториноларинголога, онколога и др. А выбор метода в каждом случае должен осуществляться исходя из типа образования, предполагаемой терапии, размеров и локализации дефекта, возраста пациента и осуществляться этапно на всем протяжении роста пациента.

Х7. Лапароскопическая гастростомия в паллиативной помощи

К.А. Ковальков, Е.В. Полуконова, А.М. Конев

ГАУЗ «Кузбасская областная детская клиническая больница им. Ю.А. Атаманова», Кемерово

Гастростома при использовании минимально инвазивных технологий является предпочтительным методом долгосрочного доступа в желудочно-кишечный тракт для проведения энтерального кормления в качестве паллиативной помощи пациентам, неспособным адекватно питаться естественным путем. Основное достоинство лапароскопической гастростомии заключается в хорошей визуализации зоны оперативного вмешательства, минимальном ограничении по весу пациента и сочетанных заболеваний. На сегодняшний день показаниями к лапароскопической гастростомии являются: нарушение глотания на фоне нейродифицита; нарушение проходимости ротоглотки и пищевода вследствие опухоли; аномалии развития и заболевания пищевода; аномалии челюстных костей; отказ от роста. За период с 2015 по 2020 г. 82 пациентам в возрасте от 0 до 17 лет, находившимся на лечении в хирургическом отделении ГАУЗ «Кузбасская областная детская клиническая больница им. Ю.А. Атаманова» по различным показаниям выполнена лапароскопическая гастростомия: аномалии развития пищевода – 21 пациент, 7 – при декомпенсированных послеожоговых стенозах пищевода, 49 детей с выраженным нейродифицитом на фоне поражения центральной нервной системы (врожденные пороки развития, детский церебральный паралич), 2 – с тяжелой черепно-моз-

говой травмой и 3 – с опухолью головного мозга. Специальная предоперационная подготовка не требовалась, выдерживалась голодная пауза в течение 6 ч. Техника лапароскопической гастростомии: после введения оптической канюли и визуализации стенки желудка производилась гастропексия с помощью анкерных устройств SAF-T-PEXY либо U-образных швов, далее полость желудка катетеризировалась по Сельдингеру, проводилось бужирование гастростомического отверстия сменными желудочными дилататорами, после чего по проводнику в полость желудка вводилась гастростомическая трубка соответствующего размера. Энтеральное кормление начиналось через 8–12 ч, полная энтеральная нагрузка осуществлялась через 18–24 ч. Наличие гастростомы сохраняло возможность возобновления частичного или полного кормления через рот. Больших осложнений при выполнении лапароскопической гастростомии не отмечено, малые осложнения: негерметичность стояния гастростомической трубки, контактный дерматит, разрастание грануляций встречались в 6% случаев. Обучение родителей правилам ухода за гастростомой проводилось в стационаре. В дальнейшем наблюдение за данными пациентами осуществлялось на базе консультативной поликлиники или выездной паллиативной бригадой.

Ген1. Первый опыт углубленного молекулярного профилирования опухоли у пациентов с нейробластомой группы высокого риска

Н.А. Андреева, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Л.А. Ясько, А.Е. Друй

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Нейробластома (НБ) – это самая частая экстракраниальная солидная опухоль у детей. Наиболее многочисленную группу составляют пациенты группы высокого риска (ГВР), прогноз для которых является крайне неблагоприятным, несмотря на применяемую комплексную интенсивную терапию. Таргетная терапия является перспективным методом лечения, направленным на улучшение прогноза, в связи с чем актуален поиск соответствующих мишеней. В литературе описан целый ряд соматических событий, однако аналогичных исследований в России ранее не проводилось.

Цель. Изучить распространенность патогенных aberrаций у пациентов с НБ ГВР.

Материалы и методы. Высокопроизводительному секвенированию с применением кастомизированной онкологической панели были подвергнуты 27 образцов ткани опухоли, залитых в парафиновый блок, полученных от 27 пациентов с гистологическим диагнозом НБ ($n = 25$) и ганглионейробластома ($n = 2$) ГВР. Исследования выполнены при поддержке фонда «Наука – детям».

Результаты. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 39,5 (3,8–173) месяца. Соотношение мальчики:девочки – 2:1. У 26/27 (96%) пациентов установлена 4-я стадия, у 1/27 (4%) – 1-я стадия по INSS. Опухоль локализовалась в надпочечнике/забрюшинном

пространстве у 88,8% (24/27), в средостении – у 7,5% (2/27), мультифокально – у 3,7% (1/27). Амплификация гена *MYCN* методом FISH обнаружена у 37% (10/27), увеличение числа копий гена *MYCN*, не достигающее порога амплификации, – у 11% (3/27). У 52% (14/27) пациентов обнаружены 18 патогенных aberrаций в следующих генах: *ALK* – 4/18 (22,2%), *NF1* – 3/18 (16,7%), в генах *ATRX/TP53* – по 2/18 (11,1%), в генах *BRCA1/BRCA2/SMARCA4/KRAS/PDGFRA/TSC1/RB1* – по 1/18 (5,55%), с аллельной частотой (АЧ) 5–64,5%. Наиболее многочисленные генетические варианты в гене *ALK* (у 14,8% пациентов) имели АЧ от 9 до 48%. В опухоли 3 пациентов было обнаружено 2 генетических варианта и более. Основным типом генетических вариантов были миссенс-мутации – 15/18 (83,3%), 4/18 – мутации в сайте сплайсинга, 3/18 (16,7%) – инсерции и делеция.

Выводы. Патогенные и потенциально патогенные aberrации у пациентов с НБ ГВР встречаются часто, однако клиническое значение ряда из них предстоит изучить. Необходимо учитывать субклональность некоторых вариантов найденных aberrаций. В данном исследовании наиболее частые патогенные миссенс-мутации выявлены в гене *ALK*, что соответствует литературным данным и может рассматриваться как мишень для молекулярно-направленной терапии.

Ген2. Особенности метилирования генов *MMP2* и *MMP9* у пациентов детского и подросткового возраста с локализованной и генерализованной формой саркомы Юинга

О.И. Кит, Д.Ю. Юрченко, Н.А. Петрусенко, С.А. Кузнецов, Е.Е. Пак, Г.А. Мкртчян, М.В. Старжецкая, А.И. Беспалова, О.П. Поповян

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Актуальность. Матриксные металлопротеиназы (ММР) играют важнейшую роль в процессах роста и диссеминации опухоли, формировании метастазов, неоангиогенезе и процессе инвазии опухоли. Нарушение регуляции экспрессии *MMP2* и *MMP9* имеет место при различных злокачественных опухолях и наиболее часто встречается на эпигенетическом уровне, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных биомаркеров.

Цель. Оценить особенности метилирования генов *MMP2* и *MMP9* у пациентов с локализованным и генерализованным опухолевым процессом при саркоме Юинга (СЮ).

Материалы и методы. В качестве материала использовали ДНК из парафиновых срезов тканей первичной опухоли, полученных от больных с локализованной ($n = 20$) и с генерализованной формой СЮ ($n = 20$) в возрасте от 0 до 18 лет включительно. После бисульфитной конверсии тотальной ДНК и полимеразной цепной реакции уровень метилирования CpG-островков оценивали методом секвенирования по Сэнгеру на Genetic Analyzer Applied Biosystems 3500.

Результаты. Проведенный анализ показал наличие гипометилирования гена *MMP2* в группе пациентов с генерализованной формой (100%) в

1,25 раза чаще, чем в группе с локализованным опухолевым процессом (80%), в свою очередь, паттерн гиперметилирования наблюдали только в группе пациентов с локализованной формой лишь в 20% случаев ($\chi^2 = 4,234$, $p = 0,040$). В группе с генерализованной формой гипометилирование гена *MMP9* встречалось в 5,3 раза чаще (53%), чем в группе с локализованной формой СЮ (10%), при этом гиперметилирование, напротив, в 1,9 раза чаще встречалось в группе с локализованной формой опухолевого процесса (90%) ($\chi^2 = 8,313$, $p = 0,004$). Данные различия в статусе метилирования генов *MMP2* и *MMP9* указывают, что наличие гипометилирования по двум локусам повышает риск развития генерализации опухолевого процесса при СЮ в 22 раза (OR = 22,2 при $p < 0,05$; CI 95% 2,460–20,769).

Выводы. Обнаружено специфическое метилирование генов *MMP2* и *MMP9* в группах пациентов локализованной и генерализованной формами СЮ. При этом для группы с генерализованной формой СЮ было характерно гипометилирование генов, а в группе с локализованной формой наиболее часто встречался паттерн гиперметилирования. Полученные данные свидетельствуют о наличии эпигенетического контроля экспрессии ММР в первичной опухоли СЮ.

Ген3. Прогностическое значение экспрессии ZEB1 в первичной опухоли у больных саркомой Юинга

О.И. Кит, Д.Ю. Юрченко, Е.П. Ульянова, С.А. Кузнецов, А.Б. Сагакянц, О.Г. Шульгина, А.И. Беспалова, Г.А. Мкртчян, М.В. Старжецкая, Е.Е. Пак, О.П. Поповян

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Актуальность. Саркома Юинга (СЮ) – это одна из высокозлокачественных опухолей опорно-двигательного аппарата, характеризующаяся агрессивным клиническим течением и крайне высоким метастатическим потенциалом. Одним из ключевых регуляторов опухолевой прогрессии СЮ является транскрипционный фактор ZEB1.

Цель. Оценить особенности экспрессии ZEB1 в зависимости от формы распространенности опухолевого процесса при СЮ у пациентов детского и подросткового возраста.

Материалы и методы. Проанализировано 50 образцов тканей первичной опухоли, полученной от больных с локализованной ($n = 27$) и генерализованной ($n = 23$) формами СЮ в возрасте от 0 до 18 лет включительно, проходивших лечение в условиях отделения детской онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в период с 2009 по 2019 г. Оценивали процентное содержание и интенсивность окрашивания опухолевых клеток: экспрессия белка ZEB1 определялась как положительная, когда окрашивание было выявлено в более 10% (cut-off) опухолевых клеток с интенсивностью 2+ и 3+.

Результаты. Проведенный анализ показал преобладание среднего уровня экспрессии маркера ZEB1 у пациентов с генерализованной формой СЮ ($41,7 \pm 11,1\%$) по сравнению с группой пациентов с локализованным опухо-

левым процессом ($30,0 \pm 3,5\%$). Максимальное накопление ZEB1 в ядрах опухолевых клеток отмечалось у пациентов группы с генерализованной формой, которое в 1,4 раза ($p = 0,248$) превышало по сравнению с таковыми из группы с локализованной формой СЮ. Исследование средних значений экспрессии ZEB1 в опухолевом материале у пациентов с локализованной формой СЮ показало, что экспрессия данного маркера в материале пациентов, не подвергавшихся специализированному лечению, была в 1,6 раза выше, чем в материале у пациентов после проведенного лечения ($46,3 \pm 9,2$ против $29,2 \pm 3,0$). Примечательно, что при сравнении средних величин экспрессии ZEB1 в образцах тканей у пациентов с генерализованной формой до и после проведенного лечения наблюдалась противоположная картина: отмечалось преобладание экспрессии ZEB1 в 1,5 раза в материале пациентов после проведенного противоопухолевого лечения по сравнению с материалом пациентов, не подвергавшихся противоопухолевой терапии.

Выводы. Данные результаты могут свидетельствовать в пользу наличия более стойких и резистентных к противоопухолевой терапии механизмов регуляции экспрессии ZEB1 в ткани первичной опухоли генерализованных форм СЮ по сравнению с локализованными формами опухолевого процесса.

СКС1. Клинический случай билатеральной нефробластомы у ребенка двух месяцев

Е.А. Караваева¹, М.В. Борисова^{1,2}, Т.И. Булава¹, Т.Г. Кадричева¹, Н.А. Гончар¹,
Е.А. Гусейнова¹, Т.Е. Таранушенко²

¹КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», Красноярск

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

Диагноз клинический: С64 – Билатеральная нефробластома pTvNoMo, гистологически группа промежуточного риска, диффузный смешанный гиперпластический нефробластоматоз, 11 нед неoadъювантной химиотерапии по протоколу SIOP-RSTG 2016 UMBRELLA. Поперечная лапаротомия. Удаление опухолей правой и левой почек. Пластика лоханок правой и левой почек. Стентирование правого и левого мочеточников от 13.04.2020. Релапаротомия. Ревизия брюшной полости. Пластика чашечно-лоханочной системы справа и слева. Наложение пиелостомы слева от 23.04.2020. Адъювантная полихимиотерапия по протоколу SIOP-RSTG 2016 UMBRELLA по схеме AV 27 нед с 03.05.2020 по 25.11.2020, поддерживающая терапия (AV) до 23.12.2020. Сопутствующий диагноз: вторичная артериальная гипертензия (ренальная). ВПС: ОАП. СН 0. Инфекция мочевыводящих путей от 15.07.2020. Синдром двигательных нарушений. Задержка моторного развития. Токсическая полиневропатия. Фон: брюшная ретенция правого яичка. Монархизм. Брюшная ретенция левого яичка. Жалобы в течение месяца: задержка стула до 5 дней; увеличение размеров живота; периодическое беспокойство; 2-сторонний крипторхизм. Ультразвуковое исследование: очаговые образования почек с 2 сторон. Обследование: лабораторные и инструментальные методы

согласно клиническим рекомендациям. Обследование/лечение/ведение согласно рекомендациям специалистов НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Лечение по протоколу SIOP-RSTG 2016 UMBRELLA – неoadъювантная химиотерапия по схеме AV – 11 нед + курс карбоплатин/этопозид. Магнитно-резонансная томография почек от 08.04.2020: образование в левой почке с увеличением на 47,3%, в нижнем полюсе правой почки с уменьшением на 59,5%, в верхнем полюсе правой почки с увеличением на 17%. Операция от 13.04.2020 (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) – поперечная лапаротомия. Удаление опухоли правой и левой почек. Пластика лоханок правой и левой почек. Стентирование правого и левого мочеточников. Гистология от 20.04.2020: F499/20 181012. Заключение: слева – нефробластома, стромальный тип, стадия I (R0-резекция), справа – стадия I (R0-резекция). Диффузный смешанный нефробластоматоз. Цистоскопия от 22.04.2020. Рестентирование правого, левого мочеточника, удаление стентов 21.07.2020. Операция от 23.04.2020 (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) – релапаротомия. Ревизия брюшной полости. Пластика чашечно-лоханочной системы справа и слева. Наложение пиелостомы слева от 23.04.2020. Адъювантная терапия – 27 нед по схеме AV (03.05.2020–25.11.2020), далее схема AV до 23.12.2020.

СКС2. Клинический случай новообразования сетчатки при болезни фон Гиппеля–Линдау

С.Г. Подлипаева, А.Б. Смирнова, М.А. Курникова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. Болезнь фон Гиппеля–Линдау – редкий наследственный аутосомно-доминантный синдром (встречаемость 1:36 000). Характеризуется развитием новообразований. Наиболее часто это гемангиобластомы сетчатки и центральной нервной системы, опухоли поджелудочной железы, почек и т. д.

Клинический случай. Пациентка Д., 16 лет, обратилась в ноябре 2020 г. в медицинское учреждение по месту жительства с жалобами на боли в животе. При обследовании на ультразвуковом исследовании брюшной полости выявлены поликистоз поджелудочной железы и образование левого надпочечника. По данным компьютерной томографии (КТ) в паренхиме поджелудочной железы – множественные кисты, не накапливающие контрастный препарат. Госпитализирована в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для обследования и определения тактики ведения. Из анамнеза известно, что у матери выявлены кисты поджелудочной железы и печени, прооперирована по поводу светлоклеточной саркомы почки. У сиблинга – киста головного мозга и позвоночника – удалены.

При обследовании по магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга данных за объемные образования нет. По МРТ брюшной полости – множественные кисты поджелудочной железы без связи с главным панкреатическим протоком, киста в паренхиме правой почки. По мультиспиральной КТ брюшной полости, малого таза – КТ-картина множественных кист поджелудочной железы, простая киста левой почки. Поликистоз яичников.

На основе данных анамнеза, результатов обследования, а также отягощенного семейного анамнеза генетиком заподозрен синдром фон

Гиппеля–Линдау. Рекомендованы консультация офтальмолога и поиск герминальных мутаций в гене *VHL*. Методом MLPA-анализа была выявлена делеция экзона 3 гена *VHL* как у пациентки, так и у матери.

При осмотре офтальмолога на глазном дне правого глаза выявлены округлое образование с четкими границами размером 2 ДД и множественные разнокалиберные гемангиомы. Острота зрения составляла 1,0. Также при осмотре матери на левом глазу выявлено сходное округлое образование размером 1 ДД.

Обсуждение. Поражения глаз выявляются примерно у 37% пациентов с *VHL*-синдромом. Скрининг, направленный на исключение опухолей сетчатки, начинается в младенческом возрасте, а скрининг на другие опухоли – в более старшем возрасте. Наблюдение офтальмолога у детей раннего возраста по графику Минздрава России проводится в 1 и 12 месяцев, далее в 3, 6, 7 и 10 лет. Таким образом, при офтальмологическом скрининге можно довольно рано заметить характерные изменения на сетчатке и заподозрить системную патологию. Гемангиобластомы могут вызывать сдавление структур глаза, кровотечения, образование кист и, как следствие, снижение зрения. Для лечения образований сетчатки при данном синдроме используют лазерную или криотерапию, а также хирургическое удаление. В данной ситуации риски оперативного вмешательства были выше, чем возможная польза, поэтому было принято решение о динамическом наблюдении пациентки.

Однако с учетом высокой остроты зрения и благоприятного течения заболевания у матери пациентки было принято решение о динамическом наблюдении.

СКСЗ. Клинический случай семейного аденоматозного полипоза в сочетании с папиллярным раком щитовидной железы

С.Г. Подлипаева¹, Н.В. Бабаскина¹, М.А. Курникова¹, И.В. Захаров¹, Т.С. Шубина¹, А.В. Болмасова², М.А. Миликян²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва

Актуальность. Семейный аденоматозный полипоз (САП) – аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутациями в гене *APC*, для классического варианта характерно наличие 100 аденоматозных полипов толстого кишечника и более, что сопряжено с высоким риском колоректального рака (КРР). Также эти пациенты могут иметь другие внекишечные формы рака, поэтому ранняя диагностика этого синдрома имеет решающее значение для предупреждения и раннего выявления онкологических заболеваний.

Клинический случай. Девочка, 16 лет, диагноз: САП толстого кишечника. Крибриформно-морулярный вариант папиллярного рака левой доли щитовидной железы (ЩЖ) T1N0M0, I стадия; гемитиреоидэктомия слева от 03.03.2021.

В семейном анамнезе обращает на себя внимание ранняя смерть матери в возрасте 25 лет от КРР. Из анамнеза ребенка известно, что в течение 3 лет наблюдалась с железodefицитной анемией (ЖДА) по месту жительства, проводилось лечение препаратами железа с непродолжительным эффектом. При плановом ультразвуковом исследовании (УЗИ) ЩЖ 2 года назад выявлено анэхогенное образование левой доли ЩЖ размерами до 1 см, рекомендовано динамическое наблюдение. При контрольном УЗИ выявлен рост образования, в 2021 г. проведена тонкоигольная биопсия, цитограмма может соответствовать папиллярному раку, Bethesda V. В январе 2021 г. – госпитализация в НМИЦ эндокринологии для

дообследования. Проведена симптоматическая терапия ЖДА, анализ кала на скрытую кровь – положительный. Был заподозрен САП, взят материал для молекулярно-генетического исследования. Пациентка госпитализирована в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для операции.

В качестве дообследования выполнена колоноскопия, выявлены множественные аденоматозные полипы толстого кишечника (более 100); выполнена эндоскопическая полипэктомия, гистологически – без признаков мальформации, аденоматозный полипоз толстой кишки.

Проведена левосторонняя гемитиреоидэктомия с истмусэктомией, гистологически опухоль представлена папиллярным раком ЩЖ, крибриформно-морулярный вариант.

В результате молекулярно-генетического исследования выявлен гетерозиготный вариант в гене *APC* в интроне 11: NM_000038.6_c.1408+1delG. Вариант не имеет популяционных частот и не описан в научной литературе. По совокупности данных выявленный вариант в гене *APC*: c.1408+1delG классифицирован как патогенный. Таким образом, диагноз САП подтвержден на молекулярно-генетическом уровне.

Выводы. Скрининг опухолей, связанных с САП, необходимо проводить всем пациентам, у которых подтверждена мутация в гене *APC*, их ближайшим родственникам, пациентам с более чем 10 аденоматозными полипами кишечника, а также при наличии внекишечных проявлений болезни.

СКС4. Сложный дифференциальный диагноз поражения плечевой кости у ребенка

К.Б. Абзалова, А.В. Решетова, К.А. Ковальков, А.М. Конев

ГАОУЗ «Кузбасская областная детская клиническая больница им. Ю.А. Атаманова», Кемерово

Цель. Описать клинический случай наблюдения пациента с поражением плечевой кости.

Материалы и методы. Пациент 3., 1 год 7 месяцев, поступил с жалобами на боль в правой верхней конечности, повышение температуры до 37,7°C, беспокойство ребенка в течение 2 дней. Объективно: состояние средней степени тяжести, ребенок щадит правую руку, ограничено отведение правого плеча; кожа не изменена. Пациенту проведено обследование: лабораторная диагностика, ультразвуковое исследование, рентгенография, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ).

Результаты. По лабораторным данным выявлен умеренный лейкоцитоз, скорость оседания эритроцитов – 15 мм/ч, С-реактивный белок не изменен. По результатам рентгенографии, МСКТ и МРТ выявлена деструкция верхней трети диафиза и проксимального эпифиза плечевой кости с выраженной периостальной реакцией, распространяющейся на всю длину кости, вплоть до дистального метафиза, с инфильтрацией мягких тканей плеча и регионарной лимфаденопатией. После обследования и консультации онколога был выставлен предварительный диагноз: объемное образование верхней трети плечевой кости справа неуточненной этиологии (остеосаркома?). Выполнена открытая биопсия плечевой кости и мягких тканей плеча, по результатам гистологического

исследования был выставлен диагноз: хронический остеомиелит правой плечевой кости. Через неделю по ходу рубца вновь появились боль и покраснение. При осмотре хирургом было отмечено отсутствие рубчика от БЦЖ, хотя вакцина введена была при рождении в срок. Ребенок был госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, по результатам повторной биопсии и гистологического исследования было выявлено продуктивное гранулематозное воспаление, микобактерии при окраске по Цилю–Нильсену, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) *Mycobacterium tuberculosis complex*. После консультации фтизиатра, иммунолога был выставлен заключительный диагноз: первичный иммунодефицит, БЦЖ-остит правой плечевой кости (осложнение).

Выводы. Осложнения после вакцинации БЦЖ возникают в 0,02–1,2% случаев. Низкая частота встречаемости, стертая клиническая картина и лабораторные данные, отсутствие патогномоничных гистологических признаков, в том числе при МСКТ и МРТ, затрудняют диагностику данной патологии. Основным методом выявления БЦЖ-остита является ПЦР-диагностика. Для успешного лечения пациентов, особенно раннего возраста, требуется ранняя диагностика, поэтому следует иметь в виду туберкулезную этиологию заболевания. Дифференциальная диагностика включает в себя гематогенный остеомиелит, опухолевое поражение, гистиоцитоз из клеток Лангерганса.

СКС5. Тактика ведения и особенности хирургического лечения пациента со вторым рецидивом нефробластомы

Н.Н. Гургенидзе, А.Н. Швецов, А.Н. Зайцева, А.А. Трушин, И.В. Казанцев, А.Г. Геворгян, А.А. Захаренко, Ю.А. Пунанов, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург

Актуальность. Нефробластома составляет 5% всех детских злокачественных опухолей. Частота рецидивов при нефробластоме составляет 15%, общая выживаемость с рецидивом заболевания – 50%.

Цель. Изучить тактику ведения пациента со вторым рецидивом нефробластомы.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ данных пациента 9 лет с нефробластомой правой почки, III стадия, рТ3NxMx.

Результаты. 02.2018 у пациента выявлено объемное образование забрюшинного пространства. Компьютерная томография (КТ): объемное образование правой почки 80 × 73 × 52 мм, расположенное под диафрагмой, опухолевый тромб в почечной вене, нижней полой вене (НПВ) до 2/3 ее длины. Предоперационная полихимиотерапия не проводилась. 03.2018 – лапаротомия, нефруретерэктомия справа с удалением опухоли и тромба НПВ. Морфологическая картина нефробластомы, смешанный тип, гистологически группа промежуточного риска. Лечение по протоколу SIOP 2001 (AVD). Первый рецидив 06.2019. КТ: образование 72 × 65 × 64 мм в воротах печени, образование 20 × 26 × 20 мм в ложе опухоли. Признаков поражения легких не выявлено. Пересмотр первичных препаратов: нефробластома с диффузной анаплазией, исходно группа высокого риска. Лечение по протоколу SIOP RTSG 2016, полный ответ после 2-го курса химиотерапии, лучевая терапия

не проводилась. 08.2020 второй локальный рецидив. КТ: в области удаленной правой почки образование 1,6 × 1,2 см, накапливающее контрастное вещество, плотно прилежащее к НПВ, деформируя ее. Оперативное лечение: удаление образования забрюшинного пространства с резекцией и пластикой НПВ с использованием ксеноперикарда, лимфодиссекция. Морфологическое заключение: признаков опухолевого роста в краях резекции не определяется; разрастание опухоли, образованной структурами исключительно бластемного типа (рецидив нефробластомы). Послеоперационный период без осложнений, кровоток в НПВ удовлетворительный, признаков тромбоза нет. Пациент в ранние сроки приступил к следующим этапам лечения: лучевая терапия, полихимиотерапия на основе иринотекана.

Выводы. В лечении рецидивов нефробластом процент бессобытийной выживаемости остается крайне невысок. Важным остается мультидисциплинарный подход в лечении. Необходимо выполнение локального контроля образования с максимальным его иссечением (R0 края резекции). При инвазии и плотном прилегании опухоли к магистральным сосудам – это технически сложная задача. В педиатрии неогатый клинический материал по сосудистой пластике. Представленный опыт демонстрирует возможность успешной пластики вен с использованием трансплантатов.

Гем1. Опыт использования и перспективы применения внутривенных препаратов железа в педиатрической практике

Н.В. Инякова, М.А. Лунякова, О.Н. Журина, Н.Н. Матвеева, В.Г. Демихов

Научно-клинический центр гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань

Внутривенная ферротерапия (ВФТ) – эффективный метод лечения железодефицитной анемии (ЖДА), рефрактерной к пероральным препаратам железа. Однако опыт применения ВФТ в педиатрии ограничен. Прежде всего, это связано с рисками тяжелых аллергических реакций, возникшими в эпоху использования первых препаратов для ВФТ. Появление весьма эффективного и более безопасного поколения препаратов для высокодозной ВФТ делает привлекательным данный вид терапии ЖДА у детей и подростков. Мы провели ретроспективный анализ результатов терапии ЖДА у детей, получавших ВФТ в НКЦ ГОИ РязГМУ в 2017–2020 гг.

Целью исследования было определить эффективность и безопасность терапии сахаром и карбоксимальтозатом железа ЖДА у детей и подростков. Всего ВФТ получили 75 детей с подтвержденной ЖДА в возрасте от 1 года до 17 лет 11 месяцев (медиана возраста 10,5 года). Сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), приводящие к нарушению всасывания железа и/или кровотечениям из различных отделов ЖКТ, отмечались у 48 детей. Хроническая кровопотеря в виде гиперполименореи, некупируемая пероральными препаратами железа, отмечалась у 12 девочек-подростков. Все пациенты ответили на ВФТ. У 58 детей контроль был проведен через 4–8 нед после лечения. Средняя концентрация

Нб до лечения составила $88,3 \pm 2,4$ г/л, после лечения – $122,4 \pm 1,8$ г/л, средний прирост Нб составил 34,1 г/л ($p < 0,001$). Средний уровень ферритина сыворотки до лечения составил $6,5 \pm 1,7$ мкг/л, после лечения – $77,7 \pm 7,9$ мкг/л ($p < 0,001$). У 9 пациентов был проведен контроль уровня Нб через 1–2 нед после начала лечения, средний прирост Нб составил 21,6 г/л, для последующего контроля эти пациенты были недоступны. Семь детей по разным причинам (присоединение острой респираторной вирусной инфекции, семейные и социальные обстоятельства) не закончили курс ВФТ. Побочных эффектов ВФТ не было отмечено. Терапию сахаром железа получали 59 детей. Карбоксимальтозат железа получили 16 детей и подростков с ЖДА, из них 3 (8, 10 и 13 лет) off label. Нежелательные реакции (НР) в виде крапивницы отмечались у 2 (2,7%) из 70 детей – мальчиков 8 и 14 лет. Других НР не было зарегистрировано. Курс ВФТ у этих пациентов был завершён сахаром железа без каких-либо НР. Таким образом, ВФТ – перспективный эффективный и безопасный метод лечения детей с ЖДА, рефрактерной к пероральной ферротерапии. Лечение ЖДА с применением ВФТ может быть организовано в дневном или круглосуточном стационаре в рамках программы обязательного медицинского страхования по соответствующей клинко-статистической группе – Анемии, 2-й уровень.

Гем4. Случай достижения полной ремиссии иммунной тромбоцитопении тяжелой формы, резистентной к препаратам первой и второй линии, при использовании в терапии стимулятора рецептора тромбопоэтина у пациента 13 лет

Е.М. Головина, К.С. Асланян, И.В. Яценко, А.Х. Хаспекян, Е.В. Васильева, А.М. Шайхутдинова, Т.Н. Калинина, З.С. Лазарева, М.А. Кононенко, Д.А. Джавадов

ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», Ростов-на-Дону

Иммунная тромбоцитопения – самое частое аутоиммунное заболевание крови у детей, сопровождающееся снижением показателей тромбоцитов в гемограмме и развитием жизнеугрожающих кровотечений. Ниже мы приведем историю заболевания пациента С., 13 лет, впервые госпитализированного в стационар детской онкологии и гематологии в августе 2019 г. с жалобами на изолированное снижение показателей тромбоцитов в гемограмме и обильное носовое кровотечение, осложнившееся постгеморрагической анемией тяжелой степени. Стартовая терапия первой линии проводилась комбинацией внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) в сочетании с высокодозным режимом глюкокортикостероидов (ГКС). Учитывая отсутствие эффекта, была начата терапия преднизолоном в стандартном режиме в суточной дозе 2 мг/кг с последующим снижением. Показатели тромбоцитов повысились до 100 тыс/мкл. В феврале 2020 г. вновь развилось носовое кровотечение при отсутствии других геморрагических проявлений. При обследовании в гемограмме тромбоцитопения, анемия тяжелой степени тяжести. Повторный курс ВВИГ в сочетании с ГКС окончился клиническим улучшением, но тромбоцитопения в гемограмме сохранялась. В марте носовые кровотечения рецидивировали, усилилась геморрагическая сыпь, было принято решение о начале терапии ромиплостимом. В

течение 3 мес пациент еженедельно получал инъекции препарата, но показатели тромбоцитов не превышали 20 тыс/мкл. В июне 2020 г. был госпитализирован в инфекционное отделение по контакту с COVID-19, где развилось обильное носовое кровотечение. По жизненным показаниям ребенок получал ежедневные трансфузии тромбоцитарного концентрата, оказывающего кратковременный эффект. После получения отрицательных результатов полимеразной цепной реакции на РНК SARS-CoV 2019 пациент переведен в ГБУ РО ОДКБ, где находился с середины июня по середину августа. За период госпитализации неоднократно проводилась тампонада носа, повторялись курсы ГКС и ВВИГ, вводились компоненты донорской крови. В июле было принято решение по жизненным показаниям провести терапию препаратом ритуксимаб, достигнуто клиническое улучшение. Дальнейшее лечение с сентября 2020 г. проводится препаратом элтромбопаг. Спустя месяц от начала терапии тромбоциты достигли нормальных значений. В настоящее время пациент продолжает получать элтромбопаг, уровень содержания тромбоцитов в периферической крови превышает 150 тыс/мкл. Данный клинический случай демонстрирует трудности в ведении пациентов, страдающих тяжелыми формами иммунной тромбоцитопении, резистентной к традиционным терапевтическим решениям.

Гем5. Первый опыт проведения ITI-терапии у пациента с тяжелой ингибиторной формой гемофилии А в Ростовской области

Е.М. Головина, К.С. Асланян, М.А. Харитонов, Т.А. Машурова

ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», Ростов-на-Дону

Всю свою жизнь больной гемофилией проводит в непрерывной борьбе с осложнениями как самого заболевания, так и его лечения. Одним из них является появление антител-ингибиторов экзогенного VIII фактора. Существуют терапевтические протоколы, которые нацелены на подавление синтеза данных антител и их полную элиминацию. Ниже мы приведем клинический случай успешного проведения ITI-терапии у пациента Г., 3 лет, с рождения страдающего гемофилией А тяжелой формы. Мальчик получал заместительную терапию препаратом рекомбинантного фактора VIII по месту жительства. Впервые стационарная помощь потребовалась в возрасте 1 года, когда у мальчика развилось кровотечение из травмированной уздечки верхней губы. В дальнейшем госпитализации по поводу кровотечений, сопряженные с введением высоких доз рекомбинантного фактора VIII, требовались практически ежемесячно. В феврале 2019 г. при плановом обследовании у пациента выявлен ингибитор фактора VIII в количестве 3,88 BE. Мальчик переведен на терапию препаратом шунтиру-

ющего эффекта – антиингибиторным коагулянтным комплексом (АИКК), длительное время кровотечений не отмечалось. В августе 2019 г. в связи с трудностью сосудистого доступа установлен порт-катетер. В марте 2020 г. участвовавшие эпизоды кровотечений, нарастание титра ингибитора фактора VIII до 5 BE определили необходимость увеличения дозы АИКК. После получения письменного согласия родителей в феврале 2021 г. было принято решение о начале ITI-терапии в соответствии с рекомендациями Боннского протокола. В настоящее время получены отрицательные результаты исследования на наличие ингибитора VIII фактора. Пациент продолжает наблюдаться в Центре детской онкологии и гематологии, решается вопрос о переводе его на профилактическое введение рекомбинантного препарата VIII фактора. Данный клинический случай демонстрирует благоприятный прогноз в отношении элиминации ингибитора фактора VIII у пациентов дошкольного возраста при раннем начале ITI-терапии и наличии комплаенса со стороны родителей.

Гемб. Проведение комбинированной терапии, направленной на стимуляцию синтеза фетального гемоглобина, пациентам с манифестными формами β -талассемии

Н.С. Сметанина, М.Е. Лохматова, Е.А. Литвинов, М.В. Красильникова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. Основным патофизиологическим механизмом развития неэффективного эритропоэза и гемолиза при манифестных формах β -талассемии является дисбаланс синтеза α - и не- α -глобиновых цепей.

Цель. Оценить эффективность и безопасность комбинированной терапии, направленной на снижение дисбаланса глобиновых цепей за счет увеличения синтеза HbF у пациентов с манифестными формами β -талассемии.

Материалы и методы. Наблюдались 22 ребенка в возрасте от 2 до 16 лет (медиана 6 лет) с клинически значимыми формами β -талассемии. Критерии включения: неадекватно трансфузируемые пациенты с манифестными формами β -талассемии; отказ родителей от переливания крови и/или спленэктомии; подписанное родителями информированное согласие. Терапия (рекомбинантный эритропоэтин по 1000 МЕ/кг/нед, гидроксикарбамид по 20–30 мг/кг/сут, L-карнитин по 30–50 мг/кг/сут) продолжалась в течение 6 мес, при ее эффективности – дольше. Изучаемые параметры: Hb,

Ht, MCV, MCH, Ret (Sysmex XT-4000i, Япония); sTfR (ARCHITECT C 400, США); соотношение γ G-глобина/ γ A-глобина (ACQUITY UPLC H-Class system, США). Показатели эффективности терапии: полный ответ – повышение Hb ≥ 100 г/л; частичный – повышение Hb ≥ 90 г/л.

Результаты и обсуждение. Полный ответ был достигнут у 8 детей, что составило 36,4% от общего количества наблюдаемых пациентов, частичный ответ – у 3 (13,6%) детей. Через 3 мес от начала терапии гемоглобин в среднем повысился на 23,5 г/л, через 6 мес – на 23,7 г/л. У всех пациентов наблюдалось увеличение MCV в среднем на 7,3% и γ G-/ γ A-глобина в среднем на 0,18, уровень sTfR снизился в среднем на 5,89 мг/л. Нежелательных явлений за весь период наблюдений не отмечалось.

Выводы. Таким образом, комбинированная терапия оказалась эффективной у 50% пациентов с манифестными формами β -талассемии. У всех больных, не ответивших на лечение, отмечалось повышение MCV и снижение уровня sTfR без дальнейшего повышения уровня Hb.

Гем7. Тактика ведения кровоизлияний заднего отрезка глаза у детей с нарушениями гемостаза

Б.С. Першин, А.А. Масчан, А.Б. Смирнова, Н.А. Ступакова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Витреальные и преретинальные кровоизлияния, локализующиеся на зрительной оси, служат причиной снижения зрения. Те геморрагии, которые приводят к уплотнению стекловидного тела, являются субстратом для формирования витреоретинальных тракций, что может привести к развитию тракционно-регатогенной отслойки сетчатки. В исследование вошли 8 детей в возрасте от 2 до 15 лет с очаговыми кровоизлияниями в макулярной области и 6 детей в возрасте от 3 до 12 лет с тотальным гемофтальмом. Нарушения гемостаза у изуча-

емых пациентов связаны с циторедуктивной химиотерапией для лечения злокачественных заболеваний системы крови или с клинической картиной тяжелых форм анемий. Детям с очаговыми кровоизлияниями в макулярной области проводили серийные введения препарата Актилизе в дозе 0,75 мг/0,1 мл. Всем пациентам с гемофтальмами были проведены витреоретинальные хирургические вмешательства на различных сроках после кровотечения. Проведено сравнение эффективности лечения пациентов, начатого в ранний и поздний периоды.

Гем8. Роль прокоагулянтных микровезикул в изменении гемостаза у детей с гемолитической анемией

Е.А. Серёгина^{1,2}, Е.Н. Липец¹, А.А. Игнатова¹, А.В. Полетаев¹, Т.А. Вуймо^{1,2},
Ф.И. Атауллаханов¹⁻⁴, Н.С. Сметанина^{1,5}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

⁴ФГАУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», Москва

⁵ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Пациенты с гемолитической анемией (ГА) характеризуются повышенным риском тромбоза. Однако механизмы возникновения гиперкоагуляции не изучены полностью.

Целью этого исследования было изучение роли микровезикул в развитии нарушений гемостаза у детей с ГА. В исследование включены 4 мальчика в возрасте от 4 до 12 лет с наследственным сфероцитозом (НС) и 6 детей с большой формой β -талассемии (β -ТМ): 1 девочка и 5 мальчиков в возрасте от 2 до 15 лет, а также 5 здоровых добровольцев старше 18 лет в качестве контроля (2 мужчины и 3 женщины). Состояние системы гемостаза оценивали с помощью стандартной коагулограммы, показателей D-димера, тромбодинамики (ТД). Полученные из плазмы микровезикулы титровались в пуле плазмы здоровых добровольцев для оценки их прокоагулянтной активности. Концентрацию микровезикул оценивали методом проточной цитометрии с использованием антител. Параметры ТД были повышены у 6 детей (2 с НС и 4 с β -ТМ) по сравнению с нормальным диапазоном ($59,2 \pm 1,9$ мкм/мин для скорости роста сгустка при нормальном диапазоне 38–56 мкм/мин): у этих детей наблюдалась трансфузионная зависимость и более тяжелое течение заболевания. Остальные 4 пациента имеют трансфузионно-независимую гемолитическую анемию и находились в нормальном диапазоне по ТД. Показатели активированного частичного

тромбопластинового времени и протромбинового времени были нормальными у всех пациентов, у 2 больных был снижен фибриноген, что объясняется потреблением этого белка в процессе активного гемолиза. Пациенты с гиперкоагуляцией по ТД имели наибольшую концентрацию прокоагулянтных микровезикул, экспонирующих фосфатидилсерин (PS + MP), а также эритроцитарных микровезикул, экспонирующих гликофорин А (CD235a + MP) по сравнению с пациентами в нормальном диапазоне по ТД (1617 ± 579 PS + MP/мкл против 557 ± 199 PS + MP соответственно). Интересно, что пациент с наиболее высоким уровнем D-димера (506 нг/мл, диапазон 0–243 нг/мл) имел наибольшую концентрацию микровезикул (1939 PS + MP/мкл; 205 CD235a + MP/мкл). Для сравнения прокоагулянтной активности микровезикул из плазмы пациентов и здоровых добровольцев мы измерили зависимость параметров ТД от концентрации микровезикул в пуле свободной от микровезикул плазмы здоровых добровольцев. При аналогичных концентрациях влияние микровезикул из плазмы пациентов и здоровых добровольцев на рост сгустка существенно не различалось. ТД выявил гиперкоагуляцию у пациентов с тяжелым течением гемолитической анемии. Более резкие изменения наблюдались у пациентов с самыми высокими концентрациями прокоагулянтных микровезикул.

Гем9. Распространение активности системы комплемента

А.Е. Филиппова, С.С. Шахиджанов, Ф.И. Атауллаханов

ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Система комплемента (СК) человека представляет собой группу белков, которые способны активироваться при попадании в организм патогена, опсонизируя его и собирая мембраноатакующие комплексы на его поверхности, что приводит к его лизису (Murphy K., et al. Janeway's immunobiology. – Garland Science, 2016). Важным аспектом этой системы является то, что работа ее белков связана с каскадной активацией друг друга именно на мембранах клеток. При генетических отклонениях возникают мутации в белках-ингибиторах СК, что приводит к ряду патологий (Wong E.K.S., et al. Diseases of complement dysregulation – an overview. Semin Immunopathol 2018; 40 (1): 49–64), которые, однако, почти никогда не проявляются сразу после рождения. В настоящее время известно, что эти заболевания часто проявляются при попадании в организм

инфекций, которые вызывают активацию СК. Мы предполагаем, что все происходит из-за переноса белков на мембраны собственных клеток и что такой перенос имеет сложный характер из-за нелинейности системы (Gelens L., et al. Spatial trigger waves: positive feedback gets you a long way. Mol Biol Cell 2014; 25 (22): 3486–93). В нашей работе мы хотели убедиться, что такой перенос действительно есть. Мы сравнивали лизис эритроцитов в камере и в программе, где нет влияния лизиса соседних клеток. Наши эксперименты показывают, что наличие лизирующих соседей увеличивает вероятность лизиса данной клетки. При этом важно отметить, что эти данные получены на здоровых клетках донора. Полученные результаты могут помочь в дальнейших исследованиях, связанных с развитием течения и лечением заболеваний СК.

Гем10. Хронические миелопролиферативные заболевания у детей и подростков

Н.М. Ершов, М.В. Гаськова, А.А. Масчан, Н.С. Сметанина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. В основе развития хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ) лежит клональная пролиферация одной или более клеточных линий миелопоэза на уровне стволовой кроветворной клетки. В последние годы открытие ключевых драйверных мутаций в генах *JAK2*, *MPL* и *CALR*, приводящих к независимой от внешних факторов активации JAK-STAT-сигнального пути, привело к совершенствованию диагностики и лечения данных заболеваний. Однако эпидемиология ХМПЗ, а также патогенетическая значимость драйверных мутаций у пациентов детского и подросткового возраста на сегодняшний день являются малоизученными. Уточнение эпидемиологии, молекулярно-генетических аспектов, особенностей клинического течения и прогноза ХМПЗ у детей и подростков может иметь большое значение для совершенствования диагностики и лечения этой категории пациентов.

Цель. Оптимизировать алгоритм диагностики и выбора тактики ведения педиатрических пациентов с классическими ХМПЗ.

Материалы и методы. Протокол исследования одобрен ученым советом и этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Все участники исследования подписали информированное согласие. В исследование включены 48 пациентов, обратившихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в 2012–2020 гг. Пациентам проводилось комплексное обследование для установления диагноза ХМПЗ в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения 2016 г., включающее в себя оценку клинических данных, лабораторные (общеклинические исследования; морфологические, генетические, иммунофенотипические, гистологические исследования костного мозга) и инструментальные (ультразвуковое исследование, ультразвуковая доплерография, мультиспиральная компьютерная томография, эзофагогастродуоденоскопия) исследования и оценку ответа на терапию.

Результаты. Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) диагностирована у 31 пациента (14 девочек, 17 мальчиков), истинная полицитемия (ИП) – у 17 больных (7 девочек и 10 мальчиков). Средний возраст манифестации при ИП составил 8 лет 9 месяцев (медиана – 7 лет); при ЭТ – 9 лет 9 месяцев (медиана – 9 лет

6 месяцев). От микроциркуляторных нарушений страдали 17 (56%) пациентов с ЭТ и 5 (29,4%) больных с ИП. Тромбоз неизвестной давности зарегистрирован у 1 (0,06%) пациента с ИП и ни у одного с ЭТ. Кровоточивость отмечалась у 3 (17,6%) больных с ИП и 5 (16,1%) человек с ЭТ. Отмечена обратная зависимость активности фактора Виллебранда (vWF:RCo) от количества тромбоцитов с корреляцией данных ~ 0,7 (0,65 и 0,78) в зависимости от группы крови. Оценка драйверных мутаций выявила: 100% пациентов с ИП имели мутированный ген *JAK2* (в 14 (82,7%) случаях в экзоне 14 и в 3 (17,6%) случаях в экзоне 12). В группе с ЭТ 3 (9,7%) пациентов имели мутацию *JAK2V617F*, 9 (29,0%) человек – мутации гена *CALR*, 1 (3,2%) ребенок – мутацию *MPL* и 18 (58,1%) больных не имели типичных драйверных мутаций. Ответ на терапию: пациенты с ИП в первой линии получали терапию пегелированным интерфероном (PEG-INF) или гидроксимочевинной (HU). Полный гематологический ответ (CR) достигнут на терапии PEG-INF у 3 (33%) человек, частичный ответ (PR) – у 5 (55%) и отсутствие ответа (NR) – у 1 (11%) пациента. На терапии HU у 3 (100%) пациентов отмечен PR, 5 (29%) детей не получали терапию. Во второй линии терапии пациенты получали руксолитиниб, PR отмечен у 3 (100%) больных. Токсичность была отмечена только на терапии PEG-INF в 5 (55%) случаях. Пациенты с ЭТ в первой линии терапии получили PEG-INF или анагредид (ANA). На терапии PEG-INF у 7 (39%) пациентов достигнут CR, у 7 (39%) – PR и у 4 (22%) – NR. На терапии ANA 3 (43%) человека имели CR, 2 (29%) – PR, которые впоследствии утратили его. Под динамическим наблюдением без лечения остались 9 (29%) больных. Во второй линии терапии пациентам назначался HU. CR зафиксирован у 1 (20%) пациента и остальные 80% достигли PR. Токсичность терапии была отмечена на терапии PEG-INF в 9 (50%) случаях. Нежелательные эффекты на терапии имели дозозависимый характер и полностью исчезали при отмене специфического лечения.

Выводы. Клинико-лабораторная картина течения ХМПЗ и ответ на терапию у педиатрических пациентов отличается от взрослых, что требует пересмотра подхода к диагностике и лечению у данной группы пациентов.

Имм1. Ранние лимфопролиферативные осложнения общей вариабельной иммунной недостаточности

Н.В. Федотова, Ж.Л. Романова, Е.В. Фиц, Л.Ю. Осмоловская, И.В. Шутова

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар

У пациента 29 лет в дошкольном возрасте при обследовании по поводу витилиго впервые выявлена спленомегалия, которая прогрессировала в динамике. Обследование началось в возрасте 24 лет. В ФГБУ ГНЦ Минздрава России проведена трепанобиопсия, выявлена дисплазия по трем росткам кроветворения. Обследован в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России: данных за наличие заболеваний системы кроветворения, гемолитического процесса, патологии печени и тромбоза как причины портальной гипертензии, болезни Гоше получено не было. Диагноз: спленомегалия неясного генеза, портальная гипертензия неясного генеза. Вероятная врожденная мальформация сосудов портальной системы, вторичная спленомегалия. В 2018 г. в одной из клиник Германии выявлен дефицит IgG и IgA. Диагноз: первичный иммунодефицит: вариабельный иммунодефицит с нарушением синтеза иммуноглобулинов. Рекомендована заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ). В 2019 г. обследован в ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Иммунограмма: B-cells 6% (5–19%); 82 кл/мкл (80–500 кл/мкл), IgG 0,13 г/л (6,5–16 г/л), IgM 0,52 г/л (0,30–2,90 г/л), IgA 0,03 г/л

(0,65–4,84 г/л). Диагноз: общая вариабельная иммунная недостаточность. Гепатоспленомегалия. Лимфоаденопатия подчелюстных, шейных, надключичных, внутригрудных, подвздошных, паховых лимфоузлов. Лимфопролиферативное заболевание? Бронхоэктазы и бронхиолэктазы обоих легких. Острый катаральный отит справа. Острый гнойный риносинусит. Аутоиммунный тиреоидит. Первичный гипотиреоз. Гиперпластические полипы желудка. Витилиго. Пациент направлен в ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России. Консультирован гематологом в ГКБ им. С.П. Боткина: данных за системное заболевание крови не получено, показаний для диагностической биопсии нет. Назначена заместительная терапия ВВИГ, антибактериальная, бронхолитическая, муколитическая ингаляционная терапия. В 2020 г. выявлены мутация в гене *LRBA* с.2738T>A в гетерозиготном состоянии с неопределенной клинической значимостью, патогенная мутация в гене *MEFV* с.2177T>C в гетерозиготном состоянии. Учитывая клиническую картину, наличие прогрессирующих осложнений (спленомегалия, генерализованная лимфаденопатия) по жизненным показаниям планируется инициировать таргетную терапию ритуксимабом.

Имм2. Диагностическая значимость TREC и KREC для диагностики иммунных нарушений у новорожденных

Л.Ю. Барычева, Л.С. Хачирова

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Проведен анализ ретроспективного определения маркеров Т-клеточных (TREC) и В-клеточных (KREC) иммунодефицитов у 43 детей, умерших на первом году жизни от тяжелых инфекций. В 20,9% случаев при жизни и на секции верифицированы тяжелые пневмонии, в 39,5% – сепсис, в 4,7% – гнойный менингоэнцефалит, в 30,2% – генерализованная форма вирусной инфекции, в 4,7% – язвенно-некротический энтероколит. Недоношенные дети составили 65,1%, в том числе 21,4% с крайней степенью недоношенности, 32,1% родились от ранних преждевременных родов, 17,9% – от преждевременных родов, 28,6% – от поздних преждевременных родов. Врожденные пороки развития диагностированы у 44,2% детей, в том числе пороки сердца и магистральных сосудов (23,3%), желудочно-кишечного тракта – атрезии пищевода и кишечника (7,0%), аномалии моче-выделительной и половой систем (2,3%), бронхов и легких (7%), центральной нервной системы – 3 (7%), а также синдромы ДиДжорджи (2,3%), Эдвардса (2,3%), Грисцелли 2 (2,3%), болезнь Дауна (2,3%). Низкие показатели TREC отмечались в 37,2% случаев, KREC – в 4,6%, TREC и KREC – в 16,6%. Среднее число копий TREC для всех образцов составило 147/105 L (59,1; 345), KREC – 264/105 L (85,1; 624). У 11,6% умерших детей с патоморфологиче-

скими признаками первичного иммунодефицита выявлено снижение уровней TREC и KREC до неопределяемых значений при вероятном тяжелом комбинированном иммунодефиците, KREC – при несвоевременном жировом метаморфозе вилочковой железы. Резкое снижение TREC отмечено у детей с врожденной гипоплазией тимуса в структуре синдромов ДиДжорджи и Эдвардса. Установлено снижение уровня TREC у недоношенных детей – 127,5 (58,4; 372,5) по сравнению с доношенными – 408,5 (185; 869), $p < 0,01$. При этом статистически значимое снижение определялось только в группе глубоко-кондоношенных детей – 59,7 (46,8; 61,1), $p < 0,01$. Показано снижение показателей TREC у умерших детей, имеющих врожденные пороки развития, – 179 (60,8; 248) по сравнению с детьми без пороков развития – 542 (114,5; 248). Таким образом, у 11,6% умерших детей определяется значительное снижение TREC и/или KREC до недетектируемых значений, что подтверждается клиническими и патоморфологическими признаками врожденных иммунодефицитных состояний. Снижение уровня TREC наблюдается у недоношенных детей со сроками гестации менее 28 нед, а также в группе пациентов с врожденными пороками сердца и магистральных сосудов, желудочно-кишечного тракта, почек и мочевыделительных путей.

Имм3. Региональные особенности синдрома Ниймеген в Рязанской области

Е.В. Демихова, И.О. Фролова, В.В. Лебедев, В.Г. Демихов

Научно-клинический центр гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань

Синдром Ниймеген – комбинированный первичный иммунодефицит (ПИД) с дефектом репарации ДНК, мутацией в гене нибрина (*NBN*), распространенный у славян. Пациенты имеют характерный фенотип: микроцефалия, «птичье лицо», низкий рост и высокую предрасположенность к злокачественным новообразованиям. В Рязанской области выявлено 5 пациентов, у 3 диагноз был установлен только после развития опухоли, у 2 – на основании характерного фенотипа и иммунодефицита. Четверо из 5 пациентов умерли от повторных злокачественных новообразований в возрасте 6, 14, 16 лет и 21 года.

Клинические случаи. Пациент М., 2000 г.р. С 3-месячного возраста частые бактериальные инфекции. С 2004 г. наблюдался у невролога по поводу микроцефалии. В 6-летнем возрасте направлен к врачу иммунологу, установившему предварительный диагноз: синдром Ниймеген. Генетическое обследование в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева подтвердило мутацию с.657del5 в гене *NBN* (*NBS1*). Пациент регулярно получал заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ), антибактериальные и противогрибковые препараты. В 2009 г. диагностирована диффузная крупноклеточная В-лимфома забрюшинного пространства. Проведена химиотерапия, достигнута ремиссия. В январе 2021 г. появились увеличение и болезненность шейных, паховых и подмышечных

лимфоузлов. При обследовании диагностирован Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, проведен 1 цикл химиотерапии бендамустином. Во время стационарного лечения в гематологическом отделении ОКБ заболел коронавирусной инфекцией, был выписан и через неделю умер на фоне полиорганной недостаточности, развившейся на фоне декомпенсации основного заболевания. Пациентка М., 2010 г.р., цыганка, родившаяся от близкородственного брака. В 2016 г. консультирована гематологом НКЦ ГОИ РязГМУ по поводу анемии и лейкопении, развившихся на фоне острого бронхита. На основании характерного фенотипа и изменений в иммунограмме установлен предварительный диагноз: ПИД: синдром Ниймеген. В 2017 г. выявлена мутация с.657del5 в гене *NBN*. Получала регулярную заместительную терапию ВВИГ, антибактериальную и противогрибковую терапию. Через 1 год после постановки диагноза обнаружена крупноклеточная В-лимфома средостения, проведена полихимиотерапия, достигнута ремиссия. От трансплантации гемопоэтических стволовых клеток родители пациентки отказались. Собственный опыт и литературные данные свидетельствуют о положительном влиянии регулярной заместительной терапии ВВИГ на продолжительность жизни пациентов с синдромом Ниймеген, которая тем не менее не предотвращает у них развитие злокачественных новообразований.

ТГСК1. Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. Итоги работы отделения ТКМ Центра детской онкологии и гематологии Областной детской клинической больницы г. Екатеринбурга

Л.В. Вахонина^{1,2}, А.А. Власова^{1,2}, Н.Г. Майшева^{1,2}, А.А. Игуменцев^{1,2},
Л.И. Савельев¹⁻³, Г.А. Цаур^{1,2}, Т.Ю. Вержбицкая^{1,2}, А.С. Демина^{1,2}, Л.Г. Фечина^{1,2}

¹ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

²ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

³ФГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

Цель. Оценка эффективности использования метода трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у пациентов детского возраста с различными онкологическими и гематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. Отделение трансплантации костного мозга Центра детской онкологии и гематологии ОДКБ г. Екатеринбурга было открыто в 2006 г. К декабрю 2020 г. выполнено 270 ТГСК 230 пациентам с различными онкологическими и гематологическими заболеваниями.

Результаты. Всего было выполнено 163 аллогенных и 107 аутологичных ТГСК. В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток преимущественно использовались мобилизованные стволовые клетки периферической крови ($n = 236$), реже костный мозг ($n = 32$), в 2 случаях – пуповинная кровь. При гаплоидентичных ТГСК проводились манипуляции с трансплантатом (CD34⁺-селекция и CD3/CD19, позднее TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеция). Тринадцати пациентам проведена трансплантация неманипулированного костного мозга от гаплоидентичных доноров. Девяноста семи пациентам проведено 107 аутологичных ТГСК. Преимущественную группу составляют пациенты с солидными новообразованиями ($n = 74$), лимфомой Ходжкина ($n = 15$), опухолями центральной нервной системы ($n = 8$). Живы в ремиссии 65 (67%) больных. Основной причиной смерти у пациентов с солидными новообразованиями после

аутологичной ТГСК является рецидив основного заболевания. Проведено 160 аллогенных ТГСК: 30 от родственного HLA-совместимого донора, 50 от неродственного HLA-совместимого донора, 80 гаплоидентичных ТГСК. Среди пациентов с острыми лейкозами преимущественное число пациентов трансплантированы в 1-й и 2-й ремиссиях и лишь 4 пациента вне ремиссии. Живы в ремиссии 105 (64%) пациентов при максимальном сроке наблюдения 11 лет. Острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) развилась у 25 пациентов степени I–III: поражение кожи, кишечника, печеночная форма. В 3 случаях тяжелое течение острой РТПХ явилось причиной смерти пациентов. Проблемой остается развитие рецидивов после аллогенной ТГСК у пациентов с острыми лейкозами ($n = 35$). Развитие рецидива основного заболевания фиксировалось в сроки от 3 мес до 2 лет после проведения ТГСК. Это пациенты из группы высокого риска, имеющие неблагоприятные биологические маркеры заболевания, и с рефрактерным течением. Отсутствие ремиссии и наличие минимальной остаточной болезни на момент трансплантации явились основными факторами риска развития рецидива.

Выводы. Благодаря проведению ТГСК в нашей клинике стало возможно улучшение результатов выживаемости у пациентов групп высокого риска.

ТГСК2. Опыт лечения тяжелых вирусных осложнений у пациента после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

А.А. Власова^{1,2}, Л.В. Вахонина^{1,2}, Н.Г. Майшева^{1,2}, А.А. Игуменцев^{1,2}, Л.И. Савельев¹⁻³, Г.А. Цаур^{1,2}, Т.Ю. Вержбицкая^{1,2}, О.Ю. Медведев^{1,2}, Л.Г. Фечина^{1,2}

¹ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

²ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

³ФГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

Цель. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – единственный вариант лечения большинства онкологических, гематологических заболеваний и первичных иммунодефицитов. Несмотря на значительный прогресс в этой области, вирусные инфекции остаются опасными для жизни осложнениями.

Материалы и методы. Пациент – 13-летний мальчик с установленным в октябре 2017 г. рецидивом ВСР-ALL. В августе 2018 г. выполнена аллогенная ТГСК от полностью совместимого неродственного донора с TCR $\alpha\beta$ - и CD19-деплецией после проведенного миелоаблативного кондиционирования. Лейкоцитарное приживление констатировано на день +12. ЦМВ-виремия была диагностирована на день +19 и начат курс ганцикловира. На день +29 развилась гематурия I степени. ДНК BKV была обнаружена в моче. На фоне введения внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) и ганцикловира симптомы геморрагического цистита сохранялись. Постепенно углублялась панцитопения и трансфузионная зависимость. Из-за недостаточности трансплантата на +50-е сутки был введен BOOST CD34⁺ 11 × 10⁶/кг от прежнего донора. При этом развилась церебральная недостаточность, которая на +49-е сутки перешла в кому. Были диагностированы HHV-6- и ЦМВ-виремия. Выполнена

диагностическая люмбальная пункция, однако вирусы в спинномозговой жидкости обнаружены не были. Курс цидофовира начат на день +49. Симптомы геморрагического цистита и кома I–II степени сохранялись. На +69-е сутки ДНК BKV была обнаружена в крови на фоне лечения цидофовиром. Во время этого лечения ДНК HHV-6 и CMV-нагрузка в крови снизилась, но уровни ДНК BKV в моче и крови оставались стабильными.

Результаты. В дальнейшем течение BKV-инфекции стабилизировалось, наблюдалась положительная динамика неврологических симптомов. На +130-й день – прогрессирование септического шока с клиникой почечной недостаточности. Одновременно уровень сознания снизился до комы III степени. Несмотря на все попытки, пациент скончался на +162-й день после трансплантации. При аутопсии мозга, мочевого пузыря и почки обнаружена ДНК BKV.

Выводы. Важным прогностическим фактором являются возраст пациента и удовлетворительная функция трансплантата с последующей иммунной реконституцией. Таким образом, смешанная вирусная инфекция с выраженным BKV в сочетании с недостаточностью трансплантата привела к тяжелым неврологическим осложнениям у пациента подросткового возраста после трансплантации.

ТГСКЗ. График вакцинации ребенка с врожденным грануломатозом после трансплантации костного мозга

О.В. Попова¹, А.М. Кочергина²

¹ЧУЗ «Поликлиника ОВУМ», Кемерово

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», Кемерово

Для иммунолога амбулаторной сети ведение пациентов с первичным иммунодефицитом (ПИД) является ценным для практической деятельности. Ведь распространенность ПИД в настоящее время составляет 1:10000.

Клинический случай. Пациент, 5 лет, обратился для проведения иммунопрофилактики. Особенностью данного случая является ранний клинический дебют ПИД у ребенка. В 2018 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева ребенку провели аллогенную трансплантацию костного мозга от неродственного донора, протокол FLU/Nreo/Mel с пост-трансплант Cyclophosphamide. В течение года фиксировалось постепенное снижение донорского химеризма до полного отторжения. В 2019 г. проведена трансплантация костного мозга от чужеродного донора, подходящего 10/10 из костного мозга, посттрансплантационный период прошел без осложнений. В мае 2020 г. прекращена иммуносупрессия.

Донорский химеризм – 100% с момента приживления клеток. Вакцинация была начата по индивидуальному графику, получает полный комплекс профилактических прививок против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита, гепатита В, гепатита А, конъюгированной пневмококковой инфекции, гриппа, гемофильной инфекции. Были проведены сравнительные исследования по оценке выработки иммунного ответа IgG к коклюшу, гепатиту В на вакцинацию с условно здоровыми детьми этого возраста, территориальной принадлежности, значения показали полностью соответствие иммунного ответа к условно здоровым детям. Представленный клинический случай показывает безопасность проведения вакцинопрофилактики для пациента с ПИД, обеспечивая возможность иммунного ответа, снижение рисков инфекционных заболеваний. Опыт вакцинопрофилактики детей с ПИД актуален для клинической практики.

ТГСК4. Диагностика цитомегаловирусного ретинита у детей-реципиентов гемопоэтических стволовых клеток

Б.С. Першин, А.А. Масчан, М.А. Илюшина, Р.Д. Хисматуллина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Цитомегаловирусный ретинит – это некроз сетчатой оболочки, влекущий за собой развитие необратимой слепоты. Это заболевание развивается вследствие иммуносупрессии. Залогом его благоприятного исхода являются ранняя диагностика и своевременное начало лечения. В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева был разработан и внедрен в клиническую практику протокол диагностики и лечения

цитомегаловирусного ретинита. С 2014 по 2021 г. в нашем Центре выявлен 81 клинический случай цитомегаловирусного ретинита у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Наблюдение за динамикой значений полимеразной цепной реакции крови, анализ типов трансплантации и статуса пары донор–реципиент позволили выявить критериальные значения риска развития ретининекроза.

ТГСК5. Лечение цитомегаловирусного ретинита у детей-реципиентов гемопоэтических стволовых клеток

Б.С. Першин, А.А. Масчан, М.А. Илюшина, Р.Д. Хисматуллина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Цитомегаловирусный ретинит – это ретинонекротическое воспалительное заболевание, способное привести к необратимой слепоте. Наиболее подверженными данной патологии являются лица со снижением функций иммунной системы. Слепота при цитомегаловирусном ретините развивается как вследствие непосредственного повреждения ретинальной ткани, так и в результате отслойки сетчатки, развивающейся после завершения воспаления. В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева был разработан и внедрен

в клиническую практику протокол диагностики и лечения цитомегаловирусного ретинита. Авторами разработан метод контролируемого лечения данного заболевания, который заключается в настройке дозы противовирусного препарата, вводимого в витреальную полость по данным полимеразной цепной реакции водянистой влаги. Сравнение эффективности этого метода с общепринятым проведено по количеству рецидивов заболевания и по количеству отслоек сетчатки, развившихся в отсроченном периоде.

Орг1. Опыт выездной работы Областного онкогематологического центра для детей и подростков ГБУЗ ЧОДКБ с контактными в условиях подъема заболеваемости новой коронавирусной инфекцией COVID-19

И.И. Спичак^{1,2}, М.В. Бондаренко², С.В. Глубоковских¹, С.Г. Коваленко^{1,2},
Н.В. Тарасова¹, Г.Н. Киреева¹

¹ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», Челябинск

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Пандемия, связанная с распространением новой коронавирусной инфекции на территории России, внесла свои сложности в работу медицинских организаций. Занос инфекции в стационары для детей с онкозаболеваниями приводил к прерыванию лечения основного заболевания, угрожал тяжелым течением инфекции у ослабленных пациентов, лечебные подразделения закрывались на карантин. В период повышенной заболеваемости новой коронавирусной инфекцией в Челябинской области увеличилось число онкологических пациентов детского возраста, ставших контактными по COVID-19, возникла угроза внутрибольничного заноса и распространения. В целях профилактики заноса COVID-19 в стационар детского онкологического отделения была разработана система противоэпидемических мер. Маршрутизация пациентов дневного стационара была выведена в амбулаторную службу. Пациенты обслуживались только при чистом эпидокружении и отсутствии лихорадки. Для них были выделены помещение и часы приема. В эту группу входили неконтактные больные, нуждающиеся в перевязке центрального венозного катетера (ЦВК) или введении химиопрепаратов, а также дети из группы орфанных заболеваний, получающих агонисты ТПО-рецепторов. Контактные пациенты были изоли-

рованы на дому. По их наблюдению сотрудники Центра организовали четкое взаимодействие с участковой службой: активы, анализы крови и ПЦР-тестирование в нужные сроки. Для усиления работы с этими 37 пациентами выделили бригаду выездной паллиативной службы, в состав которой вошли педиатр и медсестра онкогематологического центра. Они обеспечили уход за ЦВК у изолированных пациентов, преемственность работы с первичным звеном, иногда привлекался психолог. Пациентов обеспечили противовирусными средствами (интерферон-альфа-2b, умифеновир), назначения и наблюдение корректировались лечащим детским онкологом. Перевязки ЦВК проводились на дому раз в неделю, по показаниям – чаще, просвет катетеров заполнялся препаратом ТауроЛок. За 48 перевязок у 23 пациентов было утрачено два ЦВК по причинам окончания лечения и нарушения проходимости. В результате проведенных мероприятий все пациенты, контактные по COVID-19, приступили к продолжению лечения в круглосуточном стационаре без катетер-ассоциированных инфекций и с минимальными нарушениями тайминга. За время изоляции на дому пациентам этой группы не потребовалось госпитализации в другое медицинское учреждение. Работа специализированного стационара от противоэпидемических мероприятий не пострадала.

Орг2. Пятилетний опыт оказания медицинской помощи детям с онкогематологическими заболеваниями в ДНР в условиях военного времени

С.А. Юлдашева, О.М. Семигина

Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк

Оказание современной медицинской помощи детям с онкогематологической патологией в условиях военного времени является трудной задачей.

Целью исследования был анализ показателей работы отделения онкогематологии для детей ИНВХ им. В.К. Гусака, которое является единственным для оказания квалифицированной помощи этой группе пациентов в ДНР, и выявление основных проблем. Заболеваемость болезнями системы крови в 2015 и 2016 гг. составила 62,3 и 63,2 на 10 000 населения соответственно, в 2018 и 2019 гг. – 63,3 и 67 соответственно. Рост заболеваемости можно связать с увеличением детского населения в связи с возвращением семей в ДНР на фоне стабилизации обстановки. В отделении онкогематологии для детей ИНВХ им. В.К. Гусака с 2015 г. в среднем ежегодно выявляется 19 больных с онкогематологической патологией. В отделении пролечиваются до 270 человек в год. В структуре патологии 27% составляют больные острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), всего с гемобластозами – более 50% больных. Летальность в отделении онкогематологии для детей ИНВХ им. В.К. Гусака в 2015 г. – 1,1, в 2016 г. – 2,0, в 2017 г. – 0,7, в 2018 г. – 0,6, в 2019 г. – 0. Д-группа в 2015–2019 гг. в среднем насчитывает 170 человек, половину из них составляет группа больных с ОЛЛ. Отмечается тенденция к уменьшению Д-группы с 2014 по 2019 г. с 211 до 139 человек, что связано с отрицательными миграционными процессами в респу-

блике. При анализе длительности ремиссии у Д-больных с ОЛЛ в ремиссии 10 лет и выше находятся 33% больных, 5 лет и выше – 41%, до 5 лет – 26%. Таким образом, в длительной и сверхдлительной ремиссии находятся 74% пациентов. Обеспеченность врачебными кадрами очень низкая (53%), что создает большие трудности в работе. Главной проблемой в диагностике гемобластозов является отсутствие иммунологического и молекулярно-генетического методов исследования. По техническим причинам диагностика лейкозов методом проточной цитометрии с 2014 г. в ИНВХ им. В.К. Гусака не выполняется. Проблему решили с помощью благотворительных организаций. Теперь все основные виды современных исследований больным с острыми лейкозами и лимфомами выполняются в лабораториях ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Сложные клинические случаи выносятся на телемедконсультации с профильными клиниками России на базе Минздрава ДНР. В результате 8 пациентам успешно проведены аллогенные трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в профильных клиниках России. Таким образом, служба оказания специализированной медицинской помощи детям с онкогематологическими заболеваниями в условиях военного времени в ДНР сохраняется. Несмотря на сложные военно-политические, экономические условия, дефицит кадров медицинская помощь оказывается на высоком уровне.

Орг3. Анализ случаев инфекции SARS-CoV-2 у детей с онкологическими заболеваниями в Челябинской области

С.Г. Коваленко^{1,2}, О.С. Соловьева¹, К.Б. Волкова¹, М.В. Богачева¹, В.Ю. Белова¹, Н.В. Зуб¹, И.И. Спичак^{1,2}

¹ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», Челябинск

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Новая коронавирусная инфекция является потенциально опасным состоянием для пациентов онкологического профиля. На сегодняшний момент идет активное накопление данных как о тяжести самой инфекции у детей с онкологическими заболеваниями, так и о рисках для данной категории пациентов, связанных с самой инфекцией и проводимыми противоэпидемическими мероприятиями.

Целью нашего исследования был анализ случаев инфицирования SARS-CoV-2 детей с онкологическими заболеваниями в регионе в период двух подъемов заболеваемости (май–ноябрь 2020 г.). Всего за указанный период инфекция была выявлена у 16 пациентов. Из них 9 больных были с лейкозами (7 – с острым лимфобластным лейкозом, 1 – с острым миелоидным лейкозом, 1 – с хроническим миелолейкозом), 2 – с лимфомами (1 – с неходжкинской лимфомой, 1 – с лимфомой Ходжкина), 3 – с мягкоткаными саркомами и 2 – с остеогенными саркомами. У 9 пациентов заболевание протекало бессимптомно, у 6 пациентов – в легкой форме с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, у 1 ребенка (состояние после противорецидивного курса

полихимиотерапии по схеме FLAI) в средней тяжести формы с развитием специфической пневмонии. У 3 детей лечение инфекции проводилось в условиях стационара (из них в кислородной поддержке нуждался 1 пациент), остальные получали терапию амбулаторно. Срок от момента выявления новой коронавирусной инфекции до возобновления химиотерапии варьировал от 9 до 38 дней. У 2 пациентов поддерживающая химиотерапия практически не отменялась. В среднем терапия была возобновлена на 21-й день. У пациентов, находившихся в ремиссии, прогрессии основного заболевания зарегистрировано не было. Ни один пациент не погиб от инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Складывается впечатление, что течение инфекции у пациентов детского возраста с онкологическими заболеваниями существенно не отличалось от педиатрической когорты в целом и характеризовалось минимальными клиническими проявлениями. Исключением стал пациент с длительным тяжелым агранулоцитозом. Данная группа больных нуждается в дальнейшем наблюдении для оценки долгосрочных последствий как самой инфекции, так и связанных с ней задержек терапии.

Орг4. Создание дополнительной профессиональной программы повышения квалификации «Использование моноклональных анти-GD2-антител в терапии нейробластомы группы высокого риска»

С.А. Кулева^{1,2}, С.В. Иванова^{1,2}, Е.А. Михайлова¹, Р.И. Хабарова¹, М.В. Рогачев¹, А.М. Беляев¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Актуальность. Иммуноterapia (ИТ) онкологических заболеваний, основанная на применении моноклональных антител (МА) представляет собой один из самых успешных подходов, используемых для лечения пациентов с гематологическими и солидными опухолями. Сложности представляют практическая сторона использования МА, условия применения и лечение нежелательных явлений после их введения.

Целью исследования является приобретение новых знаний и умений в области применения пассивной ИТ анти-GD2-МА у пациентов с нейробластомой (НБ) группы высокого риска.

Материалы и методы. Дополнительная профессиональная программа повышения квалификации «Использование анти-GD2-МА в терапии НБ группы высокого риска» реализуется в очной форме обучения с отрывом от работы на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Трудоемкость ее освоения составляет 18 академических часов. К освоению программы допускаются врачи по специальностям «детская онкология», «анестезиология и реаниматология» и «онкология». Содержание программы построено в соответствии с модульным принципом, структурными единицами учебного модуля являются разделы. Каждый раздел дисциплины подразделяется на темы, элементы и подэлементы. Акценты сделаны на следующих моментах: методы ИТ; показания и противопоказания для

пассивной ИТ; особенности экспрессии GD2 гена; механизм действия МА; критерии начала ИТ; дозы и режимы введения анти-GD2-МА; сопроводительная терапия; нежелательные явления и модификация доз; определение актуальной токсичности; оценка эффективности ИТ. Кодировка вносит определенный порядок в перечень вопросов и позволяет кодировать контрольно-измерительные материалы в учебно-методическом комплексе.

Результаты. Результатами обучения новым компетенциям в диагностической деятельности являются способность и готовность к отбору больных для проведения современных методов лечения НБ группы высокого риска; в лечебной деятельности – способность и готовность проводить пассивную ИТ анти-GD2-МА; выявлять и лечить осложнения ИТ анти-GD2-МА. По программе было проучено 15 врачей. Проведено обучение в виде стажировки на рабочем месте 5 врачей и среднего медицинского персонала (Челябинск). Результатом стало внедрение в регионах навыков использования ИТ у пациентов с НБ группы высокого риска.

Выводы. Теоретические и практические навыки использования МА позволяют региональным клиникам «разгрузить» учреждения федерального подчинения, взяв на себя ответственность за постконсолидирующее лечение этой сложной когорты маленьких пациентов.

Орг5. Заболеваемость и структура онкопатологии детей Ставропольского края за период с 2001 по 2020 г.

А.А. Лавриненко, Г.В. Быкова, И.А. Стременкова, О.Н. Самкина, Л.А. Романенко

ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», Ставрополь

Детская онкология относится к социально значимой проблеме. В структуре заболеваемости населения за последние годы отмечается неуклонный рост онкопатологии детского возраста. Изучение эпидемиологических аспектов детской онкологии является весьма актуальной проблемой, дальнейшее совершенствование специализированной медицинской помощи детям невозможно без проведения динамических эпидемиологических исследований.

Цель. Получить данные о заболеваемости, структуре онкопатологии и смертности детей Ставропольского края в возрасте от 0 до 18 лет за период с 2001 по 2020 г.

Материалы и методы. Проведены ретроспективные эпидемиологические исследования по изучению заболеваемости детей злокачественными новообразованиями.

Результаты и обсуждение. За исследуемый период зарегистрировано 1089 случаев злокачественных новообразований. Из них 648 мальчиков и 441 девочка. Показатели онкологической заболеваемости детского населения Ставропольского края колебались с 10,4 в 2004 г. до 11,2 в 2020 г. на 100 тыс. детского населения. Среднегодовой показатель заболеваемости онкопатологией в Ставропольском крае составил $11,27 \pm 0,87$ на 100 тыс. детского

населения. Структура онкопатологии края представлена следующим образом в порядке показателя заболеваемости по частоте встречаемости: острые лейкозы – 479 (44,0%) случаев, лимфома Ходжкина – 122 (11,2%), опухоли центральной нервной системы – 106 (9,7%), неходжкинские лимфомы – 79 (7,3%), нейробластома – 75 (6,9%), нефробластома – 63 (5,8%), опухоли костей – 41 (3,8%), герминогенные опухоли – 33 (3,0%), ретинобластома – 23 (2,1%), гепатобластомы – 11 (1,0%), опухоли различной локализации – 57 (5,2%). Анализ заболеваемости опухолями центральной нервной системы среди детей Ставропольского края начат в 2006 г. Уровень смертности детей Ставропольского края от злокачественных новообразований за исследуемый период снизился с 3,9 в 2001 г. до 1,6 на 100 тыс. детей в 2020 г.

Выводы. Заболеваемость злокачественными новообразованиями детей, проживающих на территории Ставропольского края, является средней и сопоставимой с показателями Российской Федерации. Изменения структуры заболеваемости не отмечено. По мере внедрения в специализированном отделении современных клинических протоколов диагностики и лечения онкологических заболеваний в детскую практику в крае отмечается снижение показателя смертности от этой патологии.