

16+

ISSN 1726-1708 Print
ISSN 2414-9314 Online

Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

№ 2 | 22 | 2023 (приложение 1)

научно-практический журнал



ФНИЦ ДГОИ
ИМ. ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА

1–3 ИЮНЯ 2023 Г.

Материалы Всероссийского конгресса
с международным участием

**«ИННОВАЦИИ В ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ,
ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ:
ОТ НАУКИ К ПРАКТИКЕ»**



14

Тезисы устных докладов участников Конгресса



98

Тезисы постерных докладов участников Конгресса



129

Тезисы научных работ участников Конгресса



НАУКА –
ДЕТЯМ



A peer-reviewed open-access journal, is published 4 times a year by the Science for Children Foundation for Support and Development in Pediatric Hematology, Oncology and Immunology and Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Printed in the Russian Federation. The electronic version of the journal is available online at www.hemoncim.com

Information for Subscribers

Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology is published 4 times a year. You may subscribe to *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* using a subscription catalogue "Newspapers. Magazines" of Rospechat Agency, subscription index – 12914.

Subject area and/or specialty

An educational medium. An informational research and clinical medical journal featuring original research articles, literature reviews, lectures on relevant topics of pediatric hematology, oncology and immunopathology, and advertisements published in accordance with the Advertising Law of the Russian Federation.

Manuscript Submissions

Please submit your manuscript at http://www.hemoncim.com/authors_en.html. More information on manuscript submission is available at http://www.hemoncim.com/authors_en.html in corresponding sections.

Advertising

To place an advertisement or receive additional information, please contact us via e-mail: 9982222@gmail.com

Commercial Reprints

For commercial reprints, please contact us via e-mail: 9982222@gmail.com

Disclaimer

The Publisher and the Editors cannot be held responsible for errors or any consequences arising from the use of information contained in this journal. The ideas and opinions expressed do not necessarily reflect those of the Publisher and the Editors, neither does the publication of advertisements constitute any endorsement by the Publisher and Editors of the products advertised.

Indexing

The journal is indexed by *Scopus*, *Ulrich's Periodicals Directory* and *Russian Science Citation Index*.

Copyright

Copyright © 2023 by «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology» [«D. Rogachev NMRCPO»]. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored, translated, or transmitted in any form or by any means without the prior permission in writing from the copyright holder.

Address for correspondence

Editorial office of *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*: 17 Vereyskaya St., Room 311–1, Moscow 121357, Russia

For further information on rights and permissions, please contact us via e-mail: 9982222@gmail.com

Рецензируемый журнал с открытым доступом, издается 4 раза в год фондом поддержки и развития в области детской гематологии, онкологии и иммунологии «Наука – детям» и федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Журнал печатается в Российской Федерации. Электронная версия журнала доступна на сайте: www.hemoncim.com

Информация для подписчиков

Журнал «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии» выходит 4 раза в год. Вы можете подписаться на журнал «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии» по каталогу «Газеты. Журналы» агентства «Роспечать», подписной индекс – 12914.

Примерная тематика и (или) специализация

Образовательное СМИ. Информационный научно-практический медицинский журнал, публикующий оригинальные исследования, обзоры литературы, лекции, посвященные актуальным вопросам детской гематологии, онкологии и иммунопатологии, рекламу в соответствии с законодательством Российской Федерации о рекламе.

Подача рукописей

Прислать рукопись можно по ссылке: http://www.hemoncim.com/authors_en.html. Ознакомиться с правилами подачи рукописей можно в соответствующих разделах на сайте: http://www.hemoncim.com/authors_en.html

Размещение рекламных материалов

По вопросам размещения рекламы обращайтесь в редакцию. E-mail: 9982222@gmail.com

Репринт

По вопросам репринта обращайтесь в редакцию. E-mail: 9982222@gmail.com

Дисклеймер

Издатель и редакция не несут ответственности за ошибки или последствия использования информации, публикуемой в данном журнале. Идеи и мнения автора могут не совпадать с точкой зрения издателя и редакции. Издатель и редакция не несут ответственности за содержание и качество размещенных в журнале рекламных материалов.

Индексирование

Журнал индексируется в *Scopus*, *Ulrich's Periodicals Directory* и *Российском индексе научного цитирования*.

Авторское право

© 2023 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России). Все авторские права сохранены. Запрещается полная или частичная репродукция, хранение, перевод или передача опубликованных материалов в любом виде или любыми средствами без письменного разрешения владельца авторских прав.

Адрес для корреспонденции

Редакция журнала «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии»: Россия, 121357, Москва, ул. Верейская, 17, пом. 311, комната 1

Для получения более подробной информации, касающейся авторских прав и разрешений, просим связаться с нами по электронной почте: 9982222@gmail.com

Founders

D. Rogachev NMRCPOI, Science for Children Foundation for Support and Development in Pediatric Hematology, Oncology and Immunology.

Editorial office

Editor-in-Chief – G.A. Novichkova
Address: 17 Vereyskaya St., Room 311–1, Moscow 121357
Tel.: +7 (495) 287-65-70, ext. 5546
www.hemoncim.com
E-mail: journal@fnkc.ru
Advertising department: +7 (495) 211-04-82

The Journal is registered in the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor). Registration number is ПИ № ФС77–85163 on 27.04.2023. The journal was founded in 2002. It is published in Russian and English. Distribution area: the Russian Federation, foreign countries.

Publisher

LLC «Science and education».
Address: 28 Podsosenskiy Lane, Bldg. 1, Moscow 101000

Printing office

LLC «PRINT-M».
Address: 28 Podsosenskiy Lane, Bldg. 1, Room 18, Moscow 101000

Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023
Vol. 22. No.2 suppl 1. Date of publication 10.05.2023
The circulation is 3500 copies. The price is free.

Учредители

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, фонд поддержки и развития в области детской гематологии, онкологии и иммунологии «Наука – детям».

Редакция журнала

Главный редактор – Г.А. Новичкова
Адрес: 121357, Москва, ул. Верейская, 17, пом. 311, комната 1
Тел.: +7 (495) 287-65-70, доб. 5546
www.hemoncim.com
E-mail: journal@fnkc.ru
По вопросам рекламы: +7 (495) 211-04-82

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Регистрационный номер ПИ № ФС77–85163 от 27.04.2023.

Журнал основан в 2002 году.
Языки издания: русский, английский.
Территория распространения: Российская Федерация, зарубежные страны.

Издатель

ООО «Наука и образование».
Адрес: 101000, Москва, Подсосенский пер., 28, стр. 1

Типография

ООО «ПРИНТ-М».
Адрес: 101000, Москва, Подсосенский пер., 28, стр. 1, офис 18

Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023.
Том 22. №2 (приложение 1). Дата выхода 10.05.2023
Тираж 3500 экз. Цена свободная.
Материалы тезисов опубликованы в авторской редакции.

ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ/ОНКОЛОГИИ И ИММУНОПАТОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ

Научно-практический журнал

№ 2 (приложение 1) | том 22 | 2023



Главный редактор

Новичкова Галина Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Заместители главного редактора

Масчан Алексей Александрович
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Москва, Россия

Румянцев Александр Григорьевич
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва, Россия

Ответственный секретарь

Сметанина Наталия Сергеевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Члены редколлегии

Алейникова Ольга Витальевна
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН,
Минск, Республика Беларусь

Балашов Дмитрий Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Белогурова Маргарита Борисовна
доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Володин Николай Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва,
Россия

Демихов Валерий Григорьевич
доктор медицинских наук, профессор, Рязань, Россия

Кит Олег Иванович
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Ростов-на-Дону, Россия

Кулагин Александр Дмитриевич
доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Масчан Михаил Александрович
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Минков Милен
доктор медицинских наук, профессор, Вена, Австрия

Пантелеев Михаил Александрович
доктор физико-математических наук, Москва, Россия

Паровичникова Елена Николаевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Птушкин Вадим Вадимович
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Решетов Игорь Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва,
Россия

Румянцев Сергей Александрович
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Москва, Россия

Трахтман Павел Евгеньевич
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Цаур Григорий Анатольевич
доктор медицинских наук, Екатеринбург, Россия

Щербина Анна Юрьевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Редакционный совет

Алексеева Е.И.
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Москва, Россия

Атауллаханов Ф.И.
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Москва, Россия

Афанасьев Б.В.
доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Вельте К.
профессор, Тюбинген, Германия

Виллих Н.
профессор, Мюнстер, Германия

Грачев Н.С.
доктор медицинских наук, Москва, Россия

Карачунский А.И.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Крыжановский О.И.
кандидат медицинских наук, Сан-Франциско, США

Липтон Дж.
профессор, Нью-Йорк, США

Мякова Н.В.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Накагавара А.
профессор, Чиба, Япония

Окс Г.
профессор, Сизтл, США

Родригес-Галиндо К.
профессор, Мемфис, США

Самочатова Е.В.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Скокова Ю.В.
доктор медицинских наук, Тюбинген, Германия

Тер-Ованесов М.Д.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Фечина Л.Г.
кандидат медицинских наук, Екатеринбург, Россия

Чернов В.М.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Хамин И.Г.
кандидат медицинских наук, Москва, Россия

Хармс Д.
профессор, Киль, Германия

Хенце Г.
профессор, Берлин, Германия

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК,
в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Содержание

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 2023, 22 (2, приложение 1)

РАЗДЕЛ 1. ТЕЗИСЫ УСТНЫХ ДОКЛАДОВ УЧАСТНИКОВ КОНГРЕССА

Возможности технологии пространственной транскриптомики Visium 10× для изучения АККЛ у детей Д.С. Абрамов, Е.В. Волчков, Н.В. Мякова	14
Опыт применения фармакоэкономического моделирования для расчета затрат на проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с гемобластозами А.Б. Абросимов, Д.С. Блинов, М.А. Масчан	15
Новое в лечении Т-клеточной лейкемии: опыт группы «Москва–Берлин» М.И. Абу Джабал, Ю.В. Румянцева, О.И. Быданов, А.М. Попов, Л.И. Жарикова, С.Н. Лагойко, А.П. Шапочник, А.И. Карачунский	16
Доказательная генетика: подходы к интерпретации патогенетической значимости новых генетических вариантов М.Ю. Алексенко, В.В. Захарова, В.В. Бриллиантова, К.Р. Бутов, А.Л. Хорева, М.А. Курникова, А.Л. Козлова, Ю.А. Родина, А.Ю. Щербина, Е.В. Райкина	17
Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при злокачественных новообразованиях у детей: опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Т.З. Алиев, К.И. Киргизов, И.О. Костарева, К.А. Сергеев, Е.Б. Мачнева, Н.А. Бурлака, Н.Г. Степанян, Р.Р. Фатхуллин, Ю.В. Лозован, Т.И. Потемкина, К.В. Митраков, М.В. Рубанская, Г.Б. Сагоян, А.М. Сулейманова, А.С. Тёмный, О.М. Романцова, Т.Т. Валиев, Н.А. Батманова, О.А. Капкова, В.Г. Поляков, А.П. Казанцев, С.Р. Варфоломеева	18
Оценка изменения состава тела у детей после ТГСК с использованием метода разведения дейтерия и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии: промежуточные результаты исследования Ю.А. Алымова, А.Ю. Вашура, С.Г. Руднев	19
Терапия злокачественных лимфопролиферативных новообразований у пациентов с ПИД с дефектами репарации ДНК Л.Х. Андержанова	20
Молекулярно-направленная терапия нейробластомы: от таргетного секвенирования к персонифицированной терапии Н.А. Андреева, Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская, Л.Л. Рабаева, Н.В. Мякова, Д.В. Литвинов, Н.В. Жуков, А.Е. Друй	21
Лапароскопические резекции печени. Вчера, сегодня, завтра Д.Г. Ахаладзе, И.В. Твердов, Н.Н. Меркулов, Н.Г. Ускова, С.Р. Талыпов, А.А. Кривоносов, Н.С. Грачёв	22
Хирургия при местно-распространенных опухолях с инвазией нижней полой вены Д.Г. Ахаладзе, И.В. Твердов, Н.Н. Меркулов, Н.Г. Ускова, С.Р. Талыпов, А.А. Кривоносов, Н.С. Грачёв	23
Организация мультицентрового исследования «Хирургическое лечение новообразований поджелудочной железы у детей» Д.Г. Ахаладзе, И.В. Твердов, Н.Г. Ускова, С.Р. Талыпов, Н.С. Грачёв	24

Опыт применения иммунотерапии ОЛЛ препаратом блинатумомаб в детском многопрофильном стационаре города Санкт-Петербурга	25
Э.Г. Бойченко, И.А. Гарбузова, М.А. Прудникова, Н.А. Филатова, Е.Е. Усманская, Н.Н. Иванов, С.М. Мухина	
Оценка качества ремиссии после отмены иматиниба у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом	26
М.В. Борисевич	
Заместительная почечная терапия и гемосорбционные методы в комплексной терапии неотложных состояний. Опыт Центра детской онкологии и гематологии ОДКБ Екатеринбурга	27
С.В. Боровских, А.А. Игуменцев, И.В. Смирнов, А.И. Яковлев, А.А. Клещёв, Л.Г. Фечина	
Использование метода трансплантации фекальной микробиоты у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток	28
Г.О. Бронин Г.З. Серегин, Ю.А. Беспятых, А.В. Господарик, Б.М. Курманов, И.О. Власова, М.Р. Журавель, Е.А. Журавель, В.В. Константинова, А.В. Лифшиц, М.А. Масчан	
Роль иммунофенотипирования в диагностике костномозговых метастазов негемопоэтических опухолей у детей	29
Т.Ю. Вержбицкая, Ж.В. Пермикин, Г.А. Цаур, Л.Г. Фечина	
Диффузные лептоменингеальные глионейрональные опухоли	30
И.Г. Вилесова, Е.А. Сальникова, Л.И. Папуша	
Тотальное облучение тела у детей с острым лимфобластным лейкозом: опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина	31
В.А. Григоренко, Е.С. Раннев, Е.И. Шириков, Т.З. Алиев, И.О. Костарева, Е.О. Санникова, Т.А. Крылова, С.С. Хромов, И.М. Лебеденко, Е.И. Евграфова, О.С. Зайченко, А.В. Михайлова, О.В. Козлов, Д.В. Неудахин, М.В. Черных, Т.В. Горбунова, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева	
Мониторинг осложнений после CAR-T-клеточной терапии с точки зрения медицинской сестры	32
Н.П. Гуслева, О.О. Молостова, О.В. Пименова, Л.Н. Шелихова, М.А. Масчан	
WHIM-синдром: клиничко-лабораторная характеристика и новые подходы к терапии	33
Е.А. Деордиева, Т.В. Конюхова, А.Л. Лаберко, Ю.А. Родина, А.Ю. Щербина	
Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей с опухолями ЦНС	34
Ю.В. Диникина, А.Ю. Смирнова, Д.А. Моргачева, С.И. Чернова, Ю.К. Тошина	
Нейропсихологическое сопровождение пациентов после CAR-T-терапии: ранняя диагностика нейротоксического синдрома	35
М.А. Евдокимова, М.А. Головинская, А.Е. Хаин, Л.Н. Шелихова	
Пришло ли время первичной антитромботической профилактики у детей?	36
Д.А. Евстратов, Н.В. Мякова, П.А. Жарков	
Противоопухолевый потенциал производного пиридинкарбоновых кислот на <i>in vivo</i> модели тройного негативного рака молочной железы	37
А.А. Епишкина, О.Н. Дерябина, Е.В. Блинова, Е.А. Курмышева, О.С. Вавилова	
Динамика показателей качества жизни пациентов с острым лимфобластным лейкозом после проведения курсов реабилитации	38
Е.В. Жуковская, Т.П. Никитина, Т.И. Ионова, А.Ф. Карелин	
Малоинвазивная гастростомия как метод коррекции нутритивных нарушений в онкопедиатрии: опыт и результаты НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева	39
И.В. Захаров, А.Ю. Вашура, Е.С. Васильева, Д.В. Литвинов	

Острые лейкозы с <i>PICALM::MLLT10</i> – близнецы острых лейкозов с перестройками гена <i>MLL</i>?	40
Е.А. Зеркаленкова, А.Н. Борковская, Е.В. Матвеев, М.Д. Казанов, Ю.В. Ольшанская	
Клинический случай артериального тромбоза в дебюте эхинококкоза у ребенка 13 лет	41
Г.Р. Казарян	
Блокада домена A1 фактора фон Виллебранда при приобретенной тромботической тромбоцитопенической пурпуре у детей: теория и практика	42
И.И. Калинина, А.Д. Шутова, А.А. Масчан	
Особенности вкусоощущения и вкусовосприятия у детей с онкологическими заболеваниями после окончания основного лечения. На что обратить внимание?	43
Т.А. Ковтун	
Пределы компенсации локомоций при нарушении биомеханической оси после эндопротезирования суставов нижних конечностей в онкологии	44
Е.А. Кошко, Н.Н. Митраков, О.А. Лайшева, И.О. Ведерников	
Неинвазивная МР-диагностика клеточности костного мозга у детей с апластической анемией	45
Н.А. Кривенцова	
Безопасная больничная среда для пациентов в отделении трансплантации костного мозга Центра детской онкологии и гематологии города Екатеринбурга	46
О.В. Кропотова	
Аутоиммунные гемолитические анемии у детей, что можно предложить в лечении	47
Ж.А. Кузьминова	
Пациент-специфическое мониторирование минимальной остаточной болезни при остром миелоидном лейкозе у детей на основе данных высокопроизводительного секвенирования	48
Е.В. Кушнерова, В.Д. Белобокова, Ю.А. Баровская, А.А. Мигас, И.В. Пахомова, М.В. Белевцев	
Задачи медицинской сестры в период диспансерного наблюдения пациентов в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии	49
Т.Ф. Лапшина	
Определение групп риска нефробластом на основании количественной МРТ и МСКТ	50
В.А. Лопатина, Г.В. Терещенко	
Впервые выявленный вариант нестабильного гемоглобина Hb Yoshkar-Ola у пациента с тяжелой гемолитической анемией. Клинический случай	51
С.Г. Манн, М.В. Красильникова, Н.А. Карамян, Е.А. Литвин, Н.С. Сметанина	
Скрининг противоопухолевой активности некоторых новых азотсодержащих гетероциклов	52
А.А. Махрова, А.И. Осипьянц, О.М. Тумутолова, Н.К. Ратманова, В.А. Пакина, Е.В. Блинова, И.А. Андреев, Д.С. Блинов	
Возможности и место навигационной поддержки в эндоскопической хирургии основания черепа у детей с опухолями параменингеальной локализации	53
О.А. Меркулов, А.Д. Родина, В.Г. Поляков, Т.В. Горбунова	

Особенности сестринского ухода за пациентами после трансплантации костного мозга	54
Ю.В. Миренкова	
Генетические особенности нефробластомы в зависимости от типа опухоли	55
А.М. Митрофанова, Д.М. Коновалов, А.Е. Друй, Н.Н. Меркулов	
CD19-негативные В-линейные предшественники в костном мозге детей с ОЛЛ при CD19-направленной иммунотерапии	56
Е.В. Михайлова, А.А. Семченкова, Е.А. Зеркаленкова, Е.С. Захарова, В.В. Бриллиантова, А.М. Попов	
Гематологические проявления в группе пациентов с моногенными аутовоспалительными синдромами	57
З.А. Нестеренко, А.Л. Козлова, В.И. Бурлаков, М.Е. Леонтьева, Д.Н. Балашов, А.В. Пшонкин, Ю.А. Родина, А.Ю. Щербина	
Осложнения центральных венозных катетеров у пациентов с серповидно-клеточной анемией (ССБ), перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток в Армении	58
Т.Ж. Ованнесян	
Генетическая характеристика пациентов с неописанными герминальными миссенс-мутациями и реверсивными соматическими мутациями в генах <i>SAMD9/SAMD9L</i>	59
А.В. Павлова, Д.В. Федорова, А.Я. Аведова, К.Р. Бутов, Е.В. Райкина, Н.С. Сметанина	
Эмбриональная опухоль ЦНС с внутренней тандемной дупликацией в гене <i>BCOR</i>	60
А.В. Панферова, М.А. Зайцева, М.А. Сенченко, А.Н. Флегонтов, Л.И. Папуша, А.Е. Друй	
Глиомы низкой степени злокачественности срединной локализации у детей раннего возраста	61
Л.И. Папуша, Е.А. Сальникова	
Использование антигенов CD27 и CD44 для прогнозирования наличия транслокации <i>t(12;21)(p13;q23)</i> у детей при остром лимфобластном лейкозе из В-линейных предшественников	62
Ж.В. Пермикин, Г.А. Цаур, Т.Ю. Вержбицкая, А.М. Попов, Т.О. Ригер, Е.С. Нохрина, О.П. Ковтун, Л.Г. Фечина	
Морфофункциональные нарушения тромбоцитов при эссенциальной тромбоцитемии и истинной полицитемии у детей и подростков	63
Д.М. Полохов, Н.М. Ершов, А.А. Игнатова, Е.А. Пономаренко, П.А. Жарков, М.А. Пантелеев	
Предварительные результаты испытания комбинированной вакцины против нейробластомы	64
И.В. Пролесковская, А.Н. Мелешко	
Назофарингеальная карцинома у детей и подростков	65
Л.Л. Рабаева, Н.В. Жуков, Д.В. Литвинов	
Генетический ландшафт синдромов костномозговой недостаточности	66
Е.В. Райкина, А.В. Павлова, Н.С. Сметанина	
Поиск новых аналогов иммуностимулирующего препарата плериксафор	67
Н.К. Ратманова, И.А. Андреев, М.Д. Моллаев, С.С. Ларин, О.А. Иванова, И.В. Трушков	
Применение интратекальной химиотерапии у пациентов с ЛМ рабдомиосаркомы параменингеальной локализации. Опыт НИИ ДОиГ	68
А.Д. Родина, Т.В. Горбунова, В.Г. Поляков, С.Р. Варфоломеева	

Саркома Юинга. Что изменилось за последнее десятилетие О.М. Романцова, В.В. Хайруллова, М.М. Ефимова, В.Ю. Панарина, Д.Б. Хестанов, А.З. Дзампаев, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева	69
Исследования состава тела человека: наука и инновации С.Г. Руднев	70
Перспективы развития детской онкологии и гематологии А.Г. Румянцев	71
Возможность выполнения гастро/панкреатодуоденальной резекции у детей с опухолями поджелудочной железы Д.В. Рыбакова, П.А. Керимов, М.А. Рубанский, А.С. Темный, Е.А. Петраш	72
Роль соматического мозаицизма в развитии опухолей у детей А.С. Саломатина, Л.А. Ясько, Ю.М. Мареева, М.А. Курникова	73
Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием у детей. Прогностическое значение иммуноархитектурных паттернов М.А. Сенченко, Д.С. Абрамов, Н.В. Мякова, Д.М. Коновалов	74
Уточнение неоднозначных результатов определения МОБ с использованием проточной сортировки клеток А.А. Семченкова, Е.В. Михайлова, О.И. Илларионова, С.А. Кашпор, Е.А. Зеркаленкова, Е.С. Захарова, В.В. Бриллиантова, А.М. Попов	75
Метанефральные опухоли почек у детей: клинические и молекулярно-генетические особенности Л.А. Смирнова, А.М. Митрофанова, М.В. Телешова, Н.Н. Меркулов, Д.М. Коновалов, Д.Г. Ахаладзе, А.Е. Друй, Е.В. Райкина, Т.В. Шаманская, Н.С. Грачев, Д.Ю. Качанов	76
Роль медицинской сестры в отделении лучевой терапии О.В. Степанова	77
Результаты противорецидивной терапии медуллобластом по протоколу МЕММАТ А.Е. Сысоев, Л.И. Папуша, Е.А. Сальникова, И.Г. Вилесова, Г.В. Терещенко, А.И. Карачунский	78
Радиогеномика периферических нейрогенных опухолей у детей Г.В. Терещенко, В.А. Лопатина, А.Е. Друй	79
Отклонения в функционировании системы гемостаза у пациентов с синдромом Швахмана–Даймонда И.П. Тесаков, Е.А. Деордиева, Е.В. Юшкова, А.А. Игнатова, Ю.-Д.Д. Коробкина, Е.А. Серёгина, А.В. Полетаев, Е.М. Кольцова, А.Ю. Щербина, А.Н. Свешникова	80
Высокодозная химиотерапия и ауто-ТГСК при рефрактерных герминогенных опухолях у подростков М.А. Топорков	81
Применение центрального венозного катетера при лечении онкологических пациентов А.Т. Турдалиева	82
Билатеральная феохромоцитома у детей Д.Т. Уталиева, Д.Г. Ахаладзе, М.А. Курникова, И.С. Клецкая, Н.А. Андреева, С.Р. Талыпов, Н.Г. Ускова, И.В. Твердов, А.А. Кривоносов, Л.А. Ясько, Н.А. Рыбалко, В.В. Щукин, Ю.Н. Ликарь, Т.В. Шаманская, Н.С. Грачев, Д.Ю. Качанов	84
Редкие коагулопатии у детей Д.Б. Флоринский, П.А. Жарков, О.В. Алейникова, Г.А. Новичкова	86

- Реанимационное сопровождение терапии GD2-направленными моноклональными антителами (динутуксимаб бета, накситамаб) у пациентов с нейробластомой группы высокого риска/рецидивами** 87
И.Г. Хамин, Д.Т. Уталиева, Н.А. Андреева, С.А. Задириев, А.Ю. Иванашкин, Е.М. Коптева, Л.Л. Рабаева, Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская, Д.В. Литвинов
- Дефицит пируваткиназы эритроцитов: так ли редка эта форма гемолитической анемии?** 88
Е.А. Черняк, С.Г. Манн, Н.Е. Соколова
- Дозирование физических нагрузок для решения реабилитационных задач в детской онкогематологии** 89
С.М. Чечельницкая, А.В. Баербах, Д.В. Жук, В.А. Шардаков
- Результаты терапии нейробластомы группы высокого риска: 10-летний опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева** 90
Т.В. Шаманская, С.Р. Варфоломеева, Д.Ю. Качанов, Р.А. Моисеенко, М.В. Телешова, Д.М. Коновалов, В.Ю. Рощин, А.Н. Казакова, Л.В. Земцова, А.Е. Друй, А.С. Шарлай, М.Я. Ядгаров, Г.В. Терещенко, А.П. Щербаков, Ю.Н. Ликарь, М.Н. Сухов, Н.С. Грачев, Д.Г. Ахаладзе, М.А. Масчан, А.В. Нечеснюк, А.В. Пшонкин, Е.Е. Курникова, Е.В. Скоробогатова, Л.А. Хачатрян, Д.К. Фомин, А.А. Масчан, А.Г. Румянцев, Г.А. Новичкова
- Наследственные полипозы: мультидисциплинарный подход к диагностике и ведению пациентов** 91
Е.В. Шарапова, Т.С. Белышева, С.Н. Михайлова, Т.В. Наседкина, В.В. Семенова, О.А. Малихова
- Метахронная билатеральная нефробластома. Собственное клиническое наблюдение и данные литературы** 92
Л.И. Шац, М.Б. Белогурова
- Синдром активации PI3Kδ: подходы к диагностике и патогенетической терапии** 93
О.А. Швец, Ю.А. Родина, Д.В. Юхачева, З.А. Нестеренко, Д.В. Богданова, Е.В. Дерипапа, Н.Ю. Кан, А.А. Моисеева, А.А. Мухина, А.Л. Лаберко, Д.Е. Першин, Е.В. Райкин, Д.С. Абрамов, Д.Н. Балашов, А.Ю. Щербина
- Стоимость терапии ОЛЛ: сравнение расчетной стоимости лечения детей и подростков с первичным В-линейным острым лимфобластным лейкозом с применением комбинированной химио- и иммунотерапии на этапах индукции и консолидации и реальной практики** 94
Ю.А. Шифрин, Е.А. Тузова, А.Д. Шутова, Д.С. Блинов, А.И. Карачунский
- Отдаленные результаты Ph- миелопролиферативных новообразований у молодых пациентов** 95
В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич
- Сцинтиграфия с ¹²³I-МЙБГ у детей с нейробластомой: от визуальной оценки к количественным предикторам** 96
М.Я. Ядгаров, Ю.Н. Ликарь
- Перспективы фармакологической антитромботической терапии и профилактики** 97
Т.Ю. Яфошкина, Ю.А. Шифрин, Д.В. Федорова, Д.Б. Флоринский, Д.А. Евстратов, П.А. Жарков

РАЗДЕЛ 2. ТЕЗИСЫ ПОСТЕРНЫХ ДОКЛАДОВ УЧАСТНИКОВ КОНГРЕССА

- Клинический опыт применения даратумумаба в терапии парциальной красноклеточной аплазии после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток** 98
С.К. Аракелян, С.Л. Благов, С.И. Коврыгин, Д.А. Евсеев, Т.Ю. Салимова, Л.Н. Шелихова, Д.Д. Байдильдина, М.А. Масчан, А.А. Масчан

- Редкий случай ювенильной гранулезоклеточной опухоли яичников у ребенка. Клинический случай, обзор литературы** 99
Е.О. Бездольнова, М.С. Кубиров, А.А. Кириллов, В.В. Горев, Э.В. Кумирова
- Корреляция генотипа и фенотипа у пациентов с синдромом Горлина–Гольца** 100
Т.С. Бельшева, В.В. Семенова, Е.В. Шарапова, В.М. Козлова, С.Н. Михайлова, Т.В. Наседкина, С.Р. Варфоломеева
- Клинический случай гнойного тиреоидита у пациента с острым миелобластным лейкозом** 101
Л.А. Белякова, Е.В. Инюшкина, С.В. Аношина, М.Ю. Лаврухина, Е.В. Горохова, Д.А. Макарова, Е.Ю. Аристова, В.О. Степанова, В.А. Фатеева, А.В. Серегина
- Исследование синергизма цефтазидима-авибактама и азтреонама в отношении устойчивых к цефтазидиму-авибактаму штаммов грамотрицательных бактерий *in vitro*** 102
А.Д. Воропаев, Ж.В. Маркова, О.С. Кожушная, В.А. Мицкевич, Г.Г. Солопова
- Индивидуальная и популяционная фармакокинетика фактора VIII у детей с тяжелой гемофилией А** 103
Е.В. Дмитриев
- Профилактика ингибиторной формы тяжелой гемофилии А у детей в Республике Беларусь, 12-летний опыт работы** 104
Е.В. Дмитриев
- Мезенхимальные стволовые клетки у детей с тяжелой приобретенной апластической анемией** 105
И.В. Емельянова, Т.А. Углова, О.И. Быданов, Я.И. Исайкина, Е.Г. Лях, О.В. Алейникова
- Высокодозная внутривенная ферротерапия в практике детского онколога-гематолога** 106
Н.В. Инякова, М.А. Лунякова, В.Г. Демихов
- Синдром растущей тератомы у пациента со смешанной герминативно-клеточной опухолью яичка** 107
Б.А. Калимуллин, И.В. Осипова, В.Ю. Шапиро
- Гиперлейкоцитоз и лейкостаз при острых лейкозах у детей: особенности клинической картины и терапевтических опций** 108
А.С. Капустина, Е.С. Лыгина, А.Ю. Смирнова, Г.Г. Бараташвили, Ю.В. Диникина
- Клинический случай врожденного острого миелоидного лейкоза** 109
И.С. Колчанов, М.Г. Наумович, И.В. Пролесковская, Н.П. Кирсанова, Ю.А. Баровская, О.В. Алейникова
- Клинический случай нетипичной презентации острого лимфобластного лейкоза** 110
Р.Н. Корягин, Г.Р. Казарян
- Поиск потенциальных биологических маркеров при винкристиновой полиневропатии у детей** 111
О.В. Корякина, О.П. Ковтун, В.В. Базарный, Л.Г. Фечина, Л.Г. Полушина, М.А. Копенкин
- Состояние медицинской помощи детям с злокачественными новообразованиями в Курской области** 112
Г.В. Куденцова, Н.В. Чаплыгина, У.С. Станоевич, И.В. Зоря
- Оценка токсичности индукционной химиотерапии при лейкозах у детей** 113
Е.С. Лыгина, Е.А. Андреева, М.А. Русина, Ю.В. Диникина

Потенциал мезенхимальных стволовых клеток плаценты для применения в иммуносупрессивной клеточной терапии	114
Е.Г. Лях, Я.И. Исайкина, М.А. Новикова, Ю.В. Савич, А.А. Жерносеченко, М.Г. Шитикова, Ю.Е. Марейко	
Реабилитация у детей с первичными иммунодефицитами	115
Э.К. Мгдсян, А.Б. Абросимов, Ю.А. Родина, Е.В. Жуковская, А.Ф. Карелин, А.Ю. Щербина	
Профилактическая мастэктомия у носительницы мутаций в генах <i>PTEN</i> и <i>CHEK2</i>	116
С.Н. Михайлова, Т.П. Казубская	
Генетические факторы риска развития метаболических нарушений у детей с гемобластозами, получавших химиотерапию	117
Т.В. Наседкина, А.Р. Железняк, С.М. Шумилова, Е.В. Жуковская, А.Ф. Карелин	
3D-принтинг и индивидуальное протезирование в детской онкоортопедии: клинический случай	118
В.Д. Науменко, А.П. Маслов, Ю.М. Богдаев	
Опыт терапии рефрактерных форм ОМЛ у детей с использованием иммунотерапии ЕК-клетками	119
М.Г. Наумович, Т.В. Шман, Е.П. Вашкевич, Ю.А. Баровская, Н.П. Кирсанова, Ю.Е. Марейко, Н.В. Минаковская, О.В. Алейникова	
Развитие солидной опухоли на фоне гигантского врожденного диспластического невуса: описание клинического случая	120
Н.Ю. Пищаева, О.В. Спичак, Ю.А. Якимов	
Трансплантация микробиоты в клинике ТГСК (НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой)	121
А.В. Плотникова, О.А. Прокофьева	
Случай дебюта миелодиспластического синдрома с мутацией в гене <i>SAMD9</i> под маской иммунной тромбоцитопении у ребенка 6 месяцев	122
О.С. Селезнева, Е.М. Головина, Л.Д. Орешкина, М.Р. Погосян, К.И. Кадырова, К.С. Асланян	
Трансплантация фекальной микробиоты у реципиентов аллогенной трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток	123
Г.З. Серегин, Г.О. Бронин, А.В. Лифшиц, М.Р. Журавель, Е.А. Журавель, Е.А. Бурцев, Б.М. Курманов, В.В. Константинова, И.О. Власова	
Электронная система оценки качества оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология и гематология»	124
А.С. Слинин, Ф.Н. Костин, О.В. Алейникова, Г.А. Новичкова	
Эволюция органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы у детей. Российский опыт	125
Т.Л. Ушакова, В.Г. Поляков, О.В. Горовцова, Ю.А. Серов, О.В. Югай, Ю.А. Кюн, А.А. Яровой, С.В. Саакян, И.А. Летягин, Н.В. Матинян, И.А. Трофимов, И.В. Погребняков, О.А. Иванова, В.А. Яровая, Э.Р. Виршке, Б.И. Долгушин, С.Р. Варфоломеева	
Применение посттрансплантационного циклофосфамида при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток после тотального облучения тела у детей с острым лимфобластным лейкозом. Опыт одного Центра	126
Ю.Г. Федюкова, И.С. Зюзгин, С.А. Волченков, С.Н. Новик	
Посттромботический синдром у детей: частота встречаемости и клинические особенности	127
Т.Ю. Яфошкина, Д.В. Федорова, Д.Б. Флоринский, А.Е. Руднева, П.А. Жарков	

Опыт применения новых пероральных антикоагулянтов в клинической практике	128
Т.Ю. Яфوشкина, Ю.А. Шифрин, Д.В. Федорова, Д.Б. Флоринский, Д.А. Евстратов, П.А. Жарков	

РАЗДЕЛ 3. ТЕЗИСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ УЧАСТНИКОВ КОНГРЕССА

Концепция персонализации реабилитационных мероприятий на втором этапе на основании изучения поздних осложнений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и оценки физического статуса: опыт одного Центра	129
А.Б. Абросимов, Е.В. Румянцева, Е.В. Жуковская, А.Ф. Карелин	
Персистенция донорских клеток после иммунотерапии гаплоидентичными естественными киллерными клетками при острых лейкозах	130
Е.И. Горбач, Е.А. Ласюков, М.Г. Наумович, А.С. Пунько, Е.П. Вашкевич, А.А. Мигас, Т.В. Шман	
Взаимосвязь полиморфизмов генов белков-переносчиков SLC01B1 и ABCB1 с токсическими эффектами высокодозного метотрексата при остром лимфобластном лейкозе у детей	131
О.Д. Гурьева, Т.Т. Валиев, М.И. Савельева	
Клинический случай успешного лечения инфекционных осложнений трансфузиями гранулоцитов у пациента с X-сцепленным тяжелым комбинированным иммунодефицитом	132
Л.М. Гущина, М.Г. Наумович, Н.П. Кирсанова, Ю.Е. Марейко, Н.В. Минаковская, Н.А. Мательский, О.А. Мишкова, И.В. Пролесковская	
Синдром растущей тератомы у пациента со смешанной герминативно-клеточной опухолью яичка	133
Б.А. Калимуллин, И.В. Осипова, В.Ю. Шапиро	
Пути оптимизации питания в детской онкохирургии в концепции Fast-track	134
И.В. Коровина	
Результаты лечения острых рецидивирующих/рефрактерных лейкозов с применением ТГСК (опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина)	135
И.О. Костарева, К.И. Киргизов, Т.Т. Валиев, Н.А. Батманова	
Актуальность применения телемедицинских технологий по профилю «детская онкология и гематология»	136
Ф.Н. Костин, Е.В. Дерипапа, А.С. Слинин	
Опыт применения электронной системы оценки качества оказания медицинской помощи в службе детской онкологии и гематологии	137
Ф.Н. Костин, А.С. Слинин	
Повозрастная заболеваемость злокачественными новообразованиями у детей Курской области	138
Г.В. Куденцова, Н.В. Чаплыгина, У.С. Станоевич, И.В. Зоря	
Сравнение стандартной и редуцированной дозы плериксафора для комбинированной мобилизации периферических гемопоэтических стволовых клеток у аллогенных доноров	139
Е.Е. Курникова, П.Е. Трахтман, И.Б. Кумукова, Ю.Н. Гарлоева, Р.Д. Хисматуллина, Д.Е. Першин	
Молекулярно-генетическая диагностика синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям у детей (2020–2025 гг.: промежуточные итоги работы)	140
М.А. Курникова, Ю.М. Мареева, А.С. Саломатина, Н.В. Клипина, Р.Х. Абасов, Е.В. Райкина, А.Е. Друй, Г.А. Новичкова, Л.А. Ясько	

- Эндоскопические методы диагностики реакции «трансплантат против хозяина» кишечной формы у детей. Опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина** 141
В.В. Лозовая, О.А. Гусарова, Р.С. Савосин, О.А. Малихова, А.О. Туманян, Т.З. Алиев, К.И. Киргизов, И.О. Костарева
- Фатальные синдромы предрасположенности к опухолям: наперегонки с судьбой** 142
Ю.М. Мареева, М.А. Курникова, А.С. Саломатина, Л.А. Ясько
- Острый лимфобластный лейкоз у гомозиготных близнецов. Клинический случай** 143
И.В. Осипова, Р.З. Шаммасов, Е.И. Низамутдинова, И.Н. Черезова, И.Н. Нуритдинов
- Опыт лечения лимфобластных лимфом из клеток-предшественниц у детей и подростков по протоколам ALL IC-BFM 2002/2009** 144
Т.Ю. Павлова, Т.Т. Валиев
- Случай дебюта первичного иммунодефицита под маской приобретенной апластической анемии у девочки 11 лет** 145
М.Р. Погосян, О.С. Селезнева, Е.М. Головина, К.И. Кадырова, К.С. Асланян
- Результаты лечения детей с ОЛЛ по протоколу BFM-2002 за период с 2010 г. по 2019 г.** 146
Д.К. Полосухина, М.А. Моргунова, М.О. Петрухина, В.В. Свитачев, И.В. Курилова
- Билатеральная нефробластома. Описание клинического случая** 147
М.Е. Прокофьев, М.В. Телешова, И.В. Доронина, Н.Н. Меркулов, А.М. Митрофанова, Н.А. Кривенцова, Д.Ю. Качанов
- Эволюция паспорта службы по профилю «детская онкология и гематология»** 148
А.С. Слинин, Ф.Н. Костин
- Применение селективной плазмофильтрации у ребенка с тяжелым течением антифосфолипидного синдрома** 149
И.И. Спичак, С.Е. Цветкова, С.Г. Коваленко, О.О. Сударева
- Роль наследственной предрасположенности в развитии миелоидных неоплазий с моносомией/делецией 7 хромосомы** 150
Д.В. Федорова, А.В. Павлова, А.Я. Аведова, Е.А. Деордиева, А.В. Пшонкин, Н.С. Сметанина
- Результаты лечения Т-линейного острого лимфобластного лейкоза** 151
М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев, Н.А. Батманова

Раздел 1. Тезисы устных докладов участников Конгресса

Возможности технологии пространственной транскриптомики Visium 10× для изучения АККЛ у детей

Д.С. Абрамов, Е.В. Волчков, Н.В. Мякова

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

Цель. Изучить гетерогенность ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы у детей ALCL.

Материалы и методы. 148 пациентов с ALK позитивной АККЛ. Методы исследования: гистологический, метод пространственной транскриптомики на гистологических срезах из парафиновых блоков.

АККЛ с перестройкой гена *ALK* – одна из наиболее частых Т-клеточных лимфом у детей, отличающаяся хорошим ответом на проводимую терапию. Однако, несмотря на внедрение новых подходов в терапии, прогрессия и рецидивы заболевания являются основной проблемой для таких пациентов, особенно в случаях с редкими гистологическими формами данной лимфомы, и требуют дальнейшего изучения в контексте поиска новых терапевтических опций.

Технологии изучения пространственной транскриптомики на гистологических срезах совер-

шили революцию в изучении фиксированных в формалине тканей, позволив изучать клеточную гетерогенность в исследуемом образце. Мы представляем первые результаты собственного исследования по технологии пространственной транскриптомики Visium 10× на образцах ALK позитивной АККЛ у детей. В ходе доклада будут освещены вопросы дифференциальной экспрессии генов, как между образцами (рефрактерное течение АККЛ, мелкоклеточный гистологический вариант, опухоль с ответом на терапию), так и на уровне клеточных типов в рамках одного среза (опухолевая популяция, микроокружение). Полученные данные позволят охарактеризовать специфические паттерны экспрессии в различных клеточных линиях и выделить ключевые гены, которые ответственны как за прогрессию опухоли, так и за взаимодействие опухоли с микроокружением.

Опыт применения фармакоэкономического моделирования для расчета затрат на проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с гемобластозами

А.Б. Абросимов, Д.С. Блинов, М.А. Масчан

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

Актуальность. Сложность при расчете стоимости трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) заключается в необходимости учета используемых комбинаций лекарственных препаратов (ЛП), клинических эффектов лечения и возникающих у пациента проблем, отчего набор ЛП изменяется. Дискуссионным является и периодизация этапов.

Цель. Определить затраты, их структуру на 1 год курации усредненной модели ребенка, которому была выполнена ТГСК по поводу гемобластоза с использованием двух методов профилактики РТПХ: TCRa/b/CD19-деплеции (TCR) и деплеции *in vivo* высокими дозами циклофосфида (PtCy) на основании фармакоэкономического моделирования. Провести периодизацию этапов. Сравнить полученные затраты.

Материалы и методы. Ретроспективно по параметрам: заболевание, его статус, номер ТГСК, тип донора подобраны две “match paired” группы детей ($n = 101$) с гемобластозами, которым проведена ТГСК с использованием TCR ($n = 62$) и PtCy ($n = 39$) в период с мая 2013 г. по январь 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Для фармакоэкономического моделирования использована модель Маркова со следующими суррогатными точками: кумулятивные риски развития рецидива, острой и хронической РТПХ, трансплантационно-ассоциированной летальности, общей, бесобытийной выживаемости и выживаемости без рецидива и РТПХ, последние три использованы также в качестве конечных. Указанные показатели применены для расчета частоты использования медицинских услуг (МУ) и ЛП на модель весом 35 кг, площадью поверхности тела 1,1 м². Расчет затрат производился на основании методики, установленной Приказом №556 от 13.08.2015 Минздрава России и средневзвешенных цен за период. Все затраты разделены на непрямые, прямые: медицинские и немедицинские.

Результаты. Общие затраты за 1 год: TCR 6 702,094 тыс. руб.; PtCy 7 325,661 тыс. руб. На основании динамики изменения конечных точек во времени, изменения затрат произведена периодизация на 2 этапа: 1-й – от момента госпитализации в отделение до 30-х суток, 2-й – от 31-х суток до 1 года. Общие затраты для TCR были выше на 1-м этапе и ниже на 2-м по сравнению с PtCy.

Выводы. Фармакоэкономическое моделирование позволяет рассчитать затраты на годовую курацию одного ребенка, перенесшего ТГСК, определить их структуру, провести периодизацию этапов, сравнить результаты по двум методам профилактики РТПХ, использовать результаты для проведения фармакоэкономического анализа.

Новое в лечении Т-клеточной лейкемии: опыт группы «Москва–Берлин»

М.И. Абу Джабал¹, Ю.В. Румянцева^{1,2}, О.И. Быданов¹, А.М. Попов¹, Л.И. Жарикова^{1,2}, С.Н. Лагойко¹, А.П. Шапочник³, А.И. Карачунский^{1,2}

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.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург

Актуальность. Т-клеточные формы острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ) значительно отличаются по своим биологическим характеристикам от В-линейных вариантов, а в клиническом плане они более неблагоприятны и хуже поддаются терапии.

Цель. Оптимизация терапии пациентов с Т-ОЛЛ путем разделения пациентов на группы в зависимости от риска рецидива с целью выработки риск-адаптированной терапии и оценка эффективности различных терапевтических опций в отдельных подгруппах пациентов.

Материалы и методы. В исследование включено 763 пациента с первичным Т-ОЛЛ в возрасте от 1 года до 18 лет, зарегистрированных в базе данных исследовательской группы «Москва–Берлин» в период с 21.11.2014 по 01.01.2023, из 59 центров Российской Федерации и Республики Беларусь. Все пациенты получали терапию по протоколу ALL-MB 2015. В 2014–2018 гг. пациентов стратифицировали на группы риска (низкого (LR), промежуточного (IR) и высокого (HR)) на основе инициального иммунофенотипа, экспрессии CD1, ответа на индукционную терапию. В 2019–2022 гг. применялась пересмотренная стратификация, основанная на экспрессии CD1 и TCR на опухолевых клетках, раннем ответе на терапию (15 день).

Результаты. Бессобытийная выживаемость (EFS) в целом для всех пациентов составила $73 \pm 2\%$. В 2014–2018 гг., согласно 1-му варианту стратификации, пациенты распределились

на группы риска следующим образом: LR – 211 (61,7%), IR – 92 (26,9%), HR – 39 (11,4%). EFS составила $74 \pm 3\%$ (LR), $66 \pm 5\%$ (IR) и $69 \pm 7\%$ (HR). По результатам рандомизированного исследования в группе LR идарубицин (IDA) не показал преимущества перед даунорубицином (DNR): EFS составила $77 \pm 6\%$ (IDA) и $82 \pm 5\%$ (DNR), $p = 0,34$. В группе IR добавление 2-й фазы индукции (протокол Ib) привело к существенному увеличению выживаемости: EFS составила $78 \pm 8\%$ и $53 \pm 12\%$ соответственно; $p = 0,24$. В 2019–2022 гг., согласно 2-му варианту стратификации, распределение на группы было следующим: LR – 144 (34,2%), IR – 175 (41,6%), HR – 102 (24,2%). EFS составила $82 \pm 4\%$ (LR), $78 \pm 4\%$ (IR) и $62 \pm 5\%$ (HR). В группе HR среди пациентов с TIV-ОЛЛ обнаружены различия в выживаемости в зависимости от типа экспрессируемых TCR: EFS у пациентов с TCR $\alpha\beta$ составила $43 \pm 13\%$, тогда при экспрессии TCR $\gamma\delta$ – $77 \pm 9\%$; $p = 0,06$.

Выводы. Пациенты с Т-ОЛЛ являются гетерогенной группой, которая может быть разделена на подгруппы, имеющие различный прогноз и требующие различной терапии, на основе инициальных факторов и раннего ответа на терапию. Использование 2-й фазы индукции у пациентов в группе Т-IR привело к увеличению выживаемости. Подгруппа пациентов с TIV TCR $\alpha\beta$ -ОЛЛ имеет самый неблагоприятный прогноз и требует выработки новых подходов к терапии.

Доказательная генетика: подходы к интерпретации патогенетической значимости новых генетических вариантов

М.Ю. Алексенко¹, В.В. Захарова², В.В. Бриллиантова¹, К.Р. Бутов¹, А.Л. Хорева¹, М.А. Курникова¹, А.Л. Козлова¹, Ю.А. Родина¹, А.Ю. Щербина¹, Е.В. Райкина¹

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

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Цель. Провести функциональные исследования генетических вариантов неясного клинического значения, потенциально влияющих на сплайсинг и/или уровень экспрессии мРНК.

Материалы и методы. В качестве материала использовали ДНК или мРНК, выделенную из мононуклеаров периферической крови. Подготовку ДНК-библиотек осуществляли методом селективного гибридизационного обогащения с применением кастомной панели зондов производства Roche (Швейцария), включающей 458 генов, ассоциированных с различными иммунодефицитами, согласно протоколу производителя. Секвенирование проводили на платформе NextSeq Illumina методом парно-концевого чтения (126 × 2). Обработку данных секвенирования проводили с использованием собственного автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека и аннотацию найденных вариантов по всем транскриптам базы RefSeq. Для предварительной оценки влияния на сплайсинг использовали программы SpliceAI и ASSP. Выделение РНК выполняли с помощью набора TRIzol (Invitrogen), обратную транскрипцию – с помощью набора Mint (Евроген). Концентрацию РНК оценивали на Nanodrop One (Thermo Fisher Scientific). Оценку экспрессии РНК проводили методом количественной ПЦР в режиме

реального времени на приборе Rotor-Gene Q (Qiagen). Прямое секвенирование по Сэнгеру проводили на капиллярном секвенаторе Genetic Analyzer 3500XL (Applied Biosystems).

Результаты и обсуждение. По результатам секвенирования кДНК генетических вариантов неясного клинического значения, потенциально влияющих на сплайсинг, установлено, что варианты ELANE с.570G>A (het) и LCP2 с.772+1G>C (homo) приводят к нарушению процесса сплайсинга и укорочению транскрипта мРНК на 30 п.о. и на целый экзон соответственно. При оценке экспрессии мРНК выявлено, что варианты XRCC4 с.25delC (het) и CORO1A с.19C>T (hemi) не приводят к изменению экспрессии мРНК по сравнению с уровнем экспрессии у здоровых доноров. Стоит отметить, что нормальный уровень экспрессии мРНК у пациента с заменой в гене CORO1A сочетался с практически полным отсутствием белка по данным вестрен-блота.

Выводы. Функциональные исследования на уровне мРНК могут служить источником дополнительной информации и могут существенно помочь в интерпретации того или иного генетического варианта. Исследования, проводимые исключительно на уровне мРНК, не всегда дают достаточно сведений для однозначной интерпретации и нередко нуждаются в дополнении исследованиями на белковом уровне.

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при злокачественных новообразованиях у детей: опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Т.З. Алиев, К.И. Киргизов, И.О. Костарева, К.А. Сергеенко, Е.Б. Мачнева, Н.А. Бурлака, Н.Г. Степанян, Р.Р. Фатхуллин, Ю.В. Лозован, Т.И. Потемкина, К.В. Митраков, М.В. Рубанская, Г.Б. Сагоян, А.М. Сулейманова, А.С. Тёмный, О.М. Романцова, Т.Т. Валиев, Н.А. Батманова, О.А. Капкова, В.Г. Поляков, А.П. Казанцев, С.Р. Варфоломеева

Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Актуальность. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) улучшает исходы у пациентов с гематологическими и онкологическими (солидными) злокачественными новообразованиями (ЗНО).

Материалы и методы. В ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за период 2020–2022 гг. проведено 159 ауто-ТГСК для пациентов со злокачественными новообразованиями: гематологические: лимфомы (Беркитта, Ходжкина) (ЛБ, ЛХ) – центр НХЛ и ЛБ в РФ: ломустин/этопозид/цитарабин/мельфалан; онкологические: нейробластома (НБ) – протоколы COG/NB: треосульфат/мельфалан; герминогенная опухоль (ГКО) – протокол MAKEI 2005: тандемный режим тиотепа-содержащий; опухоль Вильмса (ОВ) – SIOP RTSG: мельфалан; саркома Юинга (СЮ) – протокол RESTART, EE: треосульфат/мельфалан; медуллобластома (МБ) – протоколы группы HIT, ATPO: тандемный режим тиотепа-содержащий; ретинобластома (РБ) – центр РБ в РФ: карбоплатин/вепезид/циклофосфамид; плевро-пульмональная бластома (ППБ) – по согласованию с PPB-registry: треосульфат/мельфалан. Все кондиционирования проводились на фоне стандартной сопроводительной терапии.

Результаты. За 24 мес проведено 159 ауто-ТГСК. Пол М=86, Ж=73; 1:1,1. Медиана возраста: 110,5 месяца (11–210). Пациенты с гематологическими заболеваниями: ЛХ и ЛБ – 17 пациентов: умер –

1, рецидив – 7, прогрессия – 1. Пациенты с солидными ЗНО: НБ-85 пациентов: умер – 8, рецидив – 9, прогрессия – 3; СЮ – 26 пациентов: умер – 5, рецидив – 8, прогрессия – 6; ОВ – 16 пациентов: умер – 2, рецидив – 3, прогрессия – 1; ГКО – 8 пациентов: умер – 0, рецидив – 0, прогрессия – 1; РБ – 3 пациента: умер – 1 пациент, рецидив – 0 прогрессия – 1; ППБ – 1 пациент: умер – 0, рецидив – 0, прогрессия – 0; МБ – 3 пациента: умер – 1, рецидив – 0 прогрессия – 0. Осложнения на этапе ауто-ТГСК: мукозит 1–3 степени (ст.), нейтропенический энтероколит 1–2 ст., токсикодермия 1–3 ст., перианальный дерматит 1–2 ст., вторичная артериальная гипертензия, пневмония (односторонняя/двухсторонняя), цистит. Из 159 пациентов (100%): умерли – 18 пациентов (11%): от осложнений в раннем посттрансплантационном периоде – 3 (2%), от основного заболевания – 15 (9%). Прогрессия основного заболевания – 13 пациентов (8%). Рецидив основного заболевания: 27 пациентов (17%). Медиана восстановления гемопоэза: 12 день (9–15). Медиана наблюдения: 13 месяцев (2–24).

Выводы. Ауто-ТГСК у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями является опцией терапии с приемлемыми результатами. Каждый пациент требует индивидуального подхода к ведению на этапе ТГСК и последующего наблюдения.

Оценка изменения состава тела у детей после ТГСК с использованием метода разведения дейтерия и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии: промежуточные результаты исследования

Ю.А. Алымова¹, А.Ю. Вашура¹, С.Г. Руднев²

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

²ФГБУН ИВМ им. Г.И. Марчука РАН

Цель. Апробация метода разведения дейтерия (МРД) для оценки состава тела у детей с онкологическими заболеваниями на этапе ТГСК.

Материалы и методы. Проспективное исследование проводится на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России при поддержке Международного агентства атомной энергии (МАГАТЭ). В исследование включаются пациенты с ОЛЛ, ОМЛ, лимфомами и апластической анемией, в возрасте от 5 до 15 лет, которым следующим этапом терапии планировалось проведение ТГСК (впервые), а также с отсутствием противопоказаний для приема пищи/жидкости *per os* и проведения биоимпедансного анализа состава тела (БИА). Пациенты обследовались перед ТГСК и на ранних сроках после его проведения: за 30–10 суток до ТГСК (этап 1), между –2 и +2 сутками ТГСК (этап 2), от 30 до 45 суток после ТГСК (этап 3), от 100 до 125 суток после ТГСК (этап 4). Процедура обследования включала применение МРД (1, 4 этапы), рентгеноденситометрии (1, 4 этапы), БИА (1–4 этапы), антропометрические измерения (1–4 этапы) с оценкой соматотипа по схеме Хит-Картера (1, 4 этапы), а также измерение силы сжатия кисти, оценку потребляемой пищи, объема и качества нутритивной поддержки (пищевой дневник, данные листа назначения) и оценку токсических эффектов по шкале СТСАЕ 5.0

МРД применяется в соответствии с методическими рекомендациями МАГАТЭ. Перед началом использования МРД была отработана методика тиндализации проб дейтерированной воды для обеспечения бактериологической безопасности. На основе содержания дейтерия в пробах слюны пациента через 3 и 4 часа после приема дейтерированной воды, измеренного с помощью инфракрасного Фурье-спектрометра Bruker Tensor 27 (Bruker Optics GmbH, Германия), оценивали общий объем воды в организме. На основе зависящего от возраста и пола коэффициента гидратации тощей массы количественно оценивали тощую

массу пациента. Сопоставляли результаты оценки состава тела пациентов на основе МРД, рентгеноденситометрии и БИА.

Результаты. На текущем этапе включено 35 детей. Все пациенты нуждались в парентеральной нутритивной поддержке, которая проводилась на этапах 2 и 3 ($n = 35$) и на этапе 4 ($n = 6$). Начиная с этапа 3 все пациенты получали энтеральную нутритивную поддержку. МРД реализован у 7 пациентов. Причинами ограниченного проведения МРД были наладка методики в первые несколько месяцев набора пациентов ($n = 15$), клинические проблемы, препятствующие приему дейтерированной воды – 5, отказ родителей от выполнения обследования МРД в связи с радиофобией – 6, отказ пациентов в процессе выполнения обследования – 2. У троих пациентов МРД выполнен только на этапе 1 (в связи с невозможностью приема дейтерированной воды на этапе 4 из-за эметического синдрома и/или диарейного синдрома). Проведение статистического анализа на текущем этапе преждевременно, однако наблюдается тенденция к разности отдельных показателей тканевого состава тела при использовании МРД и рентгеноденситометрии и соответствию показателей при использовании МРД и БИА. У детей с существенными колебаниями общей воды эти различия становились большими. Выявилось снижение безжирового компонента и скелетно-мышечной массы и общая тенденция увеличения жировой массы у детей на этапах 2 и 3.

Выводы. Обнаружено, что применение МРД у выбранной когорты пациентов ограничено в связи с осложнениями терапии основного заболевания и радиофобией. У пациентов, обследованных всеми методами, обнаружено тесное соответствие средних значений оценок состава тела на основе МРД и БИА, в то время как соответствующие оценки на основе МРД и рентгеноденситометрии значительно различались.

Терапия злокачественных лимфопролиферативных новообразований у пациентов с ПИД с дефектами репарации ДНК

Л.Х. Андержанова

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

Цель. Изучение особенностей терапии злокачественных новообразований (ЗНО) у пациентов с ПИДС.

Материалы и методы. В исследование включены 14 пациентов с АТ и 10 пациентов с СН, которые наблюдались и полностью завершили терапию ЗНО в период с 01.01.2007 по 31.12.2022 в НМИЦ ДГОИ имени Д. Рогачева.

Результаты и обсуждение. Среди 14 пациентов с АТ выявлено 16 случаев онкологических заболеваний: 3 случая - Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), 2 - В-клеточного ОЛЛ, 6 - зрелых В-клеточных неходжкинских лимфом (В-НХЛ), 2 - лимфомы Ходжкина (ЛХ), 1 - НК/Т-клеточной лимфомы, 1 - Т-лимфобластной лимфомы, 1 - медуллобластомы. Среди 10 пациентов с СН выявлено всего 12 случаев ЗНО: 6 - диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), 1 - ЛХ, 2 - периферической Т-клеточной лимфомы, 2 - Т-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, 1 - эпителиоидной рабдомиосаркомы. Среди всех ЗНО преобладали зрелые В-НХЛ - 42%, из них чаще всего встречалась ДВККЛ - 91%. Среди всех ПИДС отмечено 4 случая развития второй опухоли: 2 случая у пациентов с АТ, 2 - у пациентов с СН. Диагноз ПИДС до начала

терапии злокачественной опухоли был заподозрен или подтвержден в 62% случаев у пациентов с АТ, в 100% случаев у пациентов с СН. Терапия проводилась согласно протоколам по нозологическим формам с модификациями доз химиопрепаратов. Среди пациентов с АТ редукция доз химиопрепаратов проводилась в 93% случаев, среди СН - в 80% случаев. Уровень достижения ремиссии был достаточно высоким: пациенты с АТ - 81%, пациенты с СН - 58%. По нашим данным использование схем терапии с редуцированными дозами химиопрепаратов позволяют получить удовлетворительный профиль токсичности без снижения общей эффективности лечения.

Выводы. Применение стандартных протоколов терапии у пациентов с ПИДС может привести к летальному исходу, поэтому важно исключать или подтверждать ПИДС у ребенка до начала специфической терапии ЗНО. Для достижения результата при лечении ЗНО у пациентов с ПИДС требуется подтверждение диагноза иммунодефицита, интенсивная сопроводительная терапия и обязательное взаимодействие детского онколога-гематолога, иммунолога и трансплантолога.

Молекулярно-направленная терапия нейробластомы: от таргетного секвенирования к персонифицированной терапии

Н.А. Андреева, Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская, Л.Л. Рабаева, Н.В. Мякова, Д.В. Литвинов, Н.В. Жуков, А.Е. Друй

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

Актуальность. Наиболее характерными молекулярно-генетическими изменениями при нейробластоме (НБ), значимыми для прогнозирования заболевания, являются хромосомные нарушения. Несмотря на более редкое выявление нуклеотидных вариантов, интерес к проведению высокопроизводительного секвенирования ткани опухоли определяется необходимостью поиска мишеней для персонализированной терапии для пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом. При этом опции для таргетной терапии при НБ изучены недостаточно. Наряду с относительно частым выявлением онкогенных вариантов в гене *ALK*, являющихся наиболее изученной мишенью для таргетной терапии НБ на данный момент, обнаруживаются и другие aberrации с изученной соответствующей молекулярно-направленной терапией при других заболеваниях.

Цель. Изучить частоту выявления мишеней для персонифицированной терапии и переносимость интенсифицированной терапии у пациентов с НБ.

Материалы и методы. За период с 2018 по 2023 г. на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева 161 пациенту с верифицированным диагнозом НБ/ГНБ был осуществлен поиск мутаций с помощью целевого высокопроизводительного секвенирования QIASeq (Qiagen, Германия). Определение амплификации гена *ALK* проводилось методами мультиплексной амплификации лигированных зондов и флуоресцентной гибридизации *in situ*. Персонализированная терапия назначалась исходя из имеющихся на момент инициации терапии литературных данных по эффективности различных препаратов. Эффективность и переносимость терапии оценивалась по состоянию на 12.04.2023.

Результаты. У 18,6% (30/161) пациентов выявлены маркеры чувствительности к молекулярно-направленной терапии, классифицированные не ниже уровня IIC, согласно классификации соматических генетических вариантов, AMP/ASCO/CAP: 11,2%

(18/161) – миссенс-мутации *ALK*, 1,9% (3/161) – амплификация *ALK*, 3,7% (6/161) – aberrации в генах семейства тирозинкиназ (*MAP2K1*, *BRAF* ($n = 2$), *PDGFRA*, *FGFR3*, *EGFR*), 1,9% (3/161) пациентов характеризовались условно высоким уровнем TMB (>10 мутаций на Mb). 10% (16/161) пациентов в последующем назначена терапия: 13/16 – *ALK*-ингибиторами (1 – алектиниб, 3 – лорлатиниб, 4 – кризотиниб, 5 – церитиниб), 2 – пембролизумаб, 1 – иматиниб. Персонализированная терапия назначалась дополнительно к основной терапии (в 5 случаях – в 1 линии, в 11 – в терапии 2 и последующих линий). Медиана длительности персонализированной терапии составила 4,8 мес (разброс 0,3–46,4 мес). Печеночная токсичность 3–4 степени наблюдалась в 2 случаях при применении церитиниба, нивелировавшаяся после замены препарата на лорлатиниб в одном случае, и последовательном применении с динутуксимабом бета в другом. У одного пациента наблюдалась гастроинтестинальная и неврологическая токсичность 3–4 ст. при сочетании пембролизумаба с динутуксимабом бета. В настоящее время 8 пациентов продолжают таргетную терапию без признаков прогрессии заболевания: 3 – в комбинации с 1 линией терапии, 2 – с противорецидивной полихимиотерапией, 3 – в монорежиме в течение 6, 24 и 39 мес. Семь пациентов прервали терапию в связи с развитием прогрессии заболевания и один – в связи с развитием неврологической токсичности 3–4 ст.

Выводы. В ходе проведения высокопроизводительного секвенирования опухоли у пациентов с НБ aberrации *ALK*, как мишень для таргетной терапии, выявляется в 13%. Переносимость комбинированной терапии с *ALK*-ингибиторами удовлетворительная. Значительно реже (в 5,6% случаев) обнаружены другие мишени для терапии, для оценки эффективности и безопасности которых необходим систематический сбор информации о пациентах, получающих подобное лечение вне клинических исследований.

Лапароскопические резекции печени. Вчера, сегодня, завтра

Д.Г. Ахаладзе, И.В. Твердов, Н.Н. Меркулов, Н.Г. Ускова, С.Р. Талыпов, А.А. Кривоносов, Н.С. Грачёв

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

Лапароскопические резекции печени в детской онкологии остаются малоизученной проблемой вследствие низкой распространенности новообразований печени у детей в сравнении со взрослыми пациентами. Незначительное количество публикаций, посвященных данной теме, ограничено описанием отдельных клинических наблюдений или серий случаев с максимальным количеством 36 пациентов. На сегодняшний день не существует единого мнения о показаниях к применению лапароскопического доступа при новообразованиях печени, оперативные вмешательства различаются по уровню сложности в зависимости от размеров и локализации новообразования, объема резекции печени, анамнеза болезни, возраста пациента, опыта хирурга и иных факторов.

За период с 2018 по 2023 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева из минимально инвазивного

доступа прооперированы 46 пациентов в возрасте от 2 месяцев до 17 лет. Проанализированы ближайшие и отдаленные результаты лечения, в том числе в сравнении с открытыми резекциями печени с использованием метода псевдорандомизации, разработана шкала сложности лапароскопических резекций печени у детей, определяющая показания для минимально инвазивного доступа в зависимости от опыта хирурга, проводится исследование кривых обучаемости лапароскопическим резекциям печени в зависимости от уровня сложности резекции печени. Полученный опыт позволяет в ближайшей перспективе расширить показания для лапароскопических вмешательств, в том числе для проведения паренхимосберегающих и центральных резекций печени, что может улучшить результаты лечения детей с новообразованиями печени.

Хирургия при местно-распространенных опухолях с инвазией нижней полой вены

Д.Г. Ахаладзе, И.В. Твердов, Н.Н. Меркулов, Н.Г. Ускова, С.Р. Талыпов, А.А. Кривоносов, Н.С. Грачёв

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

Инвазия нижней полой вены при новообразованиях абдоминальной локализации считается редким и малоизученным состоянием в детской солидной онкологии. Хирургическое лечение подобных пациентов сопряжено с высокими рисками осложнений и неблагоприятного исхода, а также техническими трудностями, связанными с интра- и послеоперационным ведением пациентов. Оперативные вмешательства при новообразованиях с инвазией нижней полой вены отличаются по степени сложности и особенностям этапов операции в зависимости от локализации и протяженности инвазии опухоли, что требует тщательной предоперационной подготовки, слаженной работы хирургов различных специальностей, анестезиологов-реаниматологов, детских онкологов, гематологов, эндокринологов, специ-

алистов ультразвуковой и лучевой диагностики и специалистов иных профилей. Наибольшей концентрации ресурса требует лечение новообразований с инвазией нижней полой вены на уровне от гепатикокавального конfluence до правого предсердия (желудочка).

Данное сообщение посвящено ретроспективному анализу ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с опухолевой инвазией нижней полой вены и камер сердца за период с 2018 по 2023 г. Описаны основные особенности подобных оперативных вмешательств, показания для реконструкции магистральных сосудов, назначения антикоагулянтной терапии, детали ведения пациентов в послеоперационном периоде.

Организация мультицентрового исследования «Хирургическое лечение новообразований поджелудочной железы у детей»

Д.Г. Ахаладзе, И.В. Твердов, Н.Г. Ускова, С.Р. Талыпов, Н.С. Грачёв

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

Новообразования поджелудочной железы редко встречающаяся патология в детской практике (0,018 случая на 100 000 населения). В связи с невозможностью набора большой выборки пациентов в одном центре не существует четко разработанных протоколов и схем терапии для ведения таких пациентов. Единственным методом лечения, доказавшим свою эффективность, является хирургическое лечение, а именно полное удаление новообразования с резекцией поджелудочной железы.

Хирургия поджелудочной железы у детей имеет множество особенностей, одной из основных является то, что паренхима поджелудочной железы в педиатрической практике отличается более мягкой консистенцией, что, в свою очередь, осложняет наложение панкреатодигестивного анастомоза, вызывая технические трудности, и снижает его герметичность.

Лапароскопический доступ при резекциях поджелудочной железы является приоритетным. Исходя из данных, представленных на платформе «Bing Australian Bureau of Statistics, GeoNames, Microsoft, Navinfo, OpenStreetMap, TomTom, Wikipedia», за 2021 год была выполнена 41 лапароскопическая резекция поджелудочной железы (одна из которых является роботассистированной). Подавляющее

большинство проводимых резекций поджелудочной железы из минимально инвазивного доступа – дистальные резекции с сохранением селезеночных сосудов (~83,5% от числа проводимых лапароскопических резекций). Кривой обучаемости лапароскопическим резекциям поджелудочной железы на данный момент не существует, это также связано с необходимостью накопления значительного опыта выполнения таких оперативных вмешательств.

Отделение онкологии и детской хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» в своих стенах накапливает и концентрирует опыт ведения и лечения пациентов с образованиями поджелудочной железы со всей страны. За период с июля 2019 г. по март 2023 г. были оперированы 18 пациентов без летальных исходов.

На данный момент организация мультицентровых исследований является приоритетной задачей с точки зрения дальнейшего развития хирургического лечения образований поджелудочной железы у детей. Именно накопление большого пула пациентов с данной патологией может привести к созданию общих протоколов ведения, а также увеличению числа лапароскопических резекций.

Опыт применения иммунотерапии ОЛЛ препаратом блинатумомаб в детском многопрофильном стационаре города Санкт-Петербурга

Э.Г. Бойченко, И.А. Гарбузова, М.А. Прудникова, Н.А. Филатова, Е.Е. Усманская, Н.Н. Иванов, С.М. Мухина

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

Материалы и методы. За период с 08.04.2016 по 08.12.2022 в отделении онкогематологии СПб ГБУЗ ДГМКСЦВМТ иммунотерапию препаратом блинатумомаб получили 34 пациента (20 мальчиков и 14 девочек) с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в возрасте от 2 лет до 17,5 года (медиана возраста 11 лет). Девяти пациентам потребовалось проведение повторного курса иммунотерапии, всего проведено 43 курса блинатумомаба. Причинами для перевода пациентов на иммунотерапию были рецидивы заболевания (17 пациентов, из них у 6 – после ТГСК), рефрактерное течение ОЛЛ (9 пациентов: первичная рефрактерность – 2, персистенция МОБ – 7), тяжелые осложнения химиотерапии (4 пациента) и ведение по Пилотному протоколу ОЛЛ-МБ 2019 (4 пациента). Доза препарата для детей весом до 40 кг составила: первая неделя – 5 мкг/кв.м./сут., 2–4 недели – 15 мкг/кв.м./сут., более 40 кг: первая неделя – 9 мкг/сут., 2–4 недели – 28 мкг/сут.

Результаты. На фоне терапии блинатумомабом наблюдались следующие осложнения: субфебрильная лихорадка ($n = 10$, 23%), фебрильная лихорадка ($n = 14$, 33%), синдром выброса цитокинов ($n = 6$, 14%), фебрильная нейтропения ($n = 3$, 7%),

инфекции ($n = 7$, 16%), нейтропения 1–2ст. ($n = 8$, 19%), нейтропения 3–4 ст. ($n = 10$, 23%), тромбоцитопения 1–2ст. ($n = 3$, 7%), тромбоцитопения 3–4ст. ($n = 5$, 11,5%), боли в грудной клетке ($n = 1$, 2%), миалгии ($n = 5$, 11,5%), запор ($n = 5$, 11,5%), неврологическая симптоматика ($n = 6$, 14%), нарушение сознания ($n = 2$, 4,5%), головные боли ($n = 7$, 16%). После первого курса иммунотерапии у 25 (73,4%) пациентов была достигнута МОБ – негативная ремиссия, у 8 зарегистрирована МОБ-положительная ремиссия, у 1 пациента МОБ не была определена. По завершении иммунотерапии 16 пациентам была выполнена ТГСК (в т.ч., 2 – повторная), двум пациентам проводилась иммуноадаптивная терапия, на поддерживающую терапию переведено 15 пациентов, у одной пациентки имел место летальный исход. В настоящее время 30 (88%) пациентов живы, 4 пациента погибли (1 – от инфекционных осложнений после курса блинатумомаба, 3 – от осложнений после ТГСК).

Выводы. Блинатумомаб является эффективным препаратом в лечении рефрактерных и рецидивных форм ОЛЛ, способным улучшить уровень излечения и качество жизни пациентов.

Оценка качества ремиссии после отмены иматиниба у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом

М.В. Борисевич

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Результаты лечения хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) у детей существенно улучшились с применением ингибиторов тирозинкиназы (ИТК). Достижение глубокого стабильного молекулярного ответа у пациентов с ХМЛ на сегодняшний день является не единственной целью терапии ИТК. Одним из приоритетных направлений исследований становится повышение безрецидивной выживаемости после отмены ИТК с целью минимизации отдаленных последствий длительной терапии и сохранения качества жизни пациентов.

Цели и задачи. Оценить качество ремиссии у пациентов с ХМЛ после отмены иматиниба.

Материалы и методы. В исследование включены 6 пациентов с ХМЛ с глубоким стабильным молекулярным ответом на терапию иматинибом. Длительность терапии составила не менее 3 лет. Под глубокой молекулярной ремиссией понимали неопределяемый уровень молекулярного транскрипта в двух последовательных образцах с использованием количественной обратной-транскриптазной полимеразной цепной реакции на РНК из клеток периферической крови или костного мозга с чувствительностью $>10^{-4}$ или отношение $BCR-ABL1/ABL1 \leq 0,01\%$. Стабильный глубокий молекулярный ответ был определен как ремиссия, длящаяся более двух лет и подтверждающаяся не менее 4-мя измерениями уровня экспрессии гена $BCR/ABL1$ в течение этого периода.

Отмена иматиниба происходила одновременно после подписания информированного согласия пациентов (законных представителей).

После остановки терапии всем пациентам выполнялся мониторинг уровня гена $BCR/ABL1$ каждый месяц на первом году наблюдения, далее – 1 раз в 2–3 мес. За молекулярный рецидив принимали отношение $BCR/ABL1$ к $ABL1 \geq 0,01\%$ при определении уровня молекулярного транскрипта методом ОТ-ПЦР в двух последовательных измерениях с интервалом в 2 нед. В случае молекулярного рецидива возобновлялась терапия иматинибом.

Результаты и обсуждение. Медиана длительности молекулярной ремиссии после отмены иматиниба составила 19,5 мес (min–max – 4–84 мес). Подтвержденный молекулярный рецидив произошел у 2 из 6 пациентов спустя 4 и 6 мес. соответственно. Терапия ИТК была возобновлена у 2 пациентов с молекулярным рецидивом. После возобновления терапии отмечалось восстановление полной молекулярной ремиссии: у 1-го пациента спустя 2 мес, у 2-го пациента спустя 3 мес.

Выводы. Эти результаты показывают, что прекращение терапии иматинибом после устойчивой молекулярной ремиссии может быть успешным у пациентов с ХМЛ.

Учитывая небольшое число случаев ХМЛ в детской популяции, будущие проспективные исследования по отмене иматиниба должны проводиться только в кооперативных педиатрических когортах. Это необходимо для накопления данных, позволяющих прогнозировать возникновение рецидива ХМЛ после прекращения приема иматиниба.

Заместительная почечная терапия и гемосорбционные методы в комплексной терапии неотложных состояний. Опыт Центра детской онкологии и гематологии ОДКБ Екатеринбурга

С.В. Боровских, А.А. Игуменцев, И.В. Смирнов, А.И. Яковлев, А.А. Клещёв, Л.Г. Фечина

Центр детской онкологии и гематологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

Актуальность. Заместительная почечная терапия (ЗПТ) занимает ключевое место в лечении острого почечного повреждения (ОПП) в т.ч. сепсис-ассоциированного, находит свое применение в терапии тяжелых форм синдрома лизиса опухоли.

Современные методы экстракорпорального очищения крови используются для элиминации медиаторов воспаления и токсинов, позволяя снизить выраженность проявлений системного воспалительного ответа (СВО) и предотвратить развитие полиорганной недостаточности (ПОН).

Цель. Оценка возможности и эффективности проведения ранней ЗПТ при ОПП, а также возможности и эффективности экстракорпорального очищения крови при сепсисе с целью предотвращения манифестации септического шока до его развития.

Материалы и методы. 30 детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет, находившихся на лечении в Центре детской онкологии и гематологии ОДКБ Екатеринбурга, которым в период с 2018 по 2022 г. проводилась ЗПТ и экстракорпоральное очищение крови. Показаниями к проведению которых выступили

ОПП, в т.ч. сепсис-ассоциированное (24 ребенка), синдром острого лизиса опухоли (3 ребенка), сепсис без ОПП (3 ребенка).

Результаты и обсуждение. По результатам анализа проведенных сеансов заместительной почечной терапии можно судить о том, что раннее начало ЗПТ (I–II ст KDIGO в сочетании с тенденцией к задержке жидкости от 10%) было ассоциировано с уменьшением длительности нахождения на ИВЛ, снижением риска прогрессирования полиорганной недостаточности и как следствие длительности нахождения в ОАР. Экстракорпоральное очищение крови при синдроме СВО, проведенное до манифестации сепсиса, в ряде случаев позволяло избежать развития ПОН и септического шока.

Выводы. Раннее начало ЗПТ при ОПП ассоциировано с лучшими результатами лечения пациентов (уменьшение времени нахождения на ИВЛ и длительность госпитализации в ОАР). Экстракорпоральные методы очищения крови, начатые на раннем этапе развития СВО, вероятно, позволяют снизить риск развития ПОН у пациентов в ОАР.

Использование метода трансплантации фекальной микробиоты у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток

Г.О. Бронин¹, Г.З. Серегин¹, Ю.А. Беспятых², А.В. Господарик², Б.М. Курманов¹, И.О. Власова¹, М.Р. Журавель¹, Е.А. Журавель¹, В.В. Константинова¹, А.В. Лифшиц¹, М.А. Масчан^{1,3}

¹ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва

²ФГБУ «ФНКЦ ФХМ ФМБА», Москва

³ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Актуальность. Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) представляет собой процедуру переноса кишечного микробного сообщества здорового донора в кишечный тракт реципиента с целью терапии или профилактики ряда заболеваний посредством изменения микробиома реципиента. В последнее время публикуется все больше результатов исследований, подтверждающих эффективное применение ТФМ у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) с тяжелой (в том числе, «стероид-рефрактерной») формой желудочно-кишечной реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), являющейся наряду с инфекционными осложнениями одной из основных причин посттрансплантационной летальности.

Цель. Терапия и профилактика желудочно-кишечных осложнений у пациентов от 3 до 18 лет после аллогенной трансплантации костного мозга методом трансплантации фекальной микробиоты.

Задачи. 1. Терапия желудочно-кишечной формы острой и хронической «стероид-рефрактерной» РТПХ II – IV степени. 2. Терапия резистентных инфекционных желудочно-кишечных осложнений у реципиентов алло-ТГСК. 3. Профилактика инфекционных осложнений и желудочно-кишечной формы РТПХ после алло-ТГСК у пациентов с колонизацией слизистых оболочек ЖКТ резистентными штаммами бактерий.

Результаты. За все время с июня 2022 г. по январь 2023 г. в исследование включено 9 пациентов. Из них: пациентов с «стероид-рефрактерной» формой кишечной РТПХ – 3, с инфекционными желудочно-кишечными осложнениями – 5. Одному пациенту ТФМ проводилась в качестве профилактики развития системных септических осложнений перед алло-ТГСК. 5 пациентам проведены повторные ТФМ. В общей сложности проведено 14 ТФМ. Клинический эффект достигнут у 8 из 9 пациентов. У пациентов со «стероид-рефрактерной» РТПХ кишечника отмечалось купирование диарейного синдрома в среднем на 5 сутки. У всех пациентов с тяжелой кишечной формой РТПХ после ТФМ удалось отменить системные глюкокортикоиды. У 4 пациентов с рефрактерными кишечными инфекциями отмечалось купирование диарейного синдрома с достижением эрадикации патогенов. У одного пациента сохраняется персистенция диареи с длительным выделением норовируса после ТФМ. Ни у одного из пациентов не было зафиксировано тяжелых жизнеугрожающих осложнений.

Выводы. Трансплантация фекальной микробиоты является многообещающим и безопасным методом терапии реципиентов алло-ТГСК со «стероид-рефрактерной» желудочно-кишечной формой РТПХ и инфекционными желудочно-кишечными осложнениями после алло-ТГСК.

Роль иммунофенотипирования в диагностике костномозговых метастазов негемопозитических опухолей у детей

Т.Ю. Вержбицкая^{1,2}, Ж.В. Пермикин¹⁻³, Г.А. Цаур¹⁻³, Л.Г. Фечина^{1,3}

¹ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

²ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Актуальность. Солидные злокачественные новообразования у детей представлены гетерогенной группой заболеваний, для диагностики и классифицирования которых используются различные технологии. Иммунофенотипирование методом проточной цитометрии не входит в стандарт диагностики солидных ЗНО у детей, но может быть использовано для дифференциальной диагностики между гематологическими и не-гематологическими ЗНО, а также для определения стадии заболевания. Различия в антигенном профиле солидных ЗНО позволяют провести дифференциальный диагноз методом проточной цитометрии для нейробластомы (GD2⁺CD56⁺CD81⁺), примитивной нейроэктодермальной опухоли (CD99⁺CD56⁺CD271⁺), рабдомиосаркомы (nuMyogenin⁺).

Цель. Оценить диагностическую эффективность метода проточной цитометрии в диагностике нейробластомы, примитивных нейроэктодермальных опухолей, рабдомиосаркомы у детей.

Материалы и методы. В исследование вошли дети в возрасте от 0 до 17 лет включительно с направ-

ительными диагнозами нейробластомы, саркомы Юинга, рабдомиосаркомы, лимфомы. Иммунофенотипирование методом восьmicветной проточной цитометрии было проведено на приборе BD FACS Canto II (BD Biosciences, США). Панель используемых МКАТ: CD99 клон 3B2/TA8 FITC (Invitrogen США), GD2 клон 14.G2a PE (BD Biosciences, США), CD45 клон 2D1 PerCP (BD Biosciences, США), CD90 клон 5.E10 PE-Cy7 (BD Biosciences, США), CD9 клон M-L13 APC (BD Biosciences, США), CD81 клон JS-81 APC-H7 (BD Biosciences, США), CD271 клон C40-1457 BV421 (BD Biosciences, США), CD56 клон NCAM16.2 BV510 (BD Biosciences, США), nuMyogenin⁺ F5D (BD Biosciences, США).

Использование 8-цветной проточной цитометрии позволило сузить алгоритм диагностики до 2 пробирок, что значимо для времени получения результатов и более корректного определения опухолевых клеток с непростым фенотипом.

Таким образом, метод проточной цитометрии значим в диагностике костномозговых метастазов негемопозитических опухолей у детей.

Диффузные лептоменингеальные глионейрональные опухоли

И.Г. Вилесова, Е.А. Сальникова, Л.И. Папуша

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

Актуальность. Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль (ДЛГНО) – редко встречающаяся опухоль, впервые выделенная в отдельную нозологическую единицу в Классификации опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения 2016 г.

Цель. Анализ клинических и молекулярно-генетических характеристик ДЛГНО, а также оценка эффективности таргетной терапии.

Материалы и методы. С 2013 по 2022 г. зафиксировано 6 пациентов с ДЛГНО (все пациенты – мальчики, возраст на момент постановки диагноза от 1г 9 мес до 9 лет). У 5 пациентов выявлен химерный транскрипт KIAA1549-BRAF (из них 15-9f в 4 случаях и 10-9f у 1 пациента), у 1 пациента выявлена мутация BRAF V600E. Всем пациентам проводилась таргетная терапия (5 – траметиниб, 1 – вемурафениб): в качестве первой линии лечения таргетная терапия была назначена трем больным, после предшествующих линий стандартной терапии также трем пациентам (2 пациента получали Carbo/VCR, одному пациенту до назначения траметиниба было проведено 5 линий химиотерапии (Carbo/VCR, монотерапия винбластином, цисплатин/этопозид, VB/BVC, эверолимус/темозоломид) и лучевая терапия).

Результаты и обсуждение. Все пациенты живы. Продолжают таргетную терапию 4 пациентов. У 5 из 6 пациентов зафиксирован ответ на таргетную терапию (полный ответ – 1, стабилизация болезни – 4). Прогрессия заболевания на фоне таргетной терапии трамеминибом была выявлена у одного пациента после предшествующих 7 линий терапии (вариант химерного транскрипта KIAA1549-BRAF (10-9), Ki-67 очагово до 30%). Основными нежелательными явлениями на фоне проведения таргетной терапии были: кожная токсичность ($n = 5$), хронический панкреатит ($n = 1$), гастродуоденит ($n = 1$).

Выводы. На настоящий момент времени не утвержден единый стандарт ведения пациентов с ДЛГНО. При подозрении на развитие ДЛГНО обязательным является проведение биопсии наиболее доступного опухолевого очага, с последующим обязательным молекулярно-генетическим исследованием с целью поиска мишеней для таргетной терапии (анализ на определение химерного транскрипта KIAA1549-BRAF, при отрицательном значении поиск мутации BRAF V600E). В большинстве случаев назначение таргетной терапии BRAF- и MEK-ингибиторами является эффективной терапевтической опцией.

Тотальное облучение тела у детей с острым лимфобластным лейкозом: опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

В.А. Григоренко, Е.С. Раннев, Е.И. Шириков, Т.З. Алиев, И.О. Костарева, Е.О. Санникова, Т.А. Крылова, С.С. Хромов, И.М. Лебеденко, Е.И. Евграфова, О.С. Зайченко, А.В. Михайлова, О.В. Козлов, Д.В. Неудахин, М.В. Черных, Т.В. Горбунова, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

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

Дети с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) группы высокого риска имеют плохой прогноз выживаемости. Тотальное облучение тела (ТОТ), используемое в объеме кондиционирования на этапе аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), улучшает показатели выживаемости для пациентов с ОЛЛ. В данной работе описан опыт применения данной технологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Материалы и методы. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за период 2022–2023 гг. ТОТ проведено 18 (100%) пациентам с ОЛЛ. Средний возраст составил 9,6 года (от 5 до 17 лет), распределение по полу (М:Ж - 2,6:1). Все пациенты, на момент ТОТ, имели отрицательный статус минимальной остаточной болезни (МОБ). С первичной ремиссией по основному заболеванию $n = 6$ (33%), второй ремиссией по основному заболеванию $n = 12$ (66%). Всем

пациентам проводилось ТОТ в суммарной дозе 12 Гр за 6 фракций 2 раза в день.

Результаты. Все пациенты получили ТОТ в полном объеме. Были отмечены осложнения: орофарингеальный мукозит 1–2 степени $n = 8$ (44%), эметический синдром $n = 6$ (33%), пневмонит (на 15 сутки от ТОТ) $n = 1$ (6%). Прогрессирование основного заболевания было установлено у двух пациентов (11%) (спустя 3 и 4 мес от алло-ТГСК). Выживаемость без прогрессирования по основному заболеванию составила 89% ($n = 16$) при медиане наблюдения 7,5 месяцев (от 1 до 13) после алло-ТГСК.

Выводы. Миелоаблативные режимы кондиционирования с ТОТ в нашей когорте показали свою эффективность у пациентов с ОЛЛ, несмотря на осложнения. Однако, учитывая малый период наблюдения и количество пациентов, данный метод требует более длительного наблюдения.

Мониторинг осложнений после CAR-T-клеточной терапии с точки зрения медицинской сестры

Н.П. Гуслева, О.О. Молостова, О.В. Пименова, Л.Н. Шелихова, М.А. Масчан

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

Актуальность. CAR-T-терапия – новый метод лечения острого лимфобластного лейкоза у детей и взрослых. Этот метод разработан для пациентов, у которых ни один из существующих методов лекарственной терапии не позволяет достичь ремиссии заболевания. CAR-T-терапия связана с рисками тяжелых и жизнеугрожающих осложнений – синдромом выброса цитокинов (СВЦ) и нейротоксичности (НТ), поэтому для их своевременной диагностики крайне необходимо тщательное и постоянное наблюдение за пациентом. Медицинские сестры осуществляют непрерывное наблюдение за пациентом и часто контактируют с ним в течение смены, что позволяет стать им первым и очень важным звеном в диагностике осложнений данного вида терапии.

Цель. Изучить возможные осложнения при проведении нового метода лечения; разработанные шкалы внедрить в систематизированную оценку соматического и неврологического статусов пациентов, получивших CAR-T-терапию, в ежедневную работу медицинских сестер.

Материалы и методы. Начиная с февраля 2018 г., в «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» в рамках клинического исследования началось применение CAR-T-терапии, всего лечение получили 95 пациентов. С января 2021 года по инициативе медицинских сестер, в ежедневную работу палатной сестры были введены шкалы оценки статуса пациента, получающего CAR-T терапию, согласно консенсусу Американского общества трансплантации и клеточной терапии (ASTCT). Введены шкалы оценки нейротоксичности

для детей разных возрастов и критерии синдрома выброса цитокинов. Начиная со дня введения CAR-T клеток в течение 28 последующих дней медицинскими сестрами ведется ежедневная оценка артериального давления, температуры тела и сатурации каждые 6 часов для диагностики СВЦ. Для оценки нейротоксичности сестрами используются три шкалы: для пациентов в возрасте 1-2 года, для пациентов до 12 лет и для пациентов старше 12 лет (шкалы CAPD, ICE). С помощью специальных вопросов, наблюдения и взаимодействия с пациентом в течение смены, проводится запись баллов, в результате чего выставляется степень тяжести нейротоксичности. Результаты оценки фиксируются с помощью ежедневной электронной записи в истории болезни пациента.

Результаты. С января 2021 года медицинскими сестрами центра ведется активное наблюдение за пациентами после CAR-T-терапии с ведением электронных записей. За прошедшее время проведено наблюдение за 30 пациентами в возрасте от 2 до 15 лет. По результатам наблюдения у всех пациентов были выявлены признаки СВЦ и нейротоксичности.

Заключение. Активное, детальное и структурированное наблюдение медицинскими сестрами пациентов после CAR-T-терапии позволяет распознать признаки синдрома выброса цитокинов и нейротоксичности на ранних этапах их проявления, обеспечивает более тщательный контроль за состоянием пациента, быструю и четкую информированность врача об изменениях в нем, что позволяет своевременно начинать терапию осложнений.

WHIM-синдром: клинико-лабораторная характеристика и новые подходы к терапии

Е.А. Деордиева, Т.В. Конюхова, А.Л. Лаберко, Ю.А. Родина, А.Ю. Щербина

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

Цель. Оценить клинические и лабораторные проявления в группе пациентов с WHIM-синдромом, а также охарактеризовать проводимую терапию.

Материалы и методы. Были проанализированы демографические, клинические, иммунологические, морфологические и молекулярные данные пациентов с WHIM-синдромом, наблюдающихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Включено в исследование 10 пациентов, с мутацией в гене *CRCX4*, среди них 1 семейный случай.

Результаты и обсуждение. В исследуемой группе пациенты были равномерно распределены по полу (М/Ж = 5:5). Возраст на момент постановки диагноза составлял от 7 месяцев до 39 лет. В клинической картине наиболее часто встречаемыми инфекционными проявлениями являлись пневмонии – в 80% случаев, рецидивирующие отиты – в 60%, бронхиты и фурункулез встречались с одинаковой частотой в 40% случаев, синуситы – в 30%. Среди сопутствующей патологии присутствовали различные аномалии развития: со стороны сердечно-сосудистой системы у 8/10 пациентов, патология со стороны мочеполовой системы у 6/10 пациентов, у 5/10 пациентов зафиксированы различные отклонения в умственном и психическом развитии. Бородавки зарегистрированы у 2 пациентов. При анализе лабораторных данных у всех пациентов (10/10) выявлена лейкопения $Me\ 1,03 \times 10^9/л$ (0,4; 1,45) и нейтропения $Me\ 0,09 \times 10^9/л$ (0,05; 0,10). У 9/10 пациентов отмечалась лимфопения $Me\ 0,74 \times 10^9/л$ (0,66; 0,84). Гипогаммаглобулинемия отмечена у 7/10 пациентов. При исследовании основных показателей ИФТ: CD3⁺ лимфоциты были снижены у 9/10 пациентов, преимущественно за счет CD8⁺. Выраженное снижение CD19⁺

отмечалось у 8/10 пациентов. Также нами были проанализированы TREC, KREC, снижение TREC 5/9, KREC 7/9 пациентов соответственно. При цитологическом исследовании костного мозга миелокатексис отмечался у всех пациентов. 9 пациентам была инициирована терапия Г-КСФ в дозе от 3 мкг/кг/сут до 50 мкг/кг/сут, ежедневно. 8/10 пациентов получали терапию ВВИГ 1 раз в 4 недели в дозе 0,5 г/кг. Трем пациентам проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) с TCRαβ⁺/CD19⁺ деплецией трансплантата, в связи с отсутствием адекватного контроля над заболеванием (отсутствие стойкого гематологического ответа на Г-КСФ, нарастание цитопении, аутоиммунные осложнения). Два пациента в 3 фазе рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого, многоцентрового исследования по использованию препарата моваиксафор у пациентов с WHIM-синдромом, в настоящее время проходит открытая фаза исследования.

Выводы. Исследование показало значительную задержку в постановке диагноза, несмотря на то, что нейтропения отмечалась у пациентов с первых месяцев жизни. Во многом это обусловлено тем, что у большей части пациентов в нашей группе даже на момент постановки диагноза отсутствовали все четыре признака классического WHIM-синдрома. В терапии пациентов использовался Г-КСФ, а также заместительная терапия ВВИГ, однако данной терапии не было достаточно для контроля над заболеванием, в связи с чем потребовалось проведение ТГСК. Исследования ингибиторов CXCR4, в частности, препарата моваиксафор, показывают обнадеживающие результаты и, возможно, откроют новую страницу в лечении этих пациентов.

Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей с опухолями ЦНС

Ю.В. Диникина, А.Ю. Смирнова, Д.А. Моргачева, С.И. Чернова, Ю.К. Тошина

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург

Актуальность. Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является методом интенсификации противоопухолевого лечения злокачественных новообразований ЦНС (ЗНО ЦНС) путем преодоления гематоэнцефалического барьера и лекарственной резистентности опухолевого клона. Тем не менее профиль токсичности и неубедительные данные эффективности данного подхода при ряде нозологий актуализируют проблему выбора показаний к его применению.

Цели и задачи. Определить значение, эффективность и токсичность ВДХТ с ауто-ТГСК у пациентов с ЗНО ЦНС.

Материалы и методы. Проанализированы данные международной литературы по существующим подходам по использованию ВДХТ у детей с ЗНО ЦНС и его эффективности, а также альтернативные опции лечения указанной когорты больных. Ретроспективно проведена оценка собственного опыта ВДХТ с ауто-ТГСК (2016–2023гг.) как в качестве первой, так и последующих линий терапии.

Результаты и обсуждение. Общее количество случаев ВДХТ составило 51 у 34 пациентов с различными ЗНО ЦНС. Медиана возраста составила 3 года (11 мес – 18 лет), преобладали мальчики (70,6%). В качестве первой линии лечения ЗНО ЦНС ВДХТ была проведена у 28 пациентов, из них у 10 в режиме тандемной ВДХТ; 6 пациентам – при рецидивах заболевания. Среди нозологий преобладали медуллобластома (10), эмбриональная опухоль ЦНС, NOS/ETMR (7/7), АТРО (7). Периферические стволовые

клетки крови (ПСКК) использовались в 44-х случаях, в 7 – костный мозг. Забор ПСКК осуществлялся за 1 сеанс лейкофереза в 88,8% случаев, в остальных – за 2. Среднее количество CD34⁺ клеток/кг веса реципиента составило $9,9 \times 10^6$ (2,74 – 26,6). У 12 из 34 пациентов ВДХТ проводилась в полной ремиссии. Наиболее распространенными осложнениями были миелосупрессия (100%), стоматит II – III степени (64,4%), диарея II–III степени (61,1%). Медиана времени до восстановления нейтрофилов и тромбоцитов составила 11 (8–17) и 13 дней (9–29) соответственно. Неприжизнение трансплантата имело место в 5,5% случаев, что потребовало проведения реинфузии ауто-ТГСК. Был зарегистрирован один случай ранней трансплантат-ассоциированной смерти. В посттрансплантационном периоде 58,3% пациентов получили лучевую терапию. Медиана наблюдения составила 16 мес (2–45). Однолетняя ОВ и БСВ составили 97% и 88,2% соответственно.

Выводы. Наш опыт и международные данные подтверждают, что метод ВДХТ является эффективным этапом лечения ЗНО ЦНС у детей с удовлетворительной переносимостью в качестве первой линии при эмбриональных и ГКО ЦНС, однако требует более деликатного подхода к определению кандидатов на ВДХТ в рецидиве заболевания. Одним из лимитирующих факторов ВДХТ является ассоциированная токсичность, прежде всего обусловленная подавлением гемопоэза, рисками инфекционных осложнений и развитием длительной костномозговой недостаточности, что может являться противопоказанием к использованию других методов противоопухолевого лечения.

Нейропсихологическое сопровождение пациентов после CAR-T-терапии: ранняя диагностика нейротоксического синдрома

М.А. Евдокимова, М.А. Головинская, А.Е. Хаин, Л.Н. Шелихова

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

Цель. Обобщение международного опыта исследований в области диагностики нейротоксического синдрома у пациентов, проходящих лечение онкогематологических заболеваний. Формирование методического инструментария для нейропсихологического сопровождения и ранней диагностики явлений нейротоксичности.

Материалы и методы. Анализ актуальных исследований в области диагностики нейротоксического синдрома у пациентов, проходящих лечение гематологических и онкогематологических заболеваний методом CAR-T терапии, при помощи высокодозной химиотерапии и ТГСК.

Результаты и обсуждение. Терапия с помощью CAR-T клеток является инновационным, высокоспециализированным методом лечения онкогематологических заболеваний как взрослых, так и детей. Основным преимуществом данного вида терапии является продолжительная способность CAR-T клеток сохраняться, делиться и расти в организме пациента и продолжать атаковать злокачественные клетки в течение длительного времени. Однако применение CAR-T терапии сопряжено с возможным развитием побочных эффектов, наиболее распространенным из которых является синдром выброса цитокинов (CRS), а также комплекс изменений, затрагивающих работу нервной системы (нейротоксичность).

Явления нейротоксичности, хотя и тесно связаны с CRS, могут возникать вне зависимости от CRS. К проявлениям нейротоксичности относят целый ряд симптомов различной степени тяжести. В наиболее тяжелых случаях у пациентов могут отмечаться тонико-клонические судороги, внутричерепные кровоизлияния, быстро наступающий диффузный отек мозга. Важно отметить, что МРТ и КТ исследования головного мозга пациентов с очевидным очаговым неврологическим дефицитом, выявляемым при физикальном осмотре, могут не обнаруживать отклонения или являться информативными в тяжелых случаях. С целью динамического наблюдения за состоянием пациента используются скрининговые опросные методики, включающие в себя вопросы о физическом и психологическом состоянии пациента, а также различные методы оценки состояния когнитивных функций, академических навыков, мелкой моторики, применяемые на различных временных отрезках лечения.

Выводы. Анализ актуальных исследований позволил убедиться в том, что динамическая оценка нейропсихологического статуса пациентов, проходящих лечение методом CAR-T терапии, будет иметь высокую значимость и эффективность в качестве метода диагностики даже минимальных нейротоксических изменений в состоянии головного мозга.

Пришло ли время первичной антитромботической профилактики у детей?

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

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

Актуальность. Венозные тромбозы (ВТ) являются одним из частых осложнений терапии злокачественных новообразований у детей и подростков. Наиболее часто они встречаются у пациентов с острым лимфобластным лейкозом и лимфомами. ВТ у детей и подростков с лимфомами изучены недостаточно: не определены факторы риска и не разработаны прогностические модели оценки риска этого осложнения.

Цель. Выявление факторов риска развития симптоматических венозных тромбозов (сВТ), построение прогностической модели и внутренней валидации прогностической модели в популяции пациентов с лимфомами в возрасте до 18 лет.

Материалы и методы. Данное исследование является ретроспективным. Сбор материала проводился через медицинскую информационную систему. Включались пациенты 0–18 лет с лимфомами, получавшие терапию в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России с 1.01.2013 до 1.09.2022. Исключались пациенты с первичным иммунодефицитом; умершие в первые 7 дней от госпитализации в Центр; получавшие терапию в объеме, превышающем циторедуктивную фазу до госпитализации в Центр. Пациенты были случайным образом разделены на 2 когорты: обучающая (67%) и тестовая (33%). За событие принимался случаи сВТ. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы XLSTAT 2020 (Addinsoft, Франция). Сравнение количественных переменных проводилось методом Манна-Уитни, сравнение категориальных переменных проводилось методом Хи-квадрат. 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. При унивариантном анализе следующие факторы имели достоверное влияние на риск сВТ: возраст, не-0(I) группа крови, объем опухоли в средостении, госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии в первые 30 дней от госпитализации в Центр в связи с развитием жизнеугрожающего состояния (ОРИТ+). Для количественных переменных (объем опухоли в средостении и возраст) методом ROC-анализа были выявлены пороговые значения и в многофакторном анализе они анализировались как категориальные переменные. Также отмечался тренд в более высокой частоте сВТ у детей и подростков с лимфобластной лимфомой ($p = 0,06$), данный фактор также был выбран для многофакторного анализа. Основываясь на результатах многофакторного анализа факторам, достоверно влияющим на риск сВТ, были присвоены 1 или 2 балла в зависимости от частоты сВТ: возраст ≥ 12 лет, не-0(I) группа крови – 1 балл; объем опухоли в средостении ≥ 250 мл, ОРИТ+ – 2 балла. Методом ROC-анализа было выявлено оптимальное количество баллов для группы «высокого» риска – 4.

При анализе данной модели на тестовой когорте чувствительность составила 0,38, а специфичность 0,96. Относительный шанс риска развития сВТ в группе «высокого» риска составил 5,9 (95% ДИ: 1,3 – 25,6, $p = 0,019$).

Заключение. Данная прогностическая модель может быть использована для выявления пациентов с высоким риском развития сВТ, которые потенциально нуждаются в первичной антитромботической профилактике.

Противоопухолевый потенциал производного пиридинкарбоновых кислот на *in vivo* модели тройного негативного рака молочной железы

А.А. Епишкина^{1,2}, О.Н. Дерябина², Е.В. Блинова^{1,2}, Е.А. Курмышева¹, О.С. Вавилова¹

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

²ФГАОУ ВО НИЯУ МИФИ, Москва

Цель. Изучение противоопухолевой активности производного пиридинкарбоновых кислот ЛХТ-17-19 на ксенографтной модели тройного негативного рака молочной железы

Материалы и методы. Исследования выполнены на 46 самках гуманизированных мышей BALB/c nu/nu, которым прививали тройную негативную опухоль молочной железы, по методу Powell в нашей модификации, полученную от пациентки в клинике Сеченовского Университета. Животным ежедневно в течение 5 суток вводили: группе контроль без лечения – внутривенно 0,2 мл физиологического 0,9% раствора хлорида натрия и внутрь 0,2 мл 2% крахмального клейстера; группе контроль с эрлотинибом – внутривенно 0,2 мл физиологического 0,9% раствора хлорида натрия и внутрь 0,5 мг/кг эрлотиниба в 0,2 мл 2% крахмального клейстера; третьей группе – ЛХТ-17-19 внутривенно в суточной дозе 3,7 мг/кг в 0,2 мл физиологического 0,9% раствора хлорида натрия и внутрь 0,2 мл 2% крахмального клейстера. Противоопухолевый эффект оценивали по объему первичного опухолевого узла и продолжительности жизни животных в конце эксперимента. Исследования выполнены при поддержке гранта президента РФ НШ-843.2022.3 соглашение №075-15-2022-842 от 12 мая 2022 г.

Результаты и обсуждение. В контрольной группе животных объем опухолевого узла к 35-м суткам составил 1546 мм³, средняя масса – 1,36 г. На фоне введения эрлотиниба наблюдали торможение роста опухолевого узла: к 35-м суткам объем составлял в среднем 787 мм³ и масса – 0,83 г ($p = 0,001$ и $0,005$ соответственно при сравнении с контролем без лечения). Введение ЛХТ-17-19 к 35-м суткам уменьшало в среднем опухолевый узел до 504 мм³, масса составляла 0,52 г ($p = 0,001$ и $0,005$ соответственно с контролем без лечения и при лечении эрлотинибом). Медиана выживаемости мышей – носителей опухоли в контрольной группе без лечения составила в среднем 42 суток, в группе животных, получавших в качестве препарат эрлотиниб – 60 суток, в группе животных с терапией ЛХТ-17-19 – 73 суток.

Выводы. Таким образом, соединение ЛХТ-17-19 при курсовом внутривенном введении продемонстрировало противоопухолевую активность на ксенографтной модели тройного негативного рака молочной железы по подавлению роста опухолевого узла при сравнении с контролем и с таргетным препаратом эрлотинибом, повышало выживаемость животных.

Динамика показателей качества жизни пациентов с острым лимфобластным лейкозом после проведения курсов реабилитации

Е.В. Жуковская¹, Т.П. Никитина², Т.И. Ионова², А.Ф. Карелин¹

¹Лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Актуальность. Качество жизни пациентов со злокачественными новообразованиями после окончания противоопухолевой терапии во многом определяется сочетанным воздействием медико-социальных факторов.

Цель. Оценить возможные корреляционные связи качества жизни с индексом массы тела, тканевым составом тела, индексом НОМА и уровнем витамина Д у пациентов с острым лимфобластным лейкозом в состоянии ремиссии.

Материалы и методы. Качество жизни пациентов лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) ($n = 209$) оценивали до и после реабилитации, применяя Общий детский опросник качества жизни (PedsQL™4.0 Generic Core Scales) – детские и родительские формы в соответствии с возрастом детей. Для оценки вклада факторов, которые могут влиять на исходное качество жизни детей с ОЛЛ, использовали многофакторный регрессионный линейный анализ. Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения SPSS 23.0.

Результаты. В соответствии с многофакторной регрессионной моделью на показатели суммарной шкалы у детей с ОЛЛ оказывают влияние следующие факторы и сочетания факторов: возраст на начало терапии ($p < 0,001$), пол ($p = 0,014$), абсолютное

значение витамина Д ($p = 0,014$), срок ремиссии ($p = 0,003$), а также значимым оказалось взаимодействие типа протокола лечения. Кроме того, по оценкам родителей у детей с ОЛЛ на показатель жизни в школе негативно влияет ИБЖМ; у мальчиков и до, и после реабилитации ЖШ лучше, чем у девочек. Дополнительно по оценкам детей с ОЛЛ выявлена положительная статистически значимая связь между ИБЖМ и показателем психосоциального функционирования до и после реабилитации ($p = 0,016$); у детей с нормальным ИМТ и до, и после реабилитации показатель психосоциального функционирования больше, чем при повышенном ИМТ ($p = 0,017$). По оценкам родителей детей с ОЛЛ, улучшение психосоциального функционирования после реабилитации значимо больше при нормальном НОМА, чем при повышенном показателе НОМА ($p = 0,05$).

Выводы. У детей и подростков с ОЛЛ, завершивших противоопухолевое лечение, после проведения реабилитации продемонстрирована значимая положительная динамика качества жизни по всем шкалам опросника PedsQL с учетом пола, возраста на начало терапии, срока ремиссии, показателей метаболического гомеостаза, а также исходного качества жизни по оценкам самих детей и по оценкам родителей как в группе с ОЛЛ.

Малоинвазивная гастростомия как метод коррекции нутритивных нарушений в онкопедиатрии: опыт и результаты НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

И.В. Захаров, А.Ю. Вашура, Е.С. Васильева, Д.В. Литвинов

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

Цель. Изучить эффективность методики пункционной гастростомии при коррекции нутритивной недостаточности у пациентов гематологического и онкологического профилей.

Материалы и методы. В работе представлен опыт постановки низкопрофильных гастростом в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Постановка гастростом осуществлялась эндоскопическим методом ($n = 402$) и рентгенхирургическим методом ($n = 2$) пациентам с заболеваниями онкологического или гематологического профилей. Возраст: от 27 дней до 17 лет 8 мес. Мальчиков 247 (61%), девочек 157 (39%). Солидные опухоли составили 84%, ПИДС 10%, гемобласты 6%. Все пациенты ($n = 404$) имели показания к выполнению гастростомии. Основные причины: белково-энергетическая недостаточность, выраженные нарушения аппетита или ограничение возможности перорального питания.

Результаты и обсуждение. Во всех случаях гастростомическая трубка была успешно установлена. У 1% пациентов отмечалось развитие ранних послеоперационных осложнений (перфорация, кровотечение, пневмоперитонеум). У остальных детей не отмечалось этих осложнений, что показывает эффективность и безопасность метода прямой пункционной гастростомии. Кормление пациента через гастростому начиналось через 6-12 часов после операции. Расчетный объем энтерального питания за первый месяц после постановки удалось достигнуть у 82% детей. Соответственно, у данных пациентов либо было отменено парентеральное питание (если оно проводилось), либо удалось избежать его применения. У остальных 18% это было невозможно по причине гастроинтестинальных нарушений и сложностей с подбором питания (из-за индивидуальной непереносимости). Количество детей с нарушениями аппетита сократилось вдвое ко 2-му месяцу после постановки, но далее (до 12 мес) практически

не менялось; тошнота и рвота максимально проявлялись на первом месяце (81%) и полностью не купировались до 6-го месяца у 27% детей, частота кишечной диспепсии у большинства (64%) была выше также в течение 1-го месяца и далее плавно снижалась к 3-6 месяцам. Часть детей (11%) к 12 мес после постановки полностью отказывалась от приема пищи. Большинство (79%) получали обычную еду перорально и смесь через гастростому. В течение 3 месяцев после постановки у большинства детей отмечалось увеличение ИМТ, преимущественно за счет жировой массы тела. Далее, к 6 и 12 мес, отмечалась прибавка безжирового компартмента. У части детей жировая масса к 12 мес снизилась, что отразилось в уменьшении ИМТ. Лучше и быстрее всего на коррекцию ЭП ответили дети с исходно нормальным нутритивным статусом и недостаточностью легкой степени. Хуже всего (с нестабильной и разноректорной динамикой) – дети с недостаточностью тяжелой степени. У детей с умеренной недостаточностью и ожирением динамика нутритивного статуса, в целом, была позитивной. В целом, при сравнении с пациентами, питающимися через назогастральный зонд, отмечалась лучшая комплаентность к проводимому ЭП и нутритивной терапии.

Выводы. 1. Методика постановки низкопрофильных гастростом является высокоэффективной. 2. Кормление в ранние сроки способствует улучшению нутритивного статуса и общего состояния пациента, что позволяет быстрее отменить парентеральное питание или снизить его объем – экономическая эффективность. 3. Нутритивная эффективность гастростомы ниже у пациентов с исходной тяжелой БЭН, поэтому необходимо рассматривать этот тип питания заранее, не дожидаясь развития тяжелой недостаточности. 4. Малоинвазивность и гастропексия снижает риск развития осложнений и улучшает социальную адаптацию пациентов.

Острые лейкозы с *PICALM::MLLT10* – близнецы острых лейкозов с перестройками гена *MLL*?

Е.А. Зеркаленкова¹, А.Н. Борковская¹, Е.В. Матвеев^{1,2}, М.Д. Казанов¹⁻³, Ю.В. Ольшанская¹

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

²ФГБУН Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, Москва

³Сколковский институт науки и технологий, Москва

Цель. Анализ структуры химерного гена *PICALM::MLLT10*, а также репертуара перестроек генов иммуноглобулинов (IGH) и Т-клеточных рецепторов (TCR) при острых лейкозах с *t(10;11)(p12;q14)* у детей в сравнении с группой *KMT2A*-положительных лейкозов у детей.

Материалы и методы. В исследование вошли 36 пациентов (3-16 лет, медиана 10) с диагнозами Т-клеточный лимфобластный ОЛ (Т-ОЛЛ; $n = 16$, м:ж = 3:1), миелоидный ОЛ (ОМЛ; $n = 16$, м:ж = 1,29:1) и другими ОЛ ($n = 4$, м:ж = 3:1). Всем пациентам было проведено стандартное кариотипирование и FISH с пробой *PICALM::MLLT10* DCDF (CytoCell, Великобритания). Молекулярное профилирование включало анализ полного транскриптома (NEBNext Ultra II Directional RNA, NEB, США; $n = 30$) и клонального репертуара перестроек TCR и IGH ($n = 24$; Komkov et al., 2020). Химерные транскрипты анализировали с помощью алгоритма Arriba (Uhrig et al. 2021). Анализ дифференциальной экспрессии генов проводили с помощью алгоритма Deseq. В качестве группы сравнения использовали группу из 53 образцов *KMT2A*-положительных ОМЛ. В качестве контрольной группы использовали группу из 43 образцов ОМЛ с перестройкой *t(8;21)(q22;q22)/RUNX1::RUNX1T1*.

Результаты. В составе химерного гена *PICALM::MLLT10* точки разрыва *PICALM* лежали в интронах с 17 по 19, в *MLLT10* – в интронах с 3 по 9. Структура *PICALM::MLLT10* была более гетерогенной у ОМЛ, чем у Т-ОЛЛ (6 вариантов транскрипта против 3). Преобладающего вари-

анта транскрипта не было выявлено ни при одной нозологии. *PICALM::MLLT10*-ассоциированные ОЛ характеризуются повышенной экспрессией генов *HOXA*-кластера, особенно *HOXA3* и *HOXA5*. Экспрессия *HOXA*-генов была описана также для *KMT2A*-положительных ОЛ, что указывает на схожесть патогенетических механизмов при этих типах ОЛ. Однако в структуре клональных перестроек наблюдались существенные различия. Клональные перестройки TCR и/или IGH были обнаружены у всех исследованных Т-ОЛЛ (17 из 17) и у большинства ОМЛ (13 из 16). Практически все образцы с мажорными клонами имели перестройки D-цепи, что говорит об их раннем происхождении. Таким образом, *PICALM::MLLT10*-ассоциированные ОМЛ оказались схожими с *PICALM::MLLT10*-ассоциированными Т-ОЛЛ и резко отличались от *KMT2A*-положительных ОМЛ, где клональность была выявлена только в 8% случаев (4 из 53). *KMT2A*-положительные ОМЛ по данному параметру оказались схожи с более зрелыми *RUNX1::RUNX1T1*-положительными ОМЛ, у которых клональность была выявлена в 7% случаев (3 из 43).

Выводы. *PICALM::MLLT10*-ассоциированные ОЛ характеризуются высокой гетерогенностью химерного гена и наличием клональных перестроек TCR и IGH как в Т-ОЛЛ, так и в ОМЛ, а также увеличением экспрессии генов *HOXA3* и *HOXA5* и уменьшением экспрессии генов *LINC00472* и *ADAM23*. Исследование выполнено за счет гранта РФФ №22-25-00367.

Клинический случай артериального тромбоза в дебюте эхинококкоза у ребенка 13 лет

Г.Р. Казарян

БУ ХМАО – Югры «Нижневартовская окружная клиническая детская больница», Нижневартовск

В докладе будет представлен клинический случай артериального тромбоза в дебюте эхинококкоза у девочки 13 лет. Ребенок поступил в отделение реанимации БУ «НОКДБ» с клиникой мультисистемного артериального тромбоза, который осложнился внутримозговым кровоизлиянием на фоне начатой антикоагулянтной терапии, была проведена тромбэктомия левой общей бедренной артерии без проведения гистологического исследования извлеченного тромба. На фоне проводимой терапии состояние ребенка с положи-

тельной динамикой, достигнута реканализация в пораженных сосудах. Однако, через 6 месяцев после дебюта тромбоза развилась общемозговая симптоматика (судорожный синдром), по результатам проведенного обследования обнаружены кисты в головном мозге, мягких тканях спины и др. Выполнено нейрохирургическое вмешательство в объеме удаления эхинококковых кист из вещества головного мозга, ребенок получает терапию по поводу гельминтоза на фоне постоянного приема варфарина.

Блокада домена A1 фактора фон Виллебранда при приобретенной тромботической тромбоцитопенической пурпуре у детей: теория и практика

И.И. Калинина, А.Д. Шутова, А.А. Масчан

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

Актуальность. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – заболевание с крайне высокой летальностью, характеризуется преимущественно артериальными тромбозами, микроангиопатическим гемолизом, тромбоцитопенией и критическим снижением активности металлопротеиназы ADAMTS13. ТТП встречается крайне редко и, в отличие от взрослых, в детской популяции слегка преобладают врожденные формы заболевания. Приобретенные (аутоиммунные) формы ТТП у детей не отличаются от таковых у взрослых и требуют немедленного начала большеобъемного (1-1,5 объема циркулирующей плазмы ежедневно) плазмообмена (ПО) с целью выведения ингибитора и восполнения пула функционального ADAMTS13 и интенсивной иммуносупрессивной терапии с целью снижения синтеза ингибитора. Несмотря на существенные успехи в лечении, часть пациентов с ТТП по-прежнему умирает от тромбозов; кроме того, существенная доля пациентов, достигших ремиссии, в дальнейшем рецидивирует. Блокада домена A1 фактора фон Виллебранда моноклональным наноантителом каплациумабом препятствует адгезии и агрегации тромбоцитов и позволяет значительно снизить риск тромбозов, снижает темпы гемолиза и улучшает выживаемость взрослых пациентов.

Цель. Изучить параметры достижения гематологического, «энзиматического» и иммунологического ответа у детей с приобретенной ТТП.

Материалы и методы. В исследование было включено 17 детей (11 мальчиков, 6 девочек) с ТТП, у

11 ТТП была врожденной (у 8 диагноз верифицирован обнаружением биаллельных патогенных мутаций в гене ADAMTS13) и у 6 – приобретенной. Пациенты с врожденной ТТП получали трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) 10-15 мл/кг каждые 14 дней, 10 из них живы.

Пациенты с приобретенной ТТП получали ежедневные большеобъемные ПО, пульс-терапию высокими дозами метилпреднизолона (30 мг/кг) и ритуксимаб (375 мг/м² × 2 раза в неделю в течение 4 недель). У двух пациентов параллельно применялся каплациумаб 10 мг/сут внутривенно, начиная с 1-го дня терапии. Восстановление уровня тромбоцитов достигалось на 4-й день от начала терапии, исчезновение ингибитора ADAMTS13 позволяло отменить каплациумаб без риска рецидива ТТП. Из 6 пациентов – 2 пациента рецидивировали и потребовали повторных курсов ПО и ИСТ. Побочным явлением терапии каплациумабом были носовые кровотечения на фоне нормального числа тромбоцитов.

Выводы. Применение каплациумаба у детей с приобретенной формой ТТП безопасно и приводит к быстрому восстановлению числа тромбоцитов. Восстановление уровня тромбоцитов у реципиентов каплациумаба в отличие от реципиентов только ИСТ и плазмообмена наступает раньше, чем элиминируется ингибитор ADAMTS13, соответственно лабораторным триггером для прекращения лечения является не стойкая нормализация тромбоцитов, а нормализация активности ADAMTS13 и элиминация ингибитора.

Особенности вкусоощущения и вкусовосприятия у детей с онкологическими заболеваниями после окончания основного лечения. На что обратить внимание?

Т.А. Ковтун

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

Актуальность. В настоящее время не вызывает сомнения существование проблемы нарушений восприятия вкусов у пациентов детского возраста с онкологическими заболеваниями, как на этапе основного лечения, так и в период реабилитации. Данные оценки вкусовой чувствительности у детей с онкологическими заболеваниями после окончания основного лечения возможно использовать для поддержки или коррекции выявляемых отклонений нутритивного статуса детей путем составления индивидуальных рекомендаций по питанию, что безусловно является важной составляющей реабилитации и повышения качества жизни данной группы пациентов.

Цель. Актуализировать проблему нарушений вкусовой чувствительности и особенностей вкусовосприятия у детей с онкологическими заболеваниями на этапе реабилитации, после окончания основного лечения. Представить обзор возможных способов коррекции выявленных нарушений.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач возможно использование методики органолептического анализа, адаптированной для пациентов детского возраста. Данная методика позволяет выявлять индивидуальные особенности ощущения и восприятия основных вкусов, зафиксировать нарушения и определить дальнейшую тактику возможной коррекции выявленных особенностей. Так, например, в ходе нутрициологического обследования пациентов в ЛРНЦ «Русское поле» ($n = 45$) в

2022 г., в которое входила оценка вкусовой чувствительности, нарушение вкусовой чувствительности в той или иной форме было выявлено у 88,9% пациентов, закончивших противоопухолевое лечение, в возрасте от 7 до 18 лет. Наиболее часто встречались дисгевзии (искажения вкусовой чувствительности) к одному вкусу – в 28,9% наблюдений, при этом кислый как соленый был распознан в 15,6% случаев, горький как соленый, соленый как кислый или сладкий как кислый – в 6,7% соответственно. В структуре агевзий наиболее часто встречалась потеря вкусовой чувствительности к горькому вкусу – в 20,0%, на втором месте встречалась потеря вкусовой чувствительности к кислому – в 13,3% наблюдений, в 8,9% выявлена агевзия к сладкому или соленому, соответственно, при этом как горький, так и кислый вкусы были распознаны адекватно. Полная потеря чувствительности к нескольким вкусам одновременно отмечается в 5,6%.

Выводы. 1. Проблема нарушений вкусовой чувствительности у детей с онкологическими заболеваниями после окончания основного лечения является актуальной. 2. В структуре нарушений вкусовой чувствительности – искажение вкусового восприятия (дисгевзия) встречается чаще, чем полная потеря вкусовой чувствительности (агевзия). 3. Чаще остальных нарушения затрагивают восприятие горького вкуса.

Пределы компенсации локомоций при нарушении биомеханической оси после эндопротезирования суставов нижних конечностей в онкологии

Е.А. Кошко¹, Н.Н. Митраков¹, О.А.Лайшева², И.О. Ведерников²

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

²Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Актуальность. Одним из этапов лечения новообразований проксимальных и дистальных отделов длинных костей нижних конечностей является хирургическое лечение – эндопротезирование суставов. В отличие от классического эндопротезирования суставов онкологические операции имеют ряд важных отличий. Основными отличиями являются: соматическое состояние пациента на момент операции, время вынужденной двигательной депривации в пред- и послеоперационном периоде, объем резецируемых тканей, пред- и послеоперационная химио- и лучевая терапия.

После восстановления осевой нагрузки на оперированную ногу (в среднем 6–8 недель с момента оперативного вмешательства) часто обнаруживаются нарушения паттерна походки, плохо поддающиеся компенсации, которые могут привести к перегрузке суставов оперированной и/или противоположной конечности, нарушению осанки. Нами предложена гипотеза о критическом нарушении биомеханической оси оперированной конечности.

Цель. Определение вида нарушения биомеханической оси; определение пределов отклонения биомеханической оси, при которых возможна компенсация паттерна ходьбы.

Материалы и методы. Объекты исследования: пациенты, проходящие лечение в НИМЦ ДГОИ, РДКБ,

ЛРНЦ «Русское поле» от 12 до 18 лет онкоортопедического профиля после эндопротезирования суставов нижних конечностей со 100% осевой нагрузкой на прооперированную ногу, разница длины конечностей которых не превышает 2 см, без выраженных неврологических нарушений нижних конечностей. Методы: сбор анамнестических данных, антропометрическое обследование, система для оценки функции ходьбы с сенсорами ЭМГ «Стэдис» Нейрософт, оценка движений в суставах, стабилметрическое исследование с использованием платформы «ProKin-РК 252» ТесноBody, видеоанализ походки «Клавир»

Результаты. Промежуточные итоги: При исследовании паттерна походки у части пациентов после эндопротезирования суставов нижних конечностей было выявлено несколько типов нарушения паттерна: нарушение времени опоры в период одиночной опоры, нарушение времени фазы переноса маховой ноги, отклонение корпуса от вертикальной оси. При этом, при исследовании пациентов на стабилметрической платформе данные статокинезиограммы были близки к нормальным показателям.

Выводы. Продолжение исследования нарушений паттерна походки у пациентов после онкологического эндопротезирования поможет определить пределы компенсаторных возможностей при нарушении биомеханической оси нижних конечностей.

Неинвазивная МР-диагностика клеточности костного мозга у детей с апластической анемией

Н.А. Кривенцова

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

Актуальность. Трепанобиопсия это инвазивная манипуляция, которая необходима для верификации диагнозов апластическая анемия (АА) и хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ), которая у детей выполняется под наркозом. Для дифференциальной диагностики этих заболеваний важную роль играет клеточность костного мозга. Одним из альтернативных методов косвенной оценки клеточности костного мозга является метод количественного подсчета фракции жира (ФЖ) костного мозга.

Цель. Оценка точности неинвазивной МРТ оценки клеточности костного мозга у пациентов с апластической анемией в сравнении с результатами трепанобиопсии.

Материалы и методы. В исследование вошли 50 пациентов возраста $11,31 \pm 4,39$ года с наличием подтвержденного диагноза апластическая анемия; и 45 пациентов без аплазии гемопоэза в возрасте $112,05 \pm 2,53$ года. Фракция жира рассчитывалась на основании последовательности mDixon-Quant в области костей таза и поясничных позвонков при помощи построения карт на магнитно-резонансном томографе Philips Achieva 3T. Были определены 4 региона интереса размером 100 мм^2 : в теле правой и теле левой подвздошных костей, а также в телах позвонков L4 и L5.

Результаты. Для каждой группы и региона интереса было рассчитано среднее значение

фракции жира. В группе пациентов с апластической анемией показатели были самые высокие: в телах подвздошных костей $81,2 \pm 7,61\%$ и $82,55 \pm 8,50\%$ слева и справа соответственно и в телах позвонков L4 и L5 $74,51 \pm 14,7\%$ и $73,89 \pm 12,4\%$ соответственно. В группе пациентов без аплазии костного мозга показатели по тем же точкам составили: $35,9 \pm 15,2\%$; $36,2 \pm 16,1\%$; $18,2 \pm 11,5\%$; $21,1 \pm 11,6\%$. Данные попарно сравнивались и было получено статистически значимое различие для всех точек измерения ($p < 0,01$). При сравнении данных заключения трепанобиопсии и данными оценки костного мозга на МРТ были получены показатели 98% чувствительности, 97% специфичности и 97% точности для метода количественной МРТ в диагностике аплазии костного мозга с пороговым значением в 57% ФЖ в телах подвздошных костей и 40% в телах поясничных позвонков.

Выводы. Неинвазивная оценка фракции жира в костном мозге методом МРТ может позволить с высокой точностью определить клеточность у пациентов с апластической анемией.

Финансирование. Финансирование проекта проводилось в рамках гранта Российского научного фонда №22-25-00553 «Новые МРТ технологии в исследовании тканевых характеристик костного мозга при апластической анемии: возможности контроля эффективности терапии и сравнение с результатами гистопатоморфологии».

Безопасная больничная среда для пациентов в отделении трансплантации костного мозга Центра детской онкологии и гематологии города Екатеринбурга

О.В. Кропотова

ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

Изучение особенностей ухода за пациентами после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Использование данных микробиологического мониторинга для анализа (выявления) проблемных (моментов, мест, зон, аспектов) в работе сестринского персонала с пациентом (направление на соблюдение норм санитарно-эпидемиологического режима), направленных на профилактику ИСМП

Разработка СОПов в рамках СМК (работа с венозным доступом, идентификация пациентов, профилактика риска падения, профилактика пролежней).

Внутренний аудит.

Результаты. При правильной организации работы медицинского персонала, соблюдении СанПинов, СОПов максимально сокращается время пребывания пациента в блоке ТКМ.

Непрерывный учебный процесс по направлениям: «Обработка рук», «Работа с венозным доступом»,

Выводы. Таким образом, применение в работе медицинской сестры данных мониторинга, внутреннего аудита, учебных занятий позволяет улучшить качество и сократить время пребывания пациента в блоке ТКМ.

Аутоиммунные гемолитические анемии у детей, что можно предложить в лечении

Ж.А. Кузьмина

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

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) связана с образованием аутоантител к антигенам на поверхности эритроцитов, что приводит к их разрушению. АИГА является одной из основных причин развития острого внеклеточного гемолиза у детей.

Цель. Анализ клинических и лабораторных данных, а также ответ на терапию у пациентов детского возраста с АИГА. Представлены данные анализа детей с АИГА в рамках одного центра.

Материал и методы. Ретроспективный анализ 71 ребенка с диагнозом АИГА.

Результаты. Медиана возраста дебюта аутоиммунного гемолиза составила 3,5 года (минимально 2 месяца, максимально 17,5 года), у 27 пациентов (38%) первичный криз развился на первом году жизни. Соотношение мальчиков и девочек составило практически 1:1 (37:34). Отягощенный семейный анамнез был выявлен у 13 детей (18,3%). Провоцирующий фактор (инфекция, вакцинация) наблюдался у 29 пациентов (40,8%). Вторичная АИГА была диагностирована у 10 пациентов (14%), и еще у 4 детей наиболее вероятен вторичный характер, данные пациенты находятся на этапе обследования. У детей со вторичной АИГА были диагностированы синдромы врожденных дефектов иммунитета, системная красная волчанка, острый миелоидный лейкоз. Одному ребенку из 71 (1,4%) был установлен диагноз холодовая агглютининовая болезнь (ХАБ). Первичная терапия у анализируемых пациентов вклю-

чала глюкокортикостероиды (ГКС) и ВВИГ. Эффективность терапия первой линии составила 89%, однако стойкая ремиссия была отмечена только у 18,75% пациентов. Другие препараты, наиболее часто используемые у пациентов с АИГА и показавшие хорошую эффективность и стойкий результат, – ритуксимаб (69% ответили, из них 21,7% – стойкая ремиссия), микофенолата мофетил (ММФ) (81% ответили и сохраняют ремиссию на фоне длительного лечения), а также комбинация ритуксимаб и ММФ (100% ответили и сохраняют длительный ответ на фоне базовой терапии ММФ). У небольшого числа детей применялся также циклофосфан (эффективность 66%, стойкая ремиссия – 33,3%), сиролимус (ответ у 66%), у единичных пациентов использовались другие иммуносупрессивные препараты (азатиоприн, циклоспорин А, ботезамиб) и спленэктомия.

Выводы. АИГА у детей является редкой патологией, в связи с чем нет принятых рекомендаций по терапии, основанных на достоверных клинических исследованиях. Исходя из полученных результатов анализа пациентов, препаратами выбора первой линии терапии при АИГА в настоящий момент остаются ГКС. В качестве следующих опций терапии, согласно полученным наиболее высоким показателям эффективности, целесообразно использовать ритуксимаб и ММФ в качестве монотерапии или в комбинации.

Пациент-специфическое мониторирование минимальной остаточной болезни при остром миелоидном лейкозе у детей на основе данных высокопроизводительного секвенирования

Е.В. Кушнерова, В.Д. Белобокова, Ю.А. Баровская, А.А. Мигас, И.В. Пахомова, М.В. Белевцев

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск, Республика Беларусь

Цель. Охарактеризовать мутационный профиль опухолевых бластов при первичном остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) у детей с последующей разработкой методологического подхода клон-специфического мониторирования минимальной остаточной болезни (МОБ) с использованием методов высокопроизводительного секвенирования и АСО-ПЦР.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили образцы костного мозга 109 пациентов детского возраста с первичным ОМЛ, проходивших лечение в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии. Мутационный скрининг проводился путем высокопроизводительного секвенирования с использованием таргетных панелей TruSight Myeloid panel (Illumina) (54 гена) ($n = 59$) и Qiaseq (141 ген) (Qiagen) ($n = 50$) с последующей верификацией выявленных изменений секвенированием по методу Сенгера. Количественная оценка МОБ методом АСО-ПЦР в режиме реального времени с использованием в качестве маркеров выявленных соматических мутаций проведена для 6 пациентов. Плазмидные стандарты были получены путем молекулярного клонирования пациент-специфичных ПЦР фрагментов, содержащих выявленные мутационные изменения.

Результаты и обсуждение. В результате мутационного скрининга было идентифициро-

вано 190 мутаций в 52 генах. Наиболее часто мутационные изменения были детектированы в генах *NRAS* (26/109), *WT1* (9/109), *TET2*, *CEBPA* и *GATA2* (8/109 для каждого гена), *NPM1*, *NOTCH1* и *EZH2* (7/109 для каждого гена), *KIT* и *FLT3* (6/109 для каждого гена). В качестве диагностических маркеров МОБ были использованы соматические мутации в генах *ASXL1* (*ASXL1* с.2917delA), *ASXL2* (*ASXL2* с.2219_2220insCCCC), *GATA2* (*GATA2* с.961C>T), *WT1* (*WT1* с.1134_1138dupTGAC; *WT1* с.1092_1093insTACGGTCCG), *SMC3* (*SMC3* с.1980_1981insCGC). Во всех случаях лимит количественного обнаружения АСО-ПЦР составил 0,05%, чувствительность – 0,005% мутантных аллелей. Динамика МОБ во всех случаях соответствовала клиническому ответу на терапию, а также динамике других маркеров МОБ (*AML1/ETO* и количество клеток с лейкоз-ассоциированным иммунофенотипом).

Выводы. Использование таргетного секвенирования при первичной диагностике первичных ОМЛ позволяет расширить молекулярно-генетические характеристики лейкозного клона. Выявленные клон-специфические соматические изменения могут быть использованы в качестве маркеров МОБ, а использование АСО-ПЦР обеспечивает высокую диагностическую чувствительность разработанного подхода.

Задачи медицинской сестры в период диспансерного наблюдения пациентов в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии

Т.Ф. Лапшина

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Общение медицинской сестры с пациентом и родителями пациента – важнейший элемент взаимодействия, во время оказания медицинской помощи в непрерывном процессе лечения и выздоровления.

Цель. Улучшение качества помощи пациентам с онкологической, гематологической патологией, первичными иммунодефицитами и пациентам после трансплантации костного мозга благодаря важной роли медицинской сестры диспансерного наблюдения для выполнения полной программы лечения, после окончания стационарного этапа.

Материалы и методы. Нормативные правовые акты и документы Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Основные эпидемиологические данные по злокачественным новообразованиям у детей в Республике Беларусь. Данные детского канцер-субрегистра Республики Беларусь, АИС «Клиника».

Результаты. Основные показатели и результаты деятельности консультативно-поликлинического

отделения Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии: число амбулаторных посещений 2022 г. – 41361; среднее число посещений в день – 170; в среднем на одного врача и медицинскую сестру приходится 18 пациентов в смену. На прием одного пациента затрачивается около 30 минут, из них 15 минут приходится на взаимодействие медицинской сестры с пациентом (родителями). Данные детского канцер-субрегистра РБ: в 2022 г. – зарегистрировано 217 новых случаев ЗН в возрасте 0–17 лет, проведено 75 ТКМ.

Выводы. Медицинская сестра является основным звеном в предоставлении информации для пациентов: ознакомления с новыми методами диагностики и лечения, подготовкой к исследованиям, а также санитарно-просветительной работы среди больных детей и их родителей путем индивидуальных бесед. Непосредственное участие медицинской сестры в диспансерном наблюдении оказывает положительный результат на качество лечения пациента и благоприятной работы лечащего врача.

Определение групп риска нефробластом на основании количественной МРТ и МСКТ

В.А. Лопатина, Г.В. Терещенко

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

Цель. Разработка методики разделения нефробластом на клинические группы риска на основании МРТ и КТ с контрастным усилением.

Материалы и методы. Исследование включает 73 пациента с верифицированной нефробластомой после курса химиотерапии, перед проведением хирургического лечения за период с 2018 по 2022 г. Пациенты были обследованы на томографах с индукцией магнитного поля 3,0 Тл (Philips Achieva) и 1,5 Тл (Signa GE) и 16 срезовом МСКТ General Electrics. Пациенты были разделены по группам риска на 3 группы: 1 группа - с опухолями низкой (13 пациентов), 2 группа - средней (46 пациентов) и 3 группа - высокой степени злокачественности (14 пациентов). Проверка выборки на нормальность распределения осуществлялась с помощью теста Шапиро-Уилка. По результатам которой был проведен непараметрический анализ ANOVA (критерий Краскела-Уоллиса) для статистического анализа параметров ИКД и накопления контрастного препарата. Для оценки различия групп риска мы использовали метод ROC-кривых.

Результаты и обсуждение. Опухоли 1-й группы с низкой степенью злокачественности отли-

чимы от 2-й и 3-й групп. Значение ИКД в 1-й группе ($756,6 \pm 74,08 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$) достоверно ниже, чем во 2-й группе ($1099 \pm 31,17 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$) ($p < 0,001$) и не отличается от ИКД в 3-й группе ($786 \pm 41,56 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$) ($p > 0,999$). Значение накопления контраста по данным МРТ и МСКТ в 1-й группе отличается от 2-й и 3-й групп ($p < 0,01$, $p < 0,001$). Между 2-й и 3-й группами достоверных различий в накоплении контраста не было выявлено. При сравнении 1-й и 2-й групп порог значения контрастирования на МСКТ составил $> 0,4982$ (чувствительность 84,78%, специфичность 92,31%). При сравнении 2-й и 3-й групп лучшим маркером оказался ИКД ($< 818,1 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$, чувствительность 64,29%, специфичность 91,3%). При сравнении 1 и 3 групп порог значения контрастирования на МСКТ составил $> 0,5166$ (чувствительность 100%, специфичность 92,31%).

Выводы. ИКД и значения контрастирования позволяют различить клинические группы риска нефробластомы после курса химиотерапии неинвазивно с помощью МРТ и МСКТ с контрастным усилением.

Впервые выявленный вариант нестабильного гемоглобина Hb Yoshkar-Ola у пациента с тяжелой гемолитической анемией. Клинический случай

С.Г. Манн, М.В. Красильникова, Н.А. Карамян, Е.А. Литвин, Н.С. Сметанина

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

Цель. Представление клинического случая впервые выявленного аномального гемоглобина Hb Yoshkar-Ola у пациента с тяжелой гемолитической анемией.

Материалы и методы. В анализ включена семья из 3 человек: пробанд – мальчик 9 лет с рефрактерной к препаратам железа тяжелой трансфузионно-зависимой анемией, манифестировавшей в возрасте трех месяцев жизни, и родители ребенка (мать – 46 лет, отец – 45 лет) без клинических и лабораторных признаков анемии. По месту жительства на основании клинических данных ребенку был установлен диагноз наследственная сфероцитарная гемолитическая анемия Минковского-Шоффара. По достижении 4 лет пациенту проведена спленэктомия согласно рекомендациям по диагностике и лечению наследственного сфероцитоза, после которой признаки гемолиза сохранялись, вследствие чего был инициирован поиск генетической причины, объясняющей клиническую картину гемолитической анемии у пациента. На базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проведено молекулярно-генетическое исследование ДНК из лейкоцитов периферической крови пациента, с использованием метода высокопроизводительного секвенирования (NGS) с применением кастомной панели «Гемолитические анемии». Для установления герминального происхождения варианта, обнаруженного методом NGS, исследовалась периферическая кровь родителей пациента методом секвенирования по Сенгеру. Кроме того, пациенту и его родителям проводились дополнительные исследования: капиллярный электрофорез гемоглобинов, исследование глобиновых цепей методом высокоэффективной жидкостной хроматографии –ВЭЖХ, N-бутанольный тест на нестабильность молекулы гемоглобина.

Результаты и обсуждение. В результате исследования крови пациента методом NGS в гене HBB обнаружен новый, ранее не описанный генетический вариант [β141(H19)Leu-Pro (CTG>CCG); HBB: с.425T>C], приводящий к возникновению аномального гемоглобина, который подтвержден у пациента методом секвенирования по Сенгеру и не обнаружен у родителей, что говорит о de novo происхождении мутации. Варианту присвоено название Hb Yoshkar-Ola, по месту рождения пробанда. Hb Yoshkar-Ola является сверхнестабильным аномальным гемоглобином по результатам проведенного N-бутанольного теста. Мы предполагаем, что данный вариант гемоглобина разрушается в клетках предшественниках костного мозга, о чем косвенно свидетельствует отсутствие детекции аномального пика по данным капиллярного электрофореза гемоглобинов и ВЭЖХ.

Выводы. В результате проведенного исследования пациенту установлен диагноз «Гемоглобинопатия, обусловленная носительством нестабильного аномального гемоглобина Hb Yoshkar-Ola», что объясняет сохранение признаков гемолиза после проведения спленэктомии. В представленном нами случае пациент демонстрировал ранний дебют заболевания с тяжелой трансфузионно-зависимой анемией, гемолитическими кризами на фоне инфекционных эпизодов. Важно отметить, что рутинные методы диагностики, такие как электрофорез гемоглобинов и ВЭЖХ, часто не позволяют распознать данную патологию. Таким образом, только использование молекулярно-генетических методов позволяет верифицировать диагноз и подобрать верную тактику дальнейшего ведения пациента.

Скрининг противоопухолевой активности некоторых новых азотсодержащих гетероциклов

А.А. Махрова¹, А.И. Осипьянц¹, О.М. Тумутолова², Н.К. Ратманова¹, В.А. Пакина², Е.В. Блинова², И.А. Андреев¹, Д.С. Блинов¹

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

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Цель. Оценить спектр противоопухолевой активности шести новых оригинальных соединений – азотсодержащих гетероциклов и их синтетических предшественников – в культурах опухолевых клеток, в том числе детских солидных опухолей.

Материалы и методы. В исследовании изучены шесть новых структур, синтезированных в лаборатории химического синтеза ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, отличающихся различными радикалами при гетероцикле. Противоопухолевый потенциал веществ изучали в тесте цитотоксичности с трифенилтетразолия хлоридом (МТТ-тест) в культурах нейробластомы SH-SY5Y, гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 и уротелиальной карциномы T24 (ATCC, США). Клеточные культуры инкубировались в 96-ячеечных планшетах (Thermo Fisher Scientific, США) в среде DMEM (Thermo Fisher Scientific, США) с прибавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (FBS, Thermo Fisher Scientific, США) и 1% пенициллинового/стрептомицинового раствора (Thermo Fisher Scientific, США). Инкубацию осуществляли во влажной среде CO₂-инкубатора при 5% концентрации углекислого газа и температуре окружающей среды 37°C. Для оценки цитотоксичности исследуемого соединения и референтных препаратов использовали двадцатую генерацию клеточной культуры (не менее 3 мес. после получения замороженной культуры). Исследуемые соединения добавляли в инкубационную среду в диапазоне концентраций от 10⁻¹² до 10⁻³ М в виде водных растворов.

Результаты и обсуждение. Инкубация культур опухолевых клеток в присутствии соединений Rog001 и Rog004 не сопровождалась формированием цитотоксической реакции и не подавляла рост клеточных культур. Введение в среду культивации вещества Rog014 подавляло рост клеток нейробластомы SH-SY5Y, начиная с концентрации 10⁻⁵ М, IC₅₀ составила 130,65 × 10⁻⁴ М. Соединение Rog023 продемонстрировало подавляющую активность в отношении культур нейробластомы SH-SY5Y и уротелиальной карциномы T24, при этом, начало активности установлено для концентраций 10⁻¹¹ – 10⁻¹⁰ М, а IC₅₀ была равна 3,82 и 0,32 × 10⁻⁷ М соответственно. Наибольшей широтой противоопухолевой активности обладает вещество Rog012, эффективно подавляющее рост опухолевых клеток всех включенных в исследование культур, при этом эффект проявляется в достаточно высоких концентрациях. Показатель IC₅₀ молекулы в отношении клеток SH-SY5Y, HepG2 и уротелиальной карциномы T24 составил соответственно 27,6; 78,5 и 81,8 × 10⁻⁵ М.

Выводы. 1. Азотсодержащие гетероциклы и их синтетические предшественники обладают различной по силе и широте противоопухолевой активностью. 2. Наибольший спектр активности установлен для соединений с лабораторным шифром Rog012 и Rog023. 3. Цитотоксический эффект в меньших концентрациях оказывает вещество Rog023.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №23-25-00097, <https://rscf.ru/project/23-25-00097>.

Возможности и место навигационной поддержки в эндоскопической хирургии основания черепа у детей с опухолями параменингеальной локализации

О.А. Меркулов¹, А.Д. Родина¹, В.Г. Поляков¹⁻³, Т.В. Горбунова^{1,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

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

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

Актуальность. Злокачественные опухоли параменингеальной локализации – различные по морфологии новообразования. Рабдомиосаркома – самый распространенный вариант сарком мягких тканей. Показатель заболеваемости рабдомиосаркомой – 0,9 на 100 тыс. детского населения. Анатомически сложное строение структур черепа у детей приводит к невозможности проведения адекватного хирургического лечения рабдомиосаркомы параменингеальной локализации, что подчеркивает важность трансназальной эндоскопической хирургии.

Цель. Показать возможности трансназальной эндоскопической хирургии при лечении детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации.

Материалы и методы. В исследование включены 36 пациентов в возрасте от 9 месяцев до 14 лет, с диагнозом рабдомиосаркома параменингеальной локализации, которым проводилось специальное лечение в период с 2017 по 2022 г. Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали мальчики –

20 (56%). Всем пациентам проводилось противоопухолевое лечение согласно протоколам, утвержденным на Ученом совете НИИ ДООГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Результаты. За период наблюдения от 1 месяца до 5 лет живы 25 (68%) пациентов. Умерли от прогрессии опухоли – 9 (26%), от осложнений специального лечения – 1 (3%). Выбыли из исследования – 1 (3%) пациент.

Выводы. Метод трансназальной эндоскопической хирургии становится все более популярным в лечении детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации, благодаря достижению полного визуального контроля выполняемых манипуляций, радикальности вмешательства с максимальным сохранением анатомических структур при минимальной травматичности. Эндоскопическая трансназальная хирургия у детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации развивается благодаря междисциплинарным командным подходам и постоянным инновациям.

Особенности сестринского ухода за пациентами после трансплантации костного мозга

Ю.В. Миренкова

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Трансплантация костного мозга сегодня – метод лечения многих заболеваний. В последние десятилетия ТКМ была детально разработана, стала широко применяться при лечении десятков тысяч человек в мире ежегодно, в том числе и в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии, где имеется отделение трансплантации на 8 койко-мест. Участие медицинской сестры в подготовке пациента к трансплантации костного мозга и выхаживании его после трансплантации играет огромную роль. Наблюдение и уход за такими пациентами требует от медицинских сестер компетентности и индивидуального подхода к каждому из пациентов.

Цель. Усовершенствование качества сестринского ухода за пациентами с онкогематологической патологией, до и после трансплантации костного мозга.

Материалы и методы. Нормативные правовые акты и документы Министерства здравоохранения Республики Беларусь, данные детского канцер-су-

брегистра Республики Беларусь, локальные нормативные документы.

Результаты и обсуждение. Структура отделения трансплантации (далее – ОТ); задачи и цели ОТ; особенности организационных мероприятий. Виды трансплантаций; тактика их проведения; осложнения и побочные реакции; статистика проделанных процедур. Работа медицинской сестры в ОТ: наблюдение и уход за пациентом, выполнение врачебных назначений, принципы работы с центральным венозным катетером, гигиена полости рта и кожи, лечебное питание.

Выводы. Восстановление пациента в период после трансплантации во многом зависит от качественного сестринского ухода и своевременной и грамотно оказанной медицинской помощи, которую предоставляет медицинская сестра. Профессионализм медицинской сестры является непременным условием выздоровления пациента.

Генетические особенности нефробластомы в зависимости от типа опухоли

А.М. Митрофанова, Д.М. Коновалов, А.Е. Друй, Н.Н. Меркулов

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

Актуальность. Нефробластома (опухоль Вильмса) – самая частая злокачественная опухоль почек у детей. Порядка 90% опухолей характеризуются хорошим прогнозом, ответом на терапию и высокой выживаемостью. Однако остается высокий процент пациентов с рецидивами и отсутствием ответа на проводимую терапию, порядка 15% от общего числа случаев в различных исследованиях. В настоящее время выделено несколько прогностически значимых факторов для стратификации групп риска при нефробластоме (распространенная локальная стадия, гистологически группа высокого риска, утрата гетерозиготности 1p и 16q), эти признаки встречаются в трети рецидивировавших опухолей. В рамках протокола SIOP 2016 выделены дополнительные биомаркеры и признаки, которые могут потенциально определять худший прогноз (1q gain, MYCN gain, 17p loss включая локус TP53, объем бластемы).

Цель. Охарактеризовать генетический профиль нефробластомы в зависимости от гистологического типа опухоли.

Материалы и методы. Проведен пересмотр доступных гистологических препаратов пациентов, диагноз которым был установлен в центре с 2014 по 2022 г. ($n = 158$). Материал отбирался вне зависимости от возраста пациента. Для генетического исследования были отобраны фрагменты с

витальной опухолевой тканью. С парафиновых блоков была приготовлена стружка и отправлена в лабораторию молекулярной онкологии центра. Целью исследования методом MLPA было обнаружение в опухоли del 1p и del 16q, 1q gain, MYCN gain, del 17p TP53.

Результаты. В общей группе опухолей ($n = 158$) распределение по выявленным генетическим событиям следующее: del 1p – 21/158 (13,3%), 1q gain – 32 (20%), MYCN gain – 14 (8,8%), del 16q – 33 (20,8%), del 17p TP53 – 20 (12,6%). Распределение генетических событий в опухоли в зависимости от гистологического типа следующее: диффузная анаплазия – 23 (del 1p – 2, 1q gain – 4, MYCN gain – 2, del 16q – 6, del 17p TP53 – 9); фокальная анаплазия – 1 (del 16q); бластемный тип – 42 (del 1p – 6, 1q gain – 15, MYCN gain – 5, del 16q – 11, del 17p TP53 – 5); стромальный тип – 6 (del 1p – 3, del 16q – 3); эпителиальный тип – 1 (1q gain); смешанный тип – 13 (del 1p – 2, 1q gain – 6, MYCN gain – 2, del 16q – 3); регрессивный тип – 16 (del 1p – 4, 1q gain – 4, MYCN gain – 1, del 16q – 6, del 17p TP53 – 1).

Выводы. Наибольшее количество генетических событий несут опухоли высокой группы риска (диффузная анаплазия, бластемный тип), что совпадает с общемировыми результатами исследований. В группе промежуточного риска наибольшее количество событий несут опухоли смешанного и регрессивного типа, что требует дальнейшего изучения.

CD19-негативные В-линейные предшественники в костном мозге детей с ОЛЛ при CD19-направленной иммунотерапии

Е.В. Михайлова, А.А. Семченкова, Е.А. Зеркаленкова, Е.С. Захарова, В.В. Бриллиантова, А.М. Попов

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

Актуальность. Применение CD19-направленных иммунотерапевтических препаратов при лечении острого лимфобластного лейкоза из В-предшественников (ВП-ОЛЛ) может стать причиной потери экспрессии CD19 опухолевыми клетками. Поскольку применение многоцветной проточной цитометрии для оценки минимальной остаточной болезни (МОБ) при ВП-ОЛЛ основано на исследовании CD19(+) В-клеток, это может затруднить мониторинг МОБ после таргетной терапии. Использование вместо CD19 других более ранних В-линейных маркеров для выделения В-клеток позволяет эффективно определять CD19(-) опухолевые клетки. При этом важно точно знать о том, как отличить CD19(-) опухолевые клетки от их неопухолевых аналогов – очень ранних CD19(-) ВП, которые являются одной из стадий созревания В-лимфоцитов.

Цель. Изучить и подробно описать нормальные CD19(-) ВП в костном мозге детей после CD19-направленной терапии.

Материалы и методы. В исследование было включено 106 пациентов с рецидивами или рефрактерными формами ВП-ОЛЛ после CD19-направленной терапии и 105 пациентов с первичным ВП-ОЛЛ, получивших терапию блинатумомом на этапе консолидации. В образцах костного мозга методом проточной цитометрии изучались количественные показатели и иммунофенотипические особенности CD19(-) ВП

в контексте определения МОБ. Для доказательства неопухолевой природы исследуемых клеток использовалось выделение чистой клеточной популяции при помощи проточной клеточной сортировки для дальнейшего тестирования геномного химеризма, обнаружения химерных генов и транскриптов и ПЦР-тестирования на реаранжировки генов иммуноглобулинов.

Результаты и обсуждение. CD19(-) ВП обнаруживаются в костном мозге пациентов после CD19-направленной терапии чаще, чем у здоровых доноров и детей с ВП-ОЛЛ во время химиотерапевтического лечения и после ТГСК. Исследованные клетки являются нормальными клетками костного мозга и не могут считаться возможным субстратом для развития CD19-негативного рецидива ВП-ОЛЛ, что доказано в исследованиях на сортированных популяциях этих клеток. Анализ профиля экспрессии показал, что нормальные CD19(-) ВП могут быть ложно интерпретированы как лейкоэмические бласты даже при использовании биоинформатического анализа цитометрических данных.

Выводы. Результаты исследования должны помочь более грамотному исследованию МОБ после CD19-направленной иммунотерапии даже в случае присутствия в образце костного мозга значительного количества нормальных CD19-негативных В-клеточных предшественников.

Гематологические проявления в группе пациентов с моногенными аутовоспалительными синдромами

З.А. Нестеренко, А.Л. Козлова, В.И. Бурлаков, М.Е. Леонтьева, Д.Н. Балашов, А.В. Пшонкин, Ю.А. Родина, А.Ю. Щербина

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

Актуальность. Аутовоспалительные синдромы – группа заболеваний, обусловленных нарушением регуляции механизмов, контролирующей врожденный иммунный ответ, характеризующихся системным воспалением и огромным разнообразием клинических проявлений, в том числе гематологических.

Цель. Анализ гематологических проявлений и их ответа на терапию у пациентов с моногенными аутовоспалительными синдромами

Материалы и методы. Ретроспективно были проанализированы клинико-лабораторные данные 31 пациента (13 – женского пола, 18 – мужского пола) с персистирующими гематологическими проявлениями на фоне АВЗ

Результаты и обсуждение. В группу АВЗ с гематологическими проявлениями входили следующие нозологии: PSTPIP1-ассоциированный синдром (PAID) – 9, дефицит аденозиндезаминазы 2 (DADA2) – 8, интерфернопатии I типа – 8, дефицит мевалонаткиназы (MKD) – 4, гаплонедостаточность A20 (HA20) – 1, аутовоспалительное заболевание, ассоциированное с дефектом NLRP4 – 1 (AIFEC).

Медиана возраста появления любых симптомов заболевания составила 2 месяца (0–16 лет), а медиана возраста дебюта гематологических проявлений составила 3 года (0–33 года).

Медиана возраста постановки диагноза составила 8 лет (диапазон 0,5–33), при этом медиана задержки постановки диагноза – 4,5 года (диапазон 0,5–32).

Гематологические проявления в качестве первого симптома АВЗ отмечены у 23/31 больных. У 9/31 больных наблюдалась трехростковая цитопения, у 13/31 – двухростковая цитопения и у 5/31 – изоли-

рованная цитопения. Также у 1/31 пациента отмечалось развитие миелодиспластического синдрома и у 3/31 – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.

Монотерапия Jак-ингибиторами была эффективна в 3/10 случаев при интерфернопатиях, в 1/10 – при DADA2, 1/10 – при PAID и в 1/10 – при HA20. Комбинация ингибитора ФНО и ингибитора JAK показала свою эффективность у 1 пациента с DADA2.

Терапия анти-IL1 была успешной у 3 пациентов с MKD и у 1 пациента с AIFEC. Иммуносупрессивная терапия (стероиды, высокодозный ВВИГ, микофенолата мофетил, циклоспорин А, метотрексат) не была эффективной ни у одного из пациентов.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) выполнена 6 больным (3 – с PAID, 2 – MKD и 1 – с интерфернопатией I типа), медиана наблюдения после ТГСК – 3,9 года (2–5,5). В настоящее время пять пациентов живы, у них достигнута полная клинико-лабораторная ремиссия заболевания, в одном случае пациент с MKD умер в результате развившихся посттрансплантационных осложнений.

Выводы. Гематологические проявления не являются типичными проявлениями АВЗ, что усложняет и удлиняет своевременную верификацию диагноза, а также необходимый выбор патогенетической терапии. Для большинства пациентов с цитопеническими проявлениями АВЗ ТГСК является радикальным методом терапии. Широкое разнообразие клинико-лабораторных проявления затрудняет диагностику и верификацию диагноза, что требует большей осведомленности врачей и последующего междисциплинарного подхода к ведению пациентов.

Осложнения центральных венозных катетеров у пациентов с серповидно-клеточной анемией (ССБ), перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток в Армении

Т.Ж. Ованнисян

Детский центр рака и болезней крови Армении, Гематологический центр им. проф. Р. Еоляна, Ереван, Армения

Актуальность. Центральные венозные катетеры (ЦВК) являются важным компонентом трансплантации костного мозга (ТКМ) для химиотерапии, парентерального питания (ПП) и переливания крови. Длительный доступ к ЦВК связан с повышенным риском инфицирования и дисфункции устройства.

Материалы и методы. Рассмотрены и проанализированы медицинские карты пяти пациентов для отслеживания осложнений, связанных с катетером, в отделении трансплантации костного мозга Гематологического центра им. проф. Р. Еоляна, Ереван, Армения.

Осмотр центральной линии производился ежедневно. Повязка CVL заменялась ежедневно для нетуннельных катетеров и каждый третий день для туннельных катетеров. Для перевязки центральных линий использовали прозрачную повязку (Тегадерм). Ватный тампон, пропитанный 2% хлоргексидином и 70% спиртом, использовали не менее 30 секунд для дезинфекции вокруг катетера. Оба типа CVL промывали 2,5 мл гепаринизированного физиологического раствора (10 ед/мл) два раза в день.

Результаты. ТГСК проведено 5 детям (медиана возраста 3 года, возрастной диапазон [1,5–10] лет). У всех пациентов была серповидно-клеточная анемия, и им была проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Был установлен однопросветный туннельный катетер Хикмана, у 2 (40%) детей развились осложнения; 1 инфекция, связанная с центральной линией кровотока, и 1 пациент имел локальную гематому. CVL был удален при количестве тромбоцитов > 30000/мкл и у 1 пациента количество тромбоцитов < 30000/мкл. Эпизодов кровотечения не зарегистрировано. У 1 пациента на момент удаления ЛВЛ была лихорадка. Положительные гемокультуры были обнаружены в КВЛ 1 пациента, у которого отсутствовала лихорадка в течение 2 дней после удаления катетера.

Выводы. Первая аллогенная трансплантация была проведена в 2021 году, и здесь мы сообщили об осложнениях, связанных с CVL, у наших первых 5 пациентов. Осложнения, связанные с CVC, часты во время ТГСК, и уход за больными является восходящим компонентом ТГСК.

Генетическая характеристика пациентов с неописанными герминальными миссенс-мутациями и реверсивными соматическими мутациями в генах *SAMD9/SAMD9L*

А.В. Павлова, Д.В. Федорова, А.Я. Аведова, К.Р. Бутов, Е.В. Райкина, Н.С. Сметанина

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

Актуальность. Гены-паралоги *SAMD9/SAMD9L* расположены на длинном плече хромосомы 7q21.2 и характеризуются 60% аминокислотной гомологией. Герминальные мутации приобретения функции приводят к усилению антипролиферативного эффекта продуктов данных генов и возникновению соответствующих аутосомно-доминантных заболеваний, характеризующихся панцитопенией и общей задержкой роста: синдром MIRAGE (OMIM #617053), синдром атаксии-панцитопении (OMIM #159550), а также синдром миелодисплазии и лейкемии с моносомией хромосомы 7 (OMIM #252270, #619041). В ряде случаев во избежание ингибирующего эффекта герминальных мутаций на клеточный рост и для восстановления клеточности костного мозга у пациентов с данными синдромами возникает клональный гемопоэз с вторичными соматическими событиями, такими как моносомия/делеция хромосомы 7 или мутации потери функции, воздействующие на тот же мутантный аллель и приводящие к нонсенс-опосредованному распаду мутантного белка, обладающего повышенным антипролиферативным эффектом.

Цель. Охарактеризовать спектр герминальных и соматических мутаций в генах *SAMD9/SAMD9L* среди пациентов с синдромами миелодисплазии и предрасположенности к развитию костномозговой недостаточности (КМН) и острому миелоидному лейкозу.

Материалы и методы. Исследование ДНК проводилось на образцах периферической крови паци-

ентов с подозрением на КМН, миелодиспластический синдром (МДС), врожденную тромбоцитопению и первичный иммунодефицит. Для подтверждения герминального статуса выявленных вариантов исследовались образцы буккального эпителия и ногтей пластин. Молекулярно-генетический анализ проводился методами высокопроизводительного секвенирования панели «Костномозговая недостаточность» и секвенирования по Сенгеру.

Результаты и обсуждение. Молекулярно-генетическое тестирование выявило мутации у 15 пациентов (9 случаев *SAMD9* и 6 случаев *SAMD9L*). Всего найдено 18 мутаций, 14 из которых ранее не описаны в литературе. Среди 4 пациентов выявленные варианты являются унаследованными, у 5 выявлены *de novo*. Герминальный характер обнаруженных генетических вариантов подтвержден у 9 пациентов. В 4 случаях выявлены реверсивные соматические мутации, вероятно приводящие к потере мутантного аллеля.

Выводы: Выявление герминальных мутаций в генах *SAMD9/SAMD9L*, приводящих к развитию КМН и разнообразному спектру полиорганных нарушений, непосредственно влияет на тактику ведения пациентов детского возраста, имеющих высокий риск развития гипоклеточного МДС. Изучение функции белковых продуктов данных генов будет способствовать пониманию механизмов, лежащих в основе развития данных заболеваний.

Эмбриональная опухоль ЦНС с внутренней тандемной дупликацией в гене *BCOR*

А.В. Панферова, М.А. Зайцева, М.А. Сенченко, А.Н. Флегонтов, Л.И. Папуша, А.Е. Друй

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

Цель. Описать диагностические характеристики опухолей ЦНС с внутренней тандемной дупликацией *BCOR* (*BCOR* ITD) и проанализировать их клинико-эпидемиологические особенности.

Материалы и методы. Восемь пациентов, направленных в лабораторию Молекулярной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для молекулярно-генетической верификации диагноза: три пациента с диагнозом медуллобластома на определение молекулярно-генетической подгруппы, один – с дифференциальным диагнозом эмбриональная опухоль ЦНС (NOS)/глиобластома и 4 пациента с диагнозом эмбриональная опухоль ЦНС с *BCOR* ITD. Для молекулярно-генетической диагностики использовали таргетное экспрессионное профилирование с помощью технологии Nanostring и классическую/цифровую ПЦР с праймерами, фланкирующими 15-ый экзон *BCOR*.

Результаты и обсуждение. При исследовании трех образцов с диагнозом медуллобластома таргетное экспрессионное профилирование с помощью технологии Nanostring выявило одновременную активацию сигнальных путей WNT и SHH, что не позволило верифицировать молекулярную подгруппу. На основании литературных данных была заподозрена нейроэпителиальная опухоль ЦНС с *BCOR* ITD. Принадлежность этих опухолей к данной нозологической форме подтвердили на основании выявления ITD в 15 экзоне гена *BCOR* методом ПЦР, что в дальнейшем было дополнено иммуногистохимическим исследованием на экспрессию *BCOR*. В остальных четырех случаях с помощью ПЦР был подтвержден гистологический диагноз. Возраст пациентов составил от 1,4 до 6,6 года, с преобладанием лиц мужского пола (7/8 мальчики), опухоли локализовались в основном инфратенториально (мозжечок), у одного пациента – опухоль теменной доли. Опухоли имели характерные морфологические особенности: солидного строения, с фибриллярным матриксом, очаговыми микрокистозными изменениями и обильной васкуляризацией, очагами палисадообразного некроза. Клетки небольшие, плохо

дифференцированные или недифференцированные округлой, овоидной и полигональной формы, часто наблюдались периваскулярные ануклеарные зоны и типичные глиальные фибриллярные отростки. Расположение клеточных элементов периваскулярное, вплоть до формирования эпендимомоподобных псевдорозеточных структур. При ИГХ-исследовании во всех представленных случаях была отмечена яркая цитоплазматическая экспрессия Vimentin, выраженная диффузная ядерная экспрессия *BCOR*, TLE-1, тотальная, мембранная экспрессия CD99, а также ядерная экспрессия *Satb2*. Экспрессия GFAP, S100, Olig2 – преимущественно в клетках, расположенных вокруг микрокист.

Опухоли ЦНС с *BCOR* ITD крайне редкие – в литературе на настоящий момент описано всего 48 случаев, прогноз у пациентов – неблагоприятный, опухоли имеют тенденцию к рецидиву и метастазированию, медиана выживаемости составляет около 6 лет. Стандартов терапии пациентов с опухолью ЦНС с *BCOR* ITD на сегодняшний момент не существует, лечение проводят в соответствии с протоколами для высокоагрессивных глиом, или эмбриональных опухолей. В нашей группе шестерым пациентам опухоль была удалена тотально, все получали лечение по протоколу HIT-MED2014 (версия 2017), при этом после первой линии терапии, проведенной 7 пациентам, трое имели локальный рецидив, один – метастатический в правую лобно-височную область и еще один пациент – продолженный рост. После курса противорецидивной терапии у 5 пациентов был полный ответ с периодом наблюдения от 3 до 20 месяцев, двое пациентов погибли: один от прогрессии основного заболевания, другой – от причины, не связанной с опухолью.

Выводы. Редкая встречаемость опухолей ЦНС с *BCOR* ITD является причиной диагностических сложностей, что требует проведения молекулярно-генетического исследования для однозначной верификации диагноза. Выбор оптимальной терапевтической стратегии требует дополнительных клинических исследований.

Глиомы низкой степени злокачественности срединной локализации у детей раннего возраста

Л.И. Папуша, Е.А. Сальникова

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

Актуальность. Глиомы низкой степени злокачественности составляют наиболее распространённую группу первичных опухолей ЦНС в педиатрической когорте пациентов. Среди них выделяются случаи ГНС3 срединной локализации у детей младшего возраста, которые характеризуются крайне неблагоприятным течением. Ведущая роль в патогенезе ГНС3 принадлежит aberrантной активации онкогенного сигнального пути RAS-RAF-MEK, фармакологическое ингибирование которого перспективно для улучшения выживаемости пациентов

Цель. Анализ клинических и молекулярно-генетических характеристик ГНС3 срединной локализации у детей младшего возраста и оценка эффективности и переносимости таргетной терапии.

Материалы и методы. В исследование были включены 40 пациентов с морфологически верифицированной ГНС3 срединной локализации (хиазмально-селлярная область 28 пациентов; ствол головного мозга – 7, таламическая локализация – 5). Гистологический вариант опухоли во всех случаях был пилочитарная астроцитома, в исследование включались только спорадические (non-NF1) случаи ГНС3.

Результаты. Основным молекулярно-генетическим драйвером исследованных опухолей был химерный транскрипт KIAA1549::BRAF, выявленный у 26 пациентов, миссенс-мутация BRAF V600E определялась у 6, транскрипт *FGFR11::TACC1* – у двух больных. Редкие химерные транскрипты, приводящие к активации пролиферативного сигнализиро-

вания (*MEF2D::NTRK1*, *BCAN::NTRK1*, *KCTD16::NTRK2*, *RIN2::BRAF*) выявлялись в индивидуальных случаях. Стандартная химиотерапия проводилась 30 пациентам и у 22 закончилась неудачей. Таргетная терапия назначалась при наличии рефрактерного к стандартной терапии течения опухоли, прогрессировании на фоне стандартной терапии или динамического наблюдения и наличия мишени – химерного транскрипта или мутации *BRAF V600E*. 20 пациентов с наличием химерного транскрипта *KIAA1549::BRAF* получали терапию MEK-ингибитором траметинибом в монорежиме, 4 пациента с *BRAF V600E* – комбинацию BRAF- и MEK-ингибиторов (дабрафениб и траметиниб), 1 больной также с *BRAF V600E* – монотерапию вемурафенибом. Медиана длительности таргетной терапии составила 11 мес, лучшим ответом был частичный ответ, зафиксированный у 12 пациентов. Серьёзные нежелательные явления терапии отмечались только на фоне терапии траметинибом и включали поражение слизистых оболочек ЖКТ и мочевыводящих путей у 4 пациентов, во всех случаях осложнившиеся развитием трансфузионно-зависимой анемии, а также повреждение кожи у трех пациентов.

Выводы. ГНС3 срединной локализации у детей младшего возраста представляют собой агрессивные заболевания с плохим ответом на стандартную химиотерапию. В большинстве случаев удается выявить мишень для таргетной терапии, проведение которой эффективно, но требует тщательного мониторинга токсичности.

Использование антигенов CD27 и CD44 для прогнозирования наличия транслокации t(12;21)(p13;q23) у детей при остром лимфобластном лейкозе из В-линейных предшественников

Ж.В. Пермикин¹⁻³, Г.А. Цаур¹⁻³, Т.Ю. Вержбицкая^{1,3}, А.М. Попов⁴, Т.О. Ригер^{1,3}, Е.С. Нохрина¹, О.П. Ковтун², Л.Г. Фечина^{1,2}

¹ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

³ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Цель. Оценить возможность прогнозирования наличия транслокации t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1 методом проточной цитометрии с использованием антигенов CD27 и CD44 у детей с острым лимфобластным лейкозом из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ).

Материалы и методы. В исследование вошло 437 случаев ВП-ОЛЛ у детей в возрасте от 1 до 18 лет. Процентное количество CD27 и CD44 позитивных опухолевых клеток, а также средняя интенсивность флуоресценции (MFI) были сопоставлены с результатами молекулярно-генетических методов исследования. Оптимизация порогового уровня для определения позитивной экспрессии антигенов CD27 и CD44 была проведена с помощью ROC-анализа.

Результаты. Было доказано, что транслокация t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1 ассоциирована с сочетанием позитивной экспрессии CD27 и сниженной, либо отсутствующей экспрессией CD44. Тем не менее оптимальными пороговыми уровнями для определения позитивной экспрессии CD27 и CD44 в процентах оказались 80,7% и 86,1%, соответственно. Использование отношения MFI CD27 к MFI CD44 показало наиболее высокий параметр диагностического отношения шансов – 953,1.

Выводы. Использование сочетания антигенов CD27 и CD44 позволило с высокой диагностической эффективностью предсказывать наличие t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1 при ВП-ОЛЛ у детей методом проточной цитометрии.

Морфофункциональные нарушения тромбоцитов при эссенциальной тромбоцитемии и истинной полицитемии у детей и подростков

Д.М. Полохов, Н.М. Ершов, А.А. Игнатова, Е.А. Пономаренко, П.А. Жарков, М.А. Пантелеев

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

Цель. Выявить возможные нарушения функциональной активности тромбоцитов при Эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) и Истинной полицитемии (ИП) с использованием метода проточной цитометрии (ПЦ) с активацией.

Материалы и методы. Обследовано 40 пациентов с медианой возраста 13 лет (диапазон 1,5–18). Группу с диагнозом ЭТ составили 27 пациентов, с диагнозом ИП 13 пациентов. У 21 (52,5%) пациента заболевание протекало с симптомами нарушений гемостаза. Среди них, у 14 наблюдались ишемические симптомы: головные боли, нарушения зрения, преходящие транзиторные ишемические атаки, парестезии и др. У 4 пациентов имелись геморрагические проявления: экхимозы и / или кровотечения из носа. У 3 пациентов наблюдалась смешанная симптоматика. Характеристики тромбоцитов изучались методом ПЦ, в покое и после активации смесью CRP+TRAP-6. Контрольная группа (КГ) состояла из 40 детей, с медианой возраста 10 лет (диапазон 2–17 лет).

Результаты. Размер тромбоцитов определялся по прямому светорассеянию (FSC) и в обеих группах пациентов был уменьшен ($p < 0,001$). Эффективность контракции тромбоцитов при активации (по индексу FSC в покое/после активации) была ослаблена ($p < 0,01$). Гранулярность тромбоцитов определялась по боковому светорассеянию (SSC) и была снижена

в обеих группах пациентов ($p < 0,001$). Соотношение размера и гранулярности было нарушено у 23 (57,5%) пациентов (индекс FSC/SSC $< 1,1$, $p < 0,001$), указывая на возможные нарушения внутриклеточной архитектуры. Количество ГП Ib (CD42b), в покое, на мембране не отличалось от КГ ($p > 0,05$), но было повышено при активации ($p < 0,001$). Количество ГП IIb/IIIa (по CD61) на мембране было снижено ($p < 0,001$), но активация ГП IIb/IIIa (по PAC1) в обеих группах пациентов не отличалась от КГ ($p > 0,05$). Количество плотных гранул тромбоцитов было снижено и дегрануляция в обеих группах пациентов была ослаблена ($p < 0,05$). Количество α -гранул (по CD62P) и их дегрануляция, в обеих группах не отличались от КГ ($p > 0,05$). Доля прокоагулянтных тромбоцитов в покое и после активации не отличалась от КГ ($p > 0,05$).

Обсуждение и выводы. Тромбоциты при ЭТ и ИП имеют сходные отклонения. Выявлен комплекс нарушений тромбоцитов в виде тенденции: к уменьшению размера; ослаблению контракции, экспозиции ГП IIb/IIIa и растворению/интернализации ГП Ib при активации. Отклонения могут объясняться нарушениями перестройки цитоскелета тромбоцитов. У пациентов были сохранены показатели активации ГП IIb/IIIa, α -гранул и продукции прокоагулянтных тромбоцитов, что может указывать на отсутствие преактивации тромбоцитов *in vivo*.

Предварительные результаты испытания комбинированной вакцины против нейробластомы

И.В. Пролесковская, А.Н. Мелешко

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Эффективное лечение рецидивов нейробластомы (НБ) остается серьезной проблемой детской онкологии. Перспективным вариантом лечения этой группы является иммунотерапия, включая противоопухолевую вакцинацию. Мы начали пилотное клиническое испытание комбинированной ДНК-вакцины, которому предшествовал длительный период доклинических исследований *in vitro* и *in vivo* на животной модели.

Цель. Оценка безопасности и иммуногенности, предварительные результаты лечения пациентов.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты в ремиссии в течение 2-4 месяцев после завершения лечения рецидива. Пациенты получали вакцину против трех опухоль-ассоциированных антигенов из 6 кандидатов: тирозингидроксилаза (TH), Phox2B, Survivin, MAGE-A1, MAGE-A3, PRAME, слитых с геном белка оболочки вируса картофеля X (PVXCP). Выбор антигенов был основан на подтверждении экспрессии антигена в опухоли методами ИГХ и ОТ-ПЦР.

Внутримышечная инъекция ДНК-PEI (500 мкг) была усилена оральным аттенуированным носителем вакцины *Salmonella enterica* (10^{10} КОЕ). Курс вакцинации включал три введения еженедельно для каждого антигена. Пациенты получали циклофосфамид 300 мг/м^2 три дня до начала вакцинации и леналидомид 25 мг/м^2 день, начиная за 7 дней до первой вакцинации, пропранолол и целекоксиб в соответствии с режимом метростатической терапии.

Мониторинг включал оценку МОБ методом RQ-PCR, продукции $\text{INF-}\alpha$ в тесте ELISpot и антительный ответ методом ИФА. Для оценки выживаемости использован метод Каплан-Майера, оценка достоверности различия между исследуемыми группами проводилась с применением критерия χ^2 квадрат.

Результаты. Протокол получил одобрение этического комитета 9 января 2019 года. На сегодняшний

день в программе участвуют семь пациентов и шесть прошли полный курс. Пациенты хорошо переносят вакцину без выраженных побочных эффектов. Все пациенты изначально имели 4 стадию заболевания и относились к группе высокого риска. Четыре пациента (B2, K3, M5, S6) свободны от опухоли по результатам сцинтиграфии MRT/MIBG и МОБ ПЦР-отрицательны в ВМ, за исключением одного (S6). Через 6 мес после вакцинации у пациента B1 произошел изолированный рецидив ЦНС. M4 - имел остаточный MIBG-позитивный участок в паравертебральной области. Оба очага опухоли были полностью удалены хирургическим путем, наблюдалась инфильтрация опухоли CD8^+ лимфоцитами.

Положительный клеточный иммунный ответ CD4/CD8 против библиотеки пептидов PVXCP/антигенов был выявлен у 5/6 (83,3%) пациентов как минимум на один антиген, при этом у 3/3 (50%) пациентов на все используемые антигены. Антительный ответ был выявлен только у одного пациента. Три пациента были повторно вакцинированы с усилением иммунного ответа. Напряженность иммунитета относительно не высокая, через месяц после последней вакцины наблюдалось снижение иммунного ответа у двух пациентов.

Мы сравнили бессобытийную выживаемость после рецидива пациентов с рецидивом нейробластомы, получавших химиотерапию + ауто ТГСК +/- MIBG-терапию плюс вакцинотерапию (группа 1, $n = 6$) и пациентов, получавших химиотерапию + ауто ТГСК +/- MIBG-терапию (группа 2, $n = 11$) (группы были сопоставимы по возрасту пациентов, стадии заболевания, получаемой терапии) по состоянию на 1 сентября 2022 года. EFS в группе 1 составила $82 + 18\%$ против $29 + 11\%$ в группе 2 ($p = 0,03$).

Выводы. ДНК-вакцинация против нейробластомы хорошо переносится пациентами, безопасна, иммуногенна и может улучшить бессобытийную выживаемость пациентов с нейробластомой.

Назофарингеальная карцинома у детей и подростков

Л.Л. Рабаева, Н.В. Жуков, Д.В. Литвинов

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

Цель. Оценка эффективности существующих режимов лечения назофарингеальной карциномы у детей.

Материалы и методы. В исследование включено 26 пациентов, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с февраля 2012 г. по апрель 2023 г. (134 мес). Все больные имели морфологически верифицированный диагноз НФК, ранее не получали противоопухолевую терапию, обследование и лечение проводилось в режиме и в объемах, предусмотренных версией протокола немецкой группы GPOH (Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie), которая была актуальна в период проведения терапии: NPC-GPOH-91 – 2 (7%), NPC-GPOH-2003 – 9 (35%), NPC-2014-GPOH-Register – 15 (58%). Средний возраст больных на момент постановки диагноза составил 14,8 года (разброс 11–17,7 года), соотношение мальчиков и девочек – 15/11. Среди 26 больных у 7 была III стадия заболевания, у 19 – IV (16 – IVA и 3 – IVB).

Результаты. При медиане периода наблюдения за живущими больными, составившей 28 месяцев (максимальный период наблюдения 134 мес), рассчитанная по методу Каплана–Майера, 5-летняя выживаемость без прогрессирования (отрицательные события – прогрессирование заболевания или смерть от любой причины) составила 75%, общая выживаемость – 85%. 5-летняя выживаемость без прогрессирования в группе детей с III стадией составила

100% (95% ДИ 100-100) и IVA – 73 (95% ДИ 51-100). В группе пациентов с IVB стадией за короткий период наблюдения (2 года) выживаемость без прогрессирования составила 67% (95% ДИ 30-100).

Обсуждение. Назофарингеальная карцинома (НФК) является одной из немногих злокачественных эпителиальных опухолей, встречающихся в детской популяции. Современные протоколы, предусматривающие проведение цисплатин-содержащей индукционной терапии и химиолучевого лечения, позволяют излечить большинство пациентов с локализованными и местно-распространенными стадиями заболевания. Однако прогноз больных с первично-метастатической формой НФК и рецидивами заболевания после ранее проведенного куративного лечения остается неблагоприятным.

Выводы. Пациенты с инициальным метастазированием и массивным местным распространением имеют худший прогноз в сравнении с пациентами с локализованной формой заболевания и менее массивным местным распространением. Использование альтернативных цитостатиков (гемцитабин) в качестве компонента индукционного лечения, включение ингибиторов контрольных точек иммунитета и поддерживающей терапии капецитабином в программу лечения больных с неблагоприятным прогнозом потенциально способно улучшить ее результативность, однако это требует дополнительных исследований.

Генетический ландшафт синдромов костномозговой недостаточности

Е.В. Райкина, А.В. Павлова, Н.С. Сметанина

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

Цель. Охарактеризовать спектр мутаций у пациентов с врожденными синдромами костномозговой недостаточности, проходивших обследование в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в период с 2017 по 2022 г.

Материалы и методы. Проанализированы результаты исследования ДНК периферической крови 818 пациентов, направленных на высокопроизводительное секвенирование (NGS), проводимое с помощью кастомной панели зондов «Костномозговая недостаточность» (Roche, США) на приборе NextSeq (Illumina, США). Анализ проводился с использованием собственного биоинформатического алгоритма. Патогенность вариантов оценивали на основании критериев, рекомендованных Американской коллегией медицинских генетиков, а также Российского руководства по интерпретации данных NGS и анализа научной литературы.

Результаты и обсуждение. Большинство пациентов (37% – 304 чел.), направленных на NGS, имело недифференцированную костномозговую недостаточность (КМН), на втором месте были пациенты с подозрением на приобретенную апластическую анемию (25% – 202 чел.), 15% пациентов (123 чел.) направлялись с подозрением на анемию Даймонда-Блекфана (АДБ). Остальную когорту пациентов составили следующие группы: пациенты с нейтропенией и подозрением на первичный иммунодефицит – 6% (50 чел.), миелодиспластический синдром – 6% (49 чел.), тромбоцитопении различного генеза – 5% (44 чел.), пациенты с подозрением на анемию Фанкони (АФ) – 3% (24 чел.), случаи врожденного дискератоза (ВД) – 2% (18 чел.), синдром Швахмана-Даймонда (СШД) – 1% (4 чел.). Молекулярно-генетический диагноз был установлен и вероятно

установлен в 39% случаев (у 317 пациентов), среди которых у 45 человек диагноз по результатам секвенирования был изменен (14%), а у 133 (42%) недифференцированный диагноз был уточнен. Среди установленных диагнозов спектр мутаций распределился следующим образом. При АДБ мутации были выявлены в генах *RPS19* (35), *RPL5* (19), *RPL11* (12), *RPS26* (11), *RPS17* (6), *RPL35A* (6), *GATA1* (6), *RPS24* (4), *RPS7* (3), *ADA2* (3), *RPS29* (2), *RPLP0* (2), *TP53* (2), *RPL31* (2), *RPS10* (1), *TSR2* (1), объяснившие как классический, так и АДБ-like фенотип. У пациентов с АФ мутации локализовались в основном в генах *FANCA* (23), *FANCG* (5), *FANCC* (2) и по 1 случаю варианты были выявлены в генах *FANCE*, *FANCI*, *FANCL* и *PALB2*. При ВД варианты выявлялись в генах *TERT* (8), *TINF2* (8), *DKC1* (7), *TERC* (7), *RTEL1* (2), *PARN* (2). Выявлены генетические варианты, патогномичные для синдромов КМН: I тип *SRP72* (1), II тип *ERCC6L2* (1), III тип *DNAJC21* (3) и IV тип *MYSM1* (2). У пациентов с тромбоцитопениями обнаружены варианты в генах *RUNX1* (6), *MPL* (4), *MECOM* (3), *ANKRD26* (1), *MYH9* (1), *ETV6* (1), *WAS* (1), *ACTN1* (1), *GP1BA* (1), *ITGA2B* (1). У 12 человек был выявлен СШД с вариантами в гене *SBDS*, у 13 – *GATA2*-дефицит, у 4 – метафизарная хондродисплазия (RMRP), у 11 пациентов дефекты в генах *SAMD9* и *SAMD9L*, у 4 пациентов – тяжелая врожденная нейтропения (*ELANE* (3) и *SRP54* (1)).

Выводы. Генотипическая и фенотипическая гетерогенность синдромов КМН затрудняет поиск каузативного гена. Благодаря высокопроизводительному секвенированию появилась возможность охарактеризовать неочевидные случаи, что влечет за собой изменение терапевтических опций и протоколов наблюдения.

Поиск новых аналогов иммуностимулирующего препарата плериксафор

Н.К. Ратманова¹, И.А. Андреев¹, М.Д. Моллаев¹, С.С. Ларин¹, О.А. Иванова², И.В. Трушков^{1,3}

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

³ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского» РАН, Москва

Цель. Химический синтез и изучение биологической активности новых структурных аналогов препарата плериксафор (Mozobil®) – первого вошедшего в медицинскую практику селективного антагониста хемокинового рецептора CXCR4, регулирующего клеточную миграцию.

Материалы и методы. Для синтеза библиотеки структурных аналогов плериксафора использованы классические методы тонкого органического синтеза. Строение и чистота синтезированных соединений доказаны совокупностью физико-химических методов, включая спектроскопию ¹H и ¹³C ЯМР, ИК-спектроскопию, масс-спектрометрию высокого разрешения. Пролиферацию клеток Jurkat EYFP в присутствии тестируемых соединений анализировали с использованием колориметрического теста MTS (Promega, США). Влияние синтезированных соединений на хемотаксис клеток Jurkat EYFP исследовали с применением 24-луночных планшетов Transwell (Corning, США), снабжённых проницаемыми поликарбонатными мембранами с порами размером 5 мкм.

Результаты и обсуждение. Одним из распространенных подходов к поиску новых лекарственных препаратов является синтез структурных аналогов существующих лекарств. Плериксафор представляет собой бис-циклический полиамин, состоящий из двух молекул циклама, соединённых пара-ксилиленовым линкером. Основное направление модификации плериксафора заключается в замене одного или

двух цикламов на другие структурные фрагменты. На первом этапе исследования были синтезированы новые структурные аналоги плериксафора, в которых фрагменты циклама заменены на другие азотсодержащие функциональные группы. Синтетическая стратегия основывалась на раскрытии донорно-акцепторных циклопропанов нуклеофильными агентами, в том числе с применением протонных ионных жидкостей тройного назначения. Скрининг полученной библиотеки в сравнении с плериксафором выявил соединение-хит, не проявляющее цитотоксических свойств при используемой концентрации и лишь немного уступающее по активности оригинальному лекарственному препарату.

Выводы. 1. Синтезированы новые структурные аналоги иммуностимулирующего препарата плериксафор, ранее не описанные в литературе. 2. Исследование цитотоксичности показало, что в концентрации 10 мкМ ни одно из тестируемых веществ не является токсичным. 3. Установлено наиболее перспективное соединение-хит, которое может быть использовано для проведения доклинических и клинических испытаний как потенциальный агент для мобилизации стволовых клеток и нейтрофилов и выступать основой для создания новых низкомолекулярных лекарственных препаратов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта № 21-73-10212 Российского научного фонда.

Применение интратекальной химиотерапии у пациентов с ЛМ рабдомиосаркомы параменингеальной локализации. Опыт НИИ ДОиГ

А.Д. Родина¹, Т.В. Горбунова¹⁻³, В.Г. Поляков¹⁻³, С.Р. Варфоломеева^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

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

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

Актуальность. Опухоли, граничащие с основанием черепа, объединяется термином параменингеальная - опухоли полости носа и околоносовых пазух (40%), носоглотки, крылонебной и подвисочной ямок, среднего уха, а также опухоли орбиты с интракраниальным распространением. Наиболее частыми злокачественными опухолями данной локализации являются рабдомиосаркома (РМС). У 20–25% пациентов с РМС параменингеальной локализации при инициальной диагностике выявляется отдаленное метастазирование в легкие, кости, костный мозг, у 7% - лептоменингеальные метастазы (ЛМ).

Цель. Сообщить о результатах лечения детей с РМС и интракраниальным распространением.

Материалы и методы. В исследование (2021–2023 гг.) включены 10 пациентов (мальчики – 5, девочки – 5), с установленным диагнозом РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением. Медиана возраста – 8 лет. Метастазы в регионарных лимфатических узлах определялись у 5 (56%) пациентов. Отдаленные метастазы (за исключением ЛМ) — метастатическое поражение легких – при первичной диагностике выявлено у 2 пациентов (23%), костей и костного мозга (подтвержденные также при цитологическом исследовании костного мозга) – в 1 (11%) случае. Первая группа ($n = 3$) с РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением. Для снижения риска развития ЛМ РМС использовались комбинированные и комплексные схемы лечения в рамках протокола CWS 2014 в комбинации с интратекальной химиотерапией (ИТХТ) в профилактическом режиме. Вторая группа ($n = 7$) с РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и ЛМ. В данной группе проводились

комбинированные и комплексные схемы в рамках протокола CWS 2014 в комбинации с ИТХТ в терапевтическом режиме.

Результаты. В группе пациентов, которым проводилась ИТХТ в профилактическом режиме ($n = 3$), живы – 2 (67%). Выбывших из исследования и умерших от прогрессирования заболевания пациентов нет. Один пациент (33%) погиб через 9 месяцев от окончания лечения при зафиксированном полном ответе опухоли от причин, не связанных с онкологическим заболеванием. В группе пациентов, которым проводилась ИТХТ в терапевтическом режиме ($n = 7$) – включены 3 пациента (43%) с инициальными ЛМ, 4 пациента (57%) с первично-рефрактерным течением основного заболевания. Живы – 2 (29%) пациента, которым проводилась ИТХТ в первой линии химиотерапии. Выбывших из исследования пациентов нет. Один пациент (14%) погиб от развития инфекционных осложнений на фоне лечения при зафиксированном полном ответе опухоли. После проведения противорецидивного лечения 4 пациента (57%) с развитием ЛМ на фоне проводимой первой линии противоопухолевой терапии умерли от дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса, из них на фоне проведения лечения – 2 (50%), в ранние сроки после окончания лечения (до 3 месяцев) – 2 (50%).

Выводы. Лечение данной группы пациентов – актуальная проблема детской онкологии. В основу лечения данной когорты пациентов входит полихимиотерапия с ИТХТ и проведением краниоспинального облучения. Решение данной проблемы позволит усовершенствовать методы лечения детей с РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или ЛМ.

Саркома Юинга. Что изменилось за последнее десятилетие

О.М. Романцова, В.В. Хайруллова, М.М. Ефимова, В.Ю. Панарина, Д.Б. Хестанов, А.З. Дзампаев, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

НИИ детской онкологии и гематологии им. Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Актуальность. Несмотря на достижения современной онкологии, лечение саркомы Юинга остается актуальной и малоизученной проблемой. Саркома Юинга – вторая по частоте среди злокачественных опухолей костной системы, характеризующаяся высоко агрессивным течением и одинаковой способностью поражать как кости, так и мягкие ткани.

Материалы и методы. За период с 2009 по 2022 год проведен анализ ретроспективных и проспективных данных комплексного обследования и лечения 330 больных СЮ в стадии 2А-4В, получавших лечение в НИИ ДОиГ. Нами проведен сравнительный анализ двух применяемых в НИИ ДОиГ протоколов лечения пациентов с саркомой Юинга (ММСЮ-99 и СЮ-2017). Среднее время наблюдения за пациентами, получившими ММСЮ 99, составило $59,0 \pm 43,1$ мес, а СЮ-2017 – $30,8 \pm 16,3$ мес ($p = 0,0000001$). По остальным параметрам группы были полностью сопоставимы. В изучаемых протоколах распределение по типу СЮ (костная/внескелетная) было одинаковое.

Результаты. У 270 (84,6%) пациентов установлен диагноз классическая СЮ – у 167 (61,9%) из них локализованная, у 103 (38,1%) – диссеминированная, у 49 (15,4%) – внескелетная СЮ – у 34 (69,4%) из них локализованная, у 15 (30,6%) – диссеминированная. За время наблюдения умерло 100 (31,4%) больных,

прогрессирование выявлено у 120 (37,6%). Общая 3-летняя выживаемость при локализованных формах СЮ, пролеченных по протоколу ММСЮ 99 составила $80,7 \pm 3,9$, по сравнению с $85,8 \pm 6,5$ у пациентов, получавших лечение по протоколу СЮ-2017. Такая же тенденция наблюдалась при анализе выживаемости без прогрессирования. Частота развития фебрильных нейтропений при СЮ-2017 была в 10 раз меньше, нежели при ММСЮ 99, и составила 4% и 42% соответственно ($p = 0,0001$). Таким образом, протокол СЮ-2017 показал большую эффективность и меньшую токсичность.

Выводы. В настоящее время понимание о саркоме Юинга полностью изменилось благодаря достижениям в молекулярной генетике и биологии. Помимо «классической» саркомы Юинга, выделяют группу недифференцированных круглоклеточных опухолей, в связи с чем проведение молекулярно-генетического исследования – не прихоть, а необходимость. В основе терапии СЮ лежат результаты крупных мультицентровых международных исследований, которые показали, что терапия СЮ должна быть комплексной. Наш опыт интенсификации химиотерапевтического, путем применения «интервального сжатия» показал большую эффективность и меньшую токсичность, в сравнении с ранее проводимыми протоколами НИИ ДОиГ.

Исследования состава тела человека: наука и инновации

С.Г. Руднев

ИВМ им. Г.И. Марчука РАН, Москва

Цель. Характеристика современного состояния исследований состава тела человека.

Материалы и методы. Рассматриваются история и методология, а также физические принципы, лежащие в основе изучения состава тела. Представлена иерархия соответствующих методов. Дана характеристика новых методов и результатов исследований состава тела.

Результаты и обсуждение. Под составом тела принято понимать структуру массы тела. Параметры состава тела, такие как тощая, жировая и активная клеточная масса, играют важную роль при оценке физического развития и нутритивного статуса в норме и при заболеваниях. Основу методологии исследований состава тела составляют модели состава тела, из которых чаще применяются модели молекулярного уровня. Все методы оценки состава тела *in vivo* являются косвенными, включая эталонные методы. К эталонным методам молекулярного уровня относятся воздушная плетизмография, рентгеноденситометрия и метод разведения дейтерия. Применение их необходимо в клинической медицине для обеспечения адекватной нутритивной поддержки ввиду высокой частоты нарушений нутритивного статуса и выявленной взаимосвязи таких нарушений с течением и исходом хронических заболеваний. При этом остаются востребованными скрининговые (двойные косвенные) методы оценки

состава тела, такие как калиперометрия и биоимпедансный анализ. Сравнительно новым методом является ультразвуковая калиперометрия с возможностью визуализации приповерхностных тканей человека. На основе использования облачных и других информационных технологий накоплены большие массивы данных биоимпедансных измерений с идеей последующей гармонизации данных и анализа глобальных распределений состава тела. Новым методом комплексной антропометрии является 3D-сканирование. Важную роль при разработке и обосновании таких методов играют фундаментальные исследования, в том числе на основе математического моделирования. Одна из современных тенденций связана с организацией и проведением комплексных проспективных выборочных когортных исследований физического развития и здоровья населения.

Выводы. Наука о составе тела – это сложившееся направление медико-биологических исследований с развитой методологией и широким арсеналом методов. Мониторинг параметров состава тела представляет значительный интерес в клинической медицине. Для дальнейшего развития данной области необходимо внедрение новых методов исследования состава тела, а также эталонных методов с проверкой точности уже существующих и валидацией новых формул для оценки состава тела на основе скрининговых методов.

Перспективы развития детской онкологии и гематологии

А.Г. Румянцев

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

Цель. Представление основных путей развития детской онкологии и гематологии.

Материалы и методы. Анализ литературы и результатов НМИЦ ДГОИ в области иммунотерапии и химиоиммунотерапии онкологических и гематологических заболеваний у детей.

В дополнение к хирургии, химиотерапии, лучевой терапии, ТГСК, таргетному ингибированию рецепторов или путей обмена опухолевых клеток ближайшее десятилетие будет представлено развитием иммунотерапии онкологических и гематологических заболеваний. Ингибиторы иммунных контрольных точек (CTLA4, PD1/PD-L1), CAR-T и CAR-NK, цитокиновые модуляции интерферонами и интерлейкинами, вакцинация дендритными вакцинами, использование терапевтических антител и иммунотоксиков, активированных лимфоцитов,

неспецифических адъювантов и онколитических вирусов широко исследуются в эксперименте и клинике.

Введено понятие опухолей иммунной системы у детей и их принципиальное отличие от терапевтических подходов при солидных опухолях у детей. Обсуждаются достижения эффективности иммунологических модификаторов опухоли и микроокружения. Проведены доказательства эффективности протоколов химиоиммунотерапии острого лимфобластного лейкоза, нейробластомы и меланомы у детей. Приведены примеры лабораторного и клинического контроля токсичности иммунотерапии. Намечены пути повышения эффективности лечения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями с включением иммунотерапии в протоколы лечения больных.

Возможность выполнения гастро/панкреатодуоденальной резекции у детей с опухолями поджелудочной железы

Д.В. Рыбакова, П.А. Керимов, М.А. Рубанский, А.С. Темный, Е.А. Петраш

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

Актуальность. Статья посвящена опыту лечения детей с опухолями поджелудочной железы, которым выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) и панкреатодуоденальная резекция (ПДР) в НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Такого рода хирургические вмешательства выполняются при локальных новообразованиях головки поджелудочной железы, а также с распространением опухолевого процесса на двенадцатиперстную кишку, дистальную часть желудка, парапанкреатическую клетчатку.

Материалы и методы. За период с 2010 года по 2022 гг. было выполнено 13 хирургических вмешательств в объеме ГПДР и ПДР у детей в возрасте от 5 до 16 лет. Результаты лечения данных пациентов оценены как удовлетворительные, несмотря на возникшие у некоторых пациентов осложнения в

раннем и позднем послеоперационном периоде. Все пациенты живы. Операции в объеме ГПДР выполнены у 6 пациентов, ПДР – у 7 пациентов. Наиболее часто верифицирована солидная псевдопапиллярная опухоль головки поджелудочной железы в 10 случаях, в 2 случаях – нейроэндокринная опухоль и один случай параганглиомы.

Обсуждение и выводы. Среди ранних послеоперационных осложнений отмечено кровотечение из панкреатической ветви селезеночной артерии и острый панкреатит. В поздние сроки после операции выявлен рецидивирующий феномен уклонения ферментов, СИБР. Несмотря на возникшие осложнения, все пациенты живы без признаков рецидива заболевания. Прогноз у этой категории пациентов, при радикально выполненном хирургическом вмешательстве, благоприятный.

Роль соматического мозаицизма в развитии опухолей у детей

А.С. Саломатина, Л.А. Ясько, Ю.М. Мареева, М.А. Курникова

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

Цель. Описание понятия «соматический мозаицизм» (СМ) и возможный вклад данного явления в этиологию развития значительной доли спорадических опухолей; демонстрация клинических случаев развития мозаичных форм заболеваний у детей вследствие наличия соматических мутаций, возникших на одном из этапов эмбриогенеза; представление алгоритма молекулярно-генетической диагностики СМ.

Материалы и методы. На базе лаборатории молекулярной биологии, а также лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проводилось исследование ткани опухоли пациентов с использованием панели генов для высокопроизводительного секвенирования «Соматический мозаицизм» пациентам с подозрением на мозаичную форму синдрома. В ряде случаев для анализа было доступно несколько образцов ткани пациентов для определения процента альтернативного аллеля в каждом образце и установления уровня мозаичной мутации. Критерии, позволяющие заподозрить наличие СМ у пациентов: клиническая картина избыточного роста тканей – подозрение на PROS (*PIK3CA*-ассоциированные заболевания), пациенты, подозреваемые в отношении синдрома предрасположенности к опухолям (фенотипические признаки, опухоль, специфичная для СПО), без подтверждения синдрома ранее использованными методами молекулярно-генетической диагностики.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования обнаружены мозаичные мутации, ассоциированные с развитием следующих состояний: синдром Беквита-Видемана, *PIK3CA*-ассоциированные заболевания, синдром линейного невуза сальных желез в сочетании с рабдомиосаркомой/эктомезенхимомой. При определенных нозологических формах (*PIK3CA*-ассоциированные заболевания) выявление патогенных вариантов в гене *PIK3CA* имело предиктивное значение и послужило основанием для назначения таргетной терапии. В других случаях обнаружение эмбриональных мозаичных мутаций позволило объяснить этиологию развития опухолей у данных пациентов. Учитывая повышенный риск развития опухолей на фоне синдрома предрасположенности, в том числе, мозаичного синдрома, пациентам рекомендовано соблюдение протоколов динамического наблюдения.

Выводы. Мозаичные формы заболеваний являются результатом соматических мутаций на одном из этапов эмбриогенеза. Однако диагностика СМ представляет собой сложную задачу, так как определение низкого уровня мозаицизма требует использования высокочувствительных методов секвенирования. В ходе исследования продемонстрированы клинические случаи развития опухолей, ассоциированных с мозаичными мутациями в различных генах, описаны критерии, позволяющие заподозрить наличие мозаичных синдромов, а также представлен алгоритм диагностики СМ.

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием у детей. Прогностическое значение иммуноархитектурных паттернов

М.А. Сенченко, Д.С. Абрамов, Н.В. Мякова, Д.М. Коновалов

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

Актуальность. Несмотря на схожие терапевтические подходы при лечении детей с нодулярной лимфомой Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием (НЛХЛП), в части случаев отмечаются неполный ответ, развитие прогрессии и рецидива заболевания. В связи с этим продолжается поиск факторов неблагоприятного клинического течения НЛХЛП, одним из которых может стать иммуноархитектурный паттерн.

Цель. Определение прогностического значения иммуноархитектурного паттерна.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 70 пациентов (стадия I–II – $n = 49$, 70%, стадия III–IV – $n = 21$, 30%; м – 56, ж – 14; медиана возраста 10 лет), которые с учетом гистологической картины были разделены на две группы с учетом минорной фракции: типичные паттерны (А и В – $n = 28$, 40%) и атипичные паттерны (С, D, E, F – $n = 42$, 60%). При сравнении двух групп использовался точный критерий Фишера.

Результаты. Статистически значимых различий в клинической картине (стадия, В-симптомы, поражение лимфатических узлов средостения и внутрибрюшных) между двумя группами паттернов выявлено не было, за исключением наличия массивного пора-

жения (≥ 6 см) лимфатических узлов (типичный – 0/25, 0% vs атипичный 11/40, 27,5%, $p = 0,00451$). В группе пациентов с атипичными паттернами реже удавалось достичь полной ремиссии при первой линии терапии (типичный – 27/28, 96,4% vs атипичный – 16/42, 61,9%, $p = 0,0012$). При сравнении ответа на терапию внутри групп пациентов со схожими терапевтическими подходами были получены аналогичные результаты (2–4 курса CVP: типичный – 7/8, 87,5% vs атипичный – 1/5, 20%, $p = 0,0318$. OEPА±/COPDAS: типичный – 9/9, 100% vs 11/20, 55%, $p = 0,027$). В общей выборке пациентов различий в частоте развития рецидива не выявлено (типичный – 3/28, 10,7% vs атипичный 8/42, 19,1%, $p = 0,506$). Общая выживаемость составила 98,6% (медиана – 42 мес).

Выводы. Выявлена более высокая частота неблагоприятных исходов среди детей с атипичными паттернами НЛХЛП, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения иммуноархитектурных паттернов, которые могут стать одним из критериев стратификационной шкалы риска при распределении пациентов на терапевтические группы.

Уточнение неоднозначных результатов определения МОБ с использованием проточной сортировки клеток

А.А. Семченкова, Е.В. Михайлова, О.И. Илларионова, С.А. Кашпор, Е.А. Зеркаленкова, Е.С. Захарова, В.В. Бриллиантова, А.М. Попов

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

Актуальность. Одним из ключевых методов мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ) при остром лейкозе является многоцветная проточная цитометрия. В процессе противоопухолевой терапии иммунофенотип бластных клеток и нормальных регенерирующих клеток костного мозга претерпевает изменения, что затрудняет адекватную оценку МОБ. Для уточнения результатов мониторинга клетки, в природе которых возникают сомнения, можно выделить из исследуемого образца при помощи клеточной сортировки и подтвердить или опровергнуть их опухолевое происхождение различными молекулярно-генетическими методами.

Цель. Продемонстрировать возможности проточной сортировки клеток для интерпретации неоднозначных результатов мониторинга МОБ.

Материалы и методы. При исследовании образцов костного мозга пациентов с острым лимфобластным (ОЛЛ) или миелоидным (ОМЛ) лейкозом в различных точках мониторинга МОБ были обнаружены клетки с особенностями иммунофенотипа, не позволяющими однозначно интерпретировать их как опухолевые или нормальные. Эти клетки были выделены из образцов и проанализированы при помощи одной или нескольких молекулярно-генетических технологий: 1) флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH); 2) анализ клональных реаранжировок генов иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов (*IG/TR*) методом ПЦР и фрагментного анализа;

3) определение количественного гемопозитического химеризма с использованием InDel-ПЦР. Выбор технологии зависел от линейной принадлежности острого лейкоза, наличия у пациента специфических хромосомных перестроек, а также наличия предшествующей аллогенной трансплантации гемопозитических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Результаты и обсуждение. Исследование было проведено в 98 образцах костного мозга, взятых у 96 детей с ОЛ. Вне зависимости от линейности острого лейкоза у пациентов с известными хромосомными перестройками выделенные клетки были проанализированы методом FISH: в случае нахождения специфических аберраций сомнительные клетки были интерпретированы как МОБ. У пациентов, перенесших алло-ТГСК, происхождение сомнительных клеток было определено при помощи InDel-ПЦР: выявление в клетках генетических маркеров, специфичных для реципиента, в сочетании с особенностями иммунофенотипа свидетельствовало об их опухолевой природе. У пациентов без специфических перестроек и алло-ТГСК преобладание одного типа клональных реаранжировок генов *IG/TR* в выделенных клетках свидетельствовало об их опухолевой природе.

Выводы. Комбинированный подход к анализу клеточных популяций, выделенных на клеточном сортере, может помочь в верификации неоднозначных результатов определения МОБ у пациентов с острым лейкозом.

Метанефральные опухоли почек у детей: клинические и молекулярно-генетические особенности

Л.А. Смирнова, А.М. Митрофанова, М.В. Телешова, Н.Н. Меркулов, Д.М. Коновалов, Д.Г. Ахаладзе, А.Е. Друй, Е.В. Райкина, Т.В. Шаманская, Н.С. Грачев, Д.Ю. Качанов

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

Актуальность. Метанефральные опухоли (МО) – группа редких опухолей почек детского возраста, состоящих из эпителиальных и/или стромальных клеточных элементов и характеризующихся разнообразными гистопатологическими признаками. Метанефральные опухоли включают метанефральную аденому (МА), метанефральную аденофибром (МАФ) и метанефральную стромальную опухоль (МСО).

Цель. Ретроспективный анализ клинических и молекулярно-генетических характеристик МО, верифицированных в патологоанатомическом отделении НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ пациентов с гистологически подтвержденными диагнозами МА, МАФ и МСО за период 02.2015–03.2023 гг. В указанный период времени в условиях ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева на базе патологоанатомического отделения зарегистрировано 23 пациента с подтвержденными диагнозами МА, МАФ и МСО в возрасте от 0 до 18 лет. Из 23 зарегистрированных пациентов с МО, в настоящий анализ включены 13 пациентов с известными клиническими данными. Проведен ретроспективный анализ демографических характеристик, клинических данных, результатов молекулярно-генетической диагностики и объема проведенной терапии. Пересмотр гистологических препаратов у части пациентов проведен в референс-центре группы по изучению опухолей почек SIOP-RTSG (проф. Г. Вуяничем, Катар). Молекулярно-генетическое исследование ткани опухоли осуществлялось методом мутационно-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для выявления мутации V600E в гене BRAF. Пациенты получали лечение по протоколам группы SIOP-RTSG (SIOP 93-01, SIOP-2001, SIOP-RTSG-2016). Анализ результатов проведен на 01.04.2023 г.

Результаты. В общей группе пациентов ($n = 23$) распределение по гистологическим типам было следующим: МА – 13/23 (56,6%), МСО – 7/23 (30,5%), МАФ – 1/23 (4,3%), также у 2 пациентов выявлена комбинированная опухоль: МА в сочетании с папиллярной почечно-клеточной карциномой (ПКК) – 1/23 (4,3%), МАФ в сочетании с папиллярной почечно-клеточной карциномой – у 1/23 (4,3%). В настоящий анализ включены 13 пациентов с известными клиническими данными. Медиана

возраста на момент постановки диагноза МО составила 3,2 года (разброс 0,4–12,4). Распределение мальчики/девочки было равно 1,16:1. Анализ первичных жалоб показал, что у 1 (7,7%) пациента отмечалось увеличение окружности живота и определялось пальпируемое образование брюшной полости, у 2 (15,4%) пациентов отмечалось развитие макрогематурии, у 7 (53,8%) пациентов образование было выявлено случайно в результате планового диагностического ультразвукового исследования органов брюшной полости, у 3 (23,1%) пациентов отмечался болевой синдром в животе. Длительность от возникновения первых симптомов/выявления опухоли до постановки диагноза составила 1 мес (разброс 0,3 – 23). Медиана объема опухоли была равна 35,5 см³ (разброс 5,0 – 587 см³). Отдаленные метастазы на момент постановки диагноза отсутствовали. Часть пациентов ($n = 9$), включенных в настоящий анализ, изначально получили предоперационную химиотерапию. Первичная операция проведена 4 пациентам: в 2 случаях – резекция почки, в 1 случае – нефрэктомия, в 1 случае изначально выполнена толстоигольная биопсия образования с последующей резекцией пораженной почки. Хирургическое лечение проведено всем пациентам в объеме нефрэктомии ($n = 8$) и резекции почки ($n = 5$). R0 – резекция достигнута в 12 случаях, R_x – в 1 случае. Распределение по гистологическим вариантам: МА – 7 (53,8%), МСО – 3 (23,1%), МАФ – 1 (7,7%), МА в сочетании с папиллярной ПКК – 1 (7,7%), МАФ в сочетании с папиллярной ПКК – 1 (7,7%). Молекулярно-генетическое исследование проведено 13 пациентам: у 8/13 (61,5%) пациентов обнаружена мутация V600E в гене BRAF. Медиана наблюдения за пациентами составила 15,6 мес (разброс 0,6–58,9). В настоящее время все пациенты живы, рецидивов заболевания не отмечено.

Выводы. Метанефральные опухоли представляют группу редких опухолей почек у детей. Данные опухоли характеризуются разнообразными вариантами гистологического строения, что создает сложности в проведении дифференциальной диагностики с другими опухолями почек, такими как почечно-клеточная карцинома и нефробластома. Проведение молекулярно-генетического исследования с целью выявления мутаций в гене BRAF может помочь в постановке правильного морфологического диагноза.

Роль медицинской сестры в отделении лучевой терапии

О.В. Степанова

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

Цель. Задача организации работы сестринского персонала при проведении лучевой терапии (ЛТ) пациентам детского возраста имеет свои особенности и является весьма актуальной, поскольку отличается от таковой в любом другом соматическом отделении. Цель работы – обсуждение роли и вклада в работу отделения лучевой терапии сестринского персонала.

Материалы и методы. Техническое обеспечение отделения ЛТ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ представлено компьютерным томографом (КТ) производства General Electric, двумя медицинскими линейными ускорителями производства компании Elekta и аппаратом Tomotherapy Hi-Art производства компании Assiguau, реализующим возможности спирального облучения. Работа с этим высокотехнологичным оборудованием входит в сферу деятельности медсестер, работающих в отделении ЛТ.

Обеспечение качества лечения при проведении курса ЛТ требует соблюдения строгой этапности, где зачастую ведущая роль отводится медицинской сестре. В частности, она проводит иммобилизацию пациента с помощью фиксирующих устройств – вакуумного матраса, термопластической маски, участвует в получении КТ-изображений, необходимых для расчета дозы, проводит предварительную визуализацию и контроль укладки, а также управляет процессом непосредственного подведения дозы пациенту на медицинском линейном ускорителе.

Важная роль медсестры в отделении ЛТ – подготовка пациента детского возраста к проведению лечения. Необходимо обеспечить психологический настрой, провести беседу с родителями об особенностях ухода за пациентом во время курса ЛТ, что создает благоприятный фон для настроя на борьбу с заболеванием и дальнейшее выздоровление.

Результаты и обсуждение. Медицинская сестра отделения ЛТ – это дипломированный профессиональный сотрудник, проходящий регулярную процедуру аккредитации и работающий в тесном взаимодействии с коллективом – врачами-радиотерапевтами, анестезиологами, медицинскими физиками, инженерами. При непосредственном участии медицинских сестер в период с 2018 по 2022 год лучевую терапию в нашем Центре получили 1543 пациента, из них около 27% под анестезией. На линейных ускорителях Elekta проведено 23367 сеансов облучения, предварительная визуализация выполнена 17203 раза. На аппарате Tomotherapy за указанный период проведено 2630 сеансов облучения.

Выводы. Работа медицинской сестры в отделении лучевой терапии требует соответствующей профессиональной подготовки и играет существенную роль в обеспечении качественного лечения и ухода за пациентами.

Результаты противорецидивной терапии медуллобластом по протоколу МЕММАТ

А.Е. Сысоев, Л.И. Папуша, Е.А. Сальникова, И.Г. Вилесова, Г.В. Терещенко, А.И. Карачунский

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

Актуальность. Низкие показатели выживаемости детей с рецидивом медуллобластомы (МБ) диктуют необходимость поиска терапевтических стратегий, являющихся альтернативными действующим стандартам лечения. Учитывая сохраняющийся риск метастатической диссеминации, для потенцирования ответа и улучшения выживаемости без прогрессии (БПВ) может быть рассмотрена метрономная и молекулярно-направленная антиангиогенная терапия для детей с рецидивирующей/прогрессирующей МБ МЕММАТ (Medulloblastoma European Multitarget Metronomic Anti-Angiogenic Trial). В настоящее время продолжается 2 фаза официального исследования (МЕММАТ; ClinicalTrials.gov Идентификатор: NCT 01356290).

Цель. Анализ эффективности и переносимости терапии МЕММАТ у детей с рецидивом МБ.

Материалы и методы. В исследуемую группу были включены 14 пациентов с рецидивом МБ (первые 12, множественные 2). Возраст на момент установления рецидива: медиана 9,5, диапазон 4,2 – 17,1 года. 13/14 оказались метастатическими и смешанными рецидивами. Генетическая группа была известна во всех случаях (WNT 1, SHH 2, group 3 5, group 4 6). Период проведения терапии МЕММАТ с 09/2018 по 04/2023. Лечение МЕММАТ в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева 3 пациентам, в региональных клиниках – 11. Катамнестическое наблюдение, анализ медицинской документации и телемедицинских обращений, референс контрольных МРТ позволили адекватно собрать необходимую информацию о составе, длительности, эффективности и переносимости

терапии. Продолжительность терапии МЕММАТ: медиана 12 мес, диапазон 3 – 23 мес.

Результаты и обсуждение. Частота ответа (%) спустя 3 мес и более от начала МЕММАТ составила 78,6% (ПО $n = 5$, сохранение ПО $n = 1$, ЧО $n = 2$, СБ $n = 3$, ПБ $n = 3$), что свидетельствует о клинической активности данного режима в лечении рецидива МБ у детей. У 5 пациентов, несмотря на достигнутый ответ, во время или после отмены МЕММАТ были констатированы вторые или последующие рецидивы. К 04/2023 7/14 детей живы (ремиссия 2, СБ 2, ПБ 3). 7 пациентов скончались от ПБ. Во всех случаях отмечалась гематологическая токсичность 2-4 степени, которая требовала редукции доз препаратов и перерывов в лечении от нескольких дней до 2 нед. Токсико-инфекционные осложнения с перерывами в лечении 2-4 нед наблюдались у 9 детей, нейротоксичность – у 1. Бессимптомное внутримозговое кровоизлияние стало причиной полного исключения BVZ в 1 случае. Другому ребенку были отменены все препараты в связи с дисфункцией ВПШ и многократными хирургическими ревизиями. В большинстве случаев токсичность МЕММАТ оказалась управляемой.

Выводы. Терапия МЕММАТ является эффективной в лечении рецидивов МБ с улучшением БПВ. Токсичность режима управляема. Вопрос о критериях и сроках отмены МЕММАТ остается открытым. Для большей достоверности полученных нами данных требуется дальнейший набор пациентов и более длительный период наблюдения.

Радиогеномика периферических нейрогенных опухолей у детей

Г.В. Терещенко, В.А. Лопатина, А.Е. Друй

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

Актуальность. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных гистологических вариантов нейрогенных опухолей у детей, основанная на определении измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), широко используется в современной медицине. Применение методов количественной оценки данных МРТ для определения наличия или отсутствия амплификации гена *MYCN* и других прогностически значимых молекулярно-генетических маркеров позволит неинвазивно отличать формы нейробластом с различным биологическим поведением, ускорит и упростит алгоритм выбора риск-адаптивной терапии.

Цель. Оценка возможности количественной МРТ диагностики в определении форм нейробластомы с неблагоприятными генетическими характеристиками.

Материалы и методы. В исследование вошли 110 пациентов возраста от 1 мес. до 15 лет с подтвержденным диагнозом из группы нейрогенных периферических опухолей. 22 пациента с ганглионейромой (ГН) и ганглионейробластомой (ГНБ), 88 пациентов с нейробластомой, из них 16 пациентов с амплификацией гена *MYCN*, выявленной по данным

цитогенетического (FISH) и/или молекулярно-генетического (MLPA) исследований. У всех пациентов были проведены МРТ исследования с выполнением диффузионно-взвешенных (DWI) последовательностей, рассчитаны и проанализированы ИКД.

Результаты. Среднее значение ИКД ганглионейромы $1,61 \times 3 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{см}$, ганглионейробластомы $1,41 \times 3 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{см}$, нейробластомы без амплификации *MYCN* $0,92 \times 3 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{см}$, нейробластомы с амплификацией *MYCN* - $0,67 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{см}$. Площадь под ROC кривой при разделении дифференцированных нейрогенных опухолей (ГН и ГНБ) и нейробластомы на основании различий в ИКД составила 0,91, при сравнении *MYCN*⁺ и *MYCN*⁻ нейробластом - 0,84. При анализе данных были получены показатели 90% чувствительности и 75% специфичности для метода количественной МРТ в дифференциальной диагностике *MYCN*⁺ и *MYCN*⁻ нейробластом.

Выводы. Неинвазивная количественная МРТ оценка ИКД периферических нейрогенных опухолей позволяет надежно дифференцировать опухоли богатые шванновской стромой (ГН, ГНБ) от нейробластом, а также отличать варианты опухолей с наличием и отсутствием амплификации гена *MYCN*.

Отклонения в функционировании системы гемостаза у пациентов с синдромом Швахмана–Даймонда

И.П. Тесаков¹, Е.А. Деордиева¹, Е.В. Юшкова¹, А.А. Игнатова¹, Ю.-Д.Д. Коробкина², Е.А. Серёгина¹, А.В. Полетаев¹, Е.М. Кольцова¹, А.Ю. Щербина¹, А.Н. Свешникова¹

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

²Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва

Цель. Синдром Швахмана–Даймонда (СШД) – редкое наследственное мультисистемное заболевание. Тромбоцитопения наблюдается у 24–88% пациентов с СШД. Чаще всего она носит легкий или умеренный характер, однако имеются сообщения о летальных исходах у пациентов с СШД вследствие кровотечений на фоне глубокой тромбоцитопении. На сегодняшний день механизмы, лежащие в основе патологии системы гемостаза у пациентов с СШД, не изучены.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты детского возраста (от 0 до 18 лет) с СШД, которые обратились в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за 2022 год. Также в исследование были включены здоровые дети (от 0 до 18 лет) в качестве группы сравнения. Для оценки выраженности геморрагического синдрома у пациентов использовались стандартные шкалы оценки кровоточивости Pediatric Bleeding Questionnaire (PBQ) и International Society on Thrombosis and Hemostasis Bleeding Assessment Tool (ISTH BAT). Пациентам был проведен подсчет гемограммы, а также ряд тестов системы гемостаза: светопропускная агрегометрия для богатой тромбоцитами плазмы, проточная цитометрия с активацией тромбоцитов (тест функциональной активности тромбоцитов и тест внутриклеточной кальциевой сигнализации). Кроме того, были выполнены иммунофлуоресцентная микроскопия тромбоцитов периферической крови и оценка тромбообразования *ex vivo* в плоскопараллельных проточных камерах. Для оценки состояния системы плазменного гемостаза использовался тест тромбодинамики.

Результаты. У пациентов с СШД преимущественно наблюдались легкие или умеренные прояв-

ления геморрагического синдрома (медиана суммы баллов по шкалам PBQ/ISTH BAT – 1,5 (IQR 0;2) балла) и умеренная тромбоцитопения (медиана концентрации тромбоцитов – 126 (IQR 125;173) тыс/мкл). Были выявлены следующие функциональные изменения тромбоцитов: сниженные мобилизация кальция и связывание фибриногена тромбоцитами в ответ на слабую стимуляцию АДФ и сильную стимуляцию PAR1-AP; сниженные секреция содержимого плотных гранул, активация гликопротеина IIb/IIIa и шэддинг гликопротеина Ib в ответ на сильную стимуляцию; сниженная агрегация в ответ на стимуляцию PAR1-AP и адреналином. С помощью флуоресцентной микроскопии мазков периферической крови были выявлены нарушенное распределение и сниженная экспрессия β 1-тубулина, α -актинина и филамина. Способность тромбоцитов образовывать тромбы *ex vivo* при низкой скорости сдвига была заметно снижена, при этом в тесте тромбодинамики у всех пациентов наблюдались признаки гиперкоагуляции.

Выводы. В ходе исследования описаны и проанализированы клинические и лабораторные особенности пациентов с СШД. Ключевое внимание было уделено геморрагическому фенотипу, морфологическим и функциональным характеристикам тромбоцитов, а также состоянию системы свертывания у этих пациентов, ранее не описанным в мировой литературе. Несмотря на то, что полученные результаты требуют валидации на когортах пациентов большего размера, в будущем они могут быть ценными как с точки зрения понимания патогенетических механизмов СШД, так и с точки зрения возможного прогнозирования рисков кровотечений у этих пациентов. Работа выполнена при финансовой поддержке благотворительного фонда «Наука – детям».

Высокодозная химиотерапия и ауто-ТГСК при рефрактерных герминогенных опухолях у подростков

М.А. Топорков

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

Цель. Представление основных подходов терапии второй линии: стандартной химиотерапии (ПХТ) и высокодозной химиотерапии (ВДПХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), при рефрактерных/рецидивных формах герминогенных опухолей (ГКО) путем анализа мировой литературы; статистическая оценка группы пациентов, прошедших лечение в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева по схеме ТI-СЕ – 2 мобилизационных курса ПХТ паклитаксел/ифосфамид и 3 курса ВДПХТ карбоплатин/этопозид с последующей ауто-ТГСК.

Материалы и методы. Проведен анализ публикаций, посвященных проблеме «терапии спасения» у больных рефрактерными/рецидивными формами ГКО, а также ретроспективный анализ группы из 18 пациентов подросткового возраста с рефрактерными/рецидивными формами ГКО, прошедших лечение по схеме химиотерапии ТI-СЕ с оценкой возрастнo-половой структуры, гистологических вариантов, прогностических показателей – общей выживаемости и общей бессобытийной выживаемости, переносимости высокодозной химиотерапии, а также их сравнение с мировыми данными.

Обсуждение. Пациенты с рецидивом/рефрактерным течением ГКО имеют в целом неблагоприятный прогноз – 5-летняя общая выживаемость не превышает 52%. Оптимальной общепринятой тактики ведения таких больных нет. В настоящее время существует два основных подхода терапии данной когорты

пациентов: различные платиносодержащие режимы ПХТ и ВДПХТ с последующей ауто-ТГСК. На основании рандомизированных исследований в ряде случаев было показано значимое преимущество ВДПХТ над стандартными режимами ПХТ, однако окончательной точки в этом вопросе проставлено не было. В 2015 г. была запущена фаза III международного многоцентрового рандомизированного клинического исследования (TIGER), целью которого является сравнение применения традиционной терапии второй линии по схеме ТIР (паклитаксел/ифосфамид/цисплатин) с ВДПХ по схеме ТI-СЕ с ауто-ТГСК у взрослых больных карциномой яичка. Учитывая данные о схожих эпидемиологических и клинических характеристиках злокачественных ГКО в когорте подростков и молодых взрослых со взрослой популяцией, представленный режим терапии целесообразно экстраполировать на подростков. Была проанализирована группа из 18 детей в возрасте от 13 до 16 лет (с медианой 15,3 года), 14 из которых были девочки, 4 – мальчики. Общая выживаемость составила 61,11% при медиане наблюдения 23,9 мес. Медиана бессобытийной выживаемости составила 8 мес.

Выводы. Представленный небольшой опыт экстраполяции взрослого режима лечения ТI-СЕ на данную неблагоприятную подростковую группу продемонстрировал свою эффективность, сопоставимую с мировыми данными, однако требуют дальнейшего анализа и изучения ввиду короткого периода наблюдения и малой выборки.

Применение центрального венозного катетера при лечении онкологических пациентов

А.Т. Турдалиева

АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Казахстан

Актуальность. Центральные венозные катетеры (ЦВК) широко используются в медицине для забора крови, доставки лекарственных препаратов непосредственно в кровоток, что позволяет избежать многочисленных прокалываний вен, травмирования сосудов, а, следовательно, воспалительных процессов и тромбообразования, что особенно важно для онкогематологических пациентов с пониженным иммунным статусом.

Цель. Анализ эффективности применения центральных венозных катетеров у детей с онкогематологической патологией, особенности ухода за катетерами у онкологических пациентов.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ применения центральных венозных катетеров у больных, находившихся в отделениях онкогематологии в Научном центре педиатрии и детской хирургии с 1 января 2022 года по 1 января 2023 года. Критериями включения в исследуемую группу явились: возраст пациентов, длительность госпитализации, наличие осложнений катетеризации центральной вены, частота выявлений возбудителей катетер-ассоциированной инфекции.

Результаты исследования. Центральный венозный катетер в Научном центре педиатрии и детской хирургии (НЦПДХ) устанавливается пациентам онкогематологического профиля для обеспечения длительного центрального венозного доступа: для более быстрого введения инфузионных растворов, лекарственных средств, парентерального питания, забора крови, а также инвазивного измерения центрального венозного давления. Данное вмешательство используется для облегчения лечебных процессов, снижения эмоциональной нагрузки у пациентов.

Установка катетера осуществляется в специально оборудованном малом операционном зале, сопровождается стерильными условиями и адекватным обезболиванием пациента. В 2022 г. пациентам отделений онкогематологического профиля всего было установлено 1708 центральных венозных катетеров, что на 11,7% (228) меньше в сравнении с 2021 г. (1936 катетера). Уменьшение количества катетеризаций центральных вен связано с тем, что в 2022 году отмечается уменьшение количества транс-

фузии компонентов и препаратов крови на 38,2% (1119 трансфузии), чем в 2021 году. Общее количество детей, поступивших в 2022 г. (3772) больше на 5,2% (187), чем 2021 г. (3585).

В распределении по возрастной структуре, наибольшее число катетеризаций проведено детям 4-10 лет – 575 (34,8%) и 1-3 года – 436 (27,7%), 11-15 лет – 372 (19,2%), старше 15 лет – 196 (11,6%). Детям в возрасте до 1 года установлено 129 (6,7%) ЦВК.

Средняя длительность пребывания пациентов в отделениях онкогематологии 18,6 дня, в отделении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток – 37,5 дня.

За анализируемый период при использовании центрального венозного катетера отмечены следующие осложнения:

- кровотечение, вызванное постановкой катетера, как правило, не значительное, не продолжительное и самокупирующееся – 44 (2,3%);
- боль в месте входа катетера – 27 (1,4%);
- развитие пневмоторакса – 1 (0,05%), гемоторакса – 2 (0,1%), пункция артерии – 27 (1,4%);

Выявлен ряд факторов, увеличивающих риск развития осложнений: плохой доступ к венам, тромбоз вен, лишний вес, наличие инфекции, общая недостаточная циркуляция крови, нарушения свертываемости.

Соблюдение гигиенических и клинических рекомендаций при уходе за центральным венозным катетером является основным способом предупреждения инфицирования и снижения катетер-ассоциированных инфекций.

Повторная смена катетеров зарегистрирована в 13% (252) от всех установленных катететров. Выявлены следующие причины замены: длительность функционирования – 41,6% (105), дисфункция самого катетера – 35,1% (89), удаление пациентом по неосторожности – 15% (37) случаев, катетерная инфекция – 8,3% (21).

В результате проведенного анализа выделены наиболее частые симптомы катетерной инфекции зафиксированы у 21 ребенка:

- боль, гиперемия, отделяемое и дискомфорт в области катетеризированной вены, нарушение проходимости катетера, озноб и гипертермия через

20–60 мин после введения в катетер препарата – 9 (43%);

- повышение температуры без определенного клинического очага – 8 (38%);

- повышение температуры после выхода из состояния агранулоцитоза – 4 (19%).

Наиболее частые возбудители инфекции – Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Candida albicans.

Правильный уход за центральным венозным катетером очень важен для предотвращения гнойных инфекций. В Центре разработан алгоритм по уходу за ЦВК:

- один раз в три дня необходимо обрабатывать отверстие введения катетера и менять повязку, с обязательным указанием даты проведения перевязки;
- место соединения системы с катетером нужно обернуть стерильной салфеткой;
- после введения раствора стерильным материалом обернуть свободный конец катетера;
- без необходимости стараться не прикасаться к системе для инфузий;
- ежедневно менять инфузионные системы;
- строго запрещено перегибать катетер.

Выводы. Сегодня без центральных венозных катетеров невозможно представить ведение пациентов со многими тяжелыми, в том числе онкологиче-

скими, заболеваниями. Технологические достижения в конструкции устройств венозного доступа значительно повысили частоту успешных постановок ЦВК и снизили количество осложнений. Мы рассмотрели наиболее часто встречающиеся и некоторые редкие осложнения, которые возникают во время постановки или при эксплуатации ЦВК и методы профилактики возникновения осложнений.

На основании вышеизложенного рекомендуется ЦВК осматривать не реже одного раза в сутки на наличие покраснения, экссудата, болезненности, отека и нарушения целостности швов, промывание катетера производится два раза в сутки – утром и вечером, а также после каждого введения лекарственного средства в катетер.

Соблюдение санитарных норм по уходу за центральным венозным катетером – важная часть работы медицинской сестры в онкогематологии. На ней лежит ответственность за венозный доступ у пациента. Правильный уход за центральным венозным катетером – основной фактор, предупреждающий такие тяжелые осложнения как флебит, гематома, воспалительная инфильтрация тканей, а в некоторых случаях инфекционно-токсический шок, сепсис, что влияет на течение основного заболевания, качество жизни, выживаемость пациентов со злокачественными заболеваниями.

Билатеральная феохромоцитома у детей

Д.Т. Уталиева¹, Д.Г. Ахаладзе¹, М.А. Курникова¹, И.С. Клецкая², Н.А. Андреева¹, С.Р. Талыпов¹, Н.Г. Ускова¹, И.В. Твердов¹, А.А. Кривоносов¹, Л.А. Ясько¹, Н.А. Рыбалко¹, В.В. Щукин¹, Ю.Н. Ликарь¹, Т.В. Шаманская¹, Н.С. Грачев¹, Д.Ю. Качанов¹

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

²Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Актуальность. Параганглиомы и феохромоцитомы (ПГ/ФХ) являются редкими нейроэндокринными опухолями, развивающимися из хроммаффинных клеток мозгового вещества надпочечников, ганглиев симпатической или парасимпатической нервной системы. Показано, что в основе развития 70-80% случаев ПГ/ФХ лежат синдромы наследственной предрасположенности к опухолям, ассоциированные с мутациями генов *SDHx*, *VHL*, *RET*, *NF1*. Билатеральное поражение надпочечников встречается в 24-38% случаев ФХ у детей, предрасполагающими факторами являются синдром множественных эндокринных неоплазий 2 типа и синдром фон Гиппеля-Линдау. При билатеральной ФХ на фоне синдрома фон Гиппеля-Линдау отдается предпочтение в выполнении органосохраняющих операций ввиду низкого злокачественного потенциала новообразований.

Цель. Изучить клинические и молекулярно-генетические особенности пациентов с билатеральной феохромоцитомой, получавших лечение на базе ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Материалы и методы. За период 2012-2023 гг. 20 пациентов с ПГ/ФХ получали лечение ($n = 17$) или консультативную помощь ($n = 3$) в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, среди которых билатеральное поражение надпочечников отмечено у 4 (20%) пациентов. Диагноз во всех случаях был верифицирован гистологически. Всем пациентам проводилось молекулярно-генетическое исследование для поиска герминальных патогенных вариантов в генах, ответственных за развитие ФХ, ПГ в лаборатории молекулярной биологии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Использовался метод секвенирования нового поколения (NGS-панель «Синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям»), по показаниям другие методики. Под синхронными понимали опухоли, развившиеся в течение 6-ти месячного интервала.

Результаты. Медиана возраста 4 пациентов с билатеральным поражением надпочечников составила 9,5 года (разброс 4,5-14,6). Все пациенты были

лицами мужского пола. В нашем наблюдении отмечалось синхронное развитие билатеральной ФХ и ПГ у 1 пациента. В 100% случаев (4/4) в дебюте заболевания отмечена артериальная гипертензия, в связи с чем пациентам проводилась предоперационная подготовка альфа-адреноблокаторами с целью достижения контроля артериального давления в течение 10-14 дней. Медиана дозы доксазозина составила 2 мг (разброс 2-4 мг) в сутки, один пациент получал многокомпонентную гипотензивную терапию, включая блокаторы кальциевых каналов и бета1-адреноблокаторы. У последнего пациента диагностирована вторичная кардиомиопатия (дилатационный фенотип) со снижением сократительной способности миокарда, эксцентрической гипертрофии миокарда левого желудочка. По результатам биохимического анализа суточной мочи у всех пациентов отмечалось повышение норметанефринов более 4 норм. В ходе молекулярно-генетического анализа методом Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) у всех пациентов (4/4) выявлен патогенный герминальный вариант в гене *VHL* в 3 экзоне. У 2/4 (50%) пациентов отмечены доказанные случаи развития ПГ/ФХ в семье. Хирургическое лечение в объеме R0/R1 резекции проведено во всех случаях. Двум пациентам проведена операция по месту жительства. В одном случае выполнена двусторонняя адреналэктомия, в последующем у ребенка отмечено развитие локального рецидива, потребовавшего хирургического лечения в условиях НМИЦ ДГОИ. В другом у пациента с синхронными ФХ и ПГ проведена односторонняя адреналэктомия, в дальнейшем в условиях НМИЦ ДГОИ проводилось лапароскопическое удаление параганглиомы забрюшинного пространства и резекция контрлатерального надпочечника. Два пациента инициально оперированы в НМИЦ ДГОИ в объеме двухсторонней органосохраняющей операции ($n = 1$) и адреналэктомии в сочетании с резекцией надпочечника на противоположной стороне ($n = 1$). Таким образом, органосохраняющая операция на одном/двух надпочечниках была проведена в 3/4 случаев. Заместительную терапию гидро-

кортизоном получает 1/4 пациент, подвергшийся билатеральной адреналэктомии. Морфологическая система оценки злокачественности по шкале GAPP использовалась у всех пациентов, оценивалась опухоль с наибольшим количеством баллов: в 3/4 случаях имели место умеренно-дифференцированные опухоли (3-6 баллов), в 1/4 – высокодифференцированные опухоли (0-2 балла). У 1/4 (25%) пациента отмечено развитие локального рецидива через 18,4 месяцев от момента постановки диагноза. Общая выживаемость в данной когорте составила 100% с медианой длительности наблюдения 8,1 мес (разброс 0,8 – 50,2).

Выводы. Билатеральные ФХ – очень редкие новообразования детского возраста, требующие обязательного медико-генетического консультирования для выявления синдромов предрасположенности к опухоли. Целесообразно мультидисциплинарное обсуждение тактики хирургического лечения с предпочтительным проведением органосохраняющих операций на надпочечнике с одной или двух сторон в центрах, специализирующихся на детской онкохирургии. Все пациенты с патогенными герминальными вариантами в генах, ассоциированных с ПГ/ФХ, требуют пожизненного динамического наблюдения.

Редкие коагулопатии у детей

Д.Б. Флоринский, П.А. Жарков, О.В. Алейникова, Г.А. Новичкова

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

Актуальность. Редкие коагулопатии представляют собой гетерогенную группу наследственных заболеваний, для которых характерен количественный или качественный дефицит факторов свертывания крови.

Цель. Анализ частоты встречаемости и клинических проявлений редких коагулопатий у детей, а также корреляции степени тяжести клинических проявлений с активностью дефицитного фактора.

Материалы и методы. На основании анализа деперсонифицированной базы данных из общего числа визитов к врачам, специализирующимся на болезнях свертывающей системы, с ноября 2019 г. по ноябрь 2022 г. была изучена частота встречаемости редких коагулопатий. Оценивали основные локализации кровотечений и степень выраженности клинических проявлений, используя шкалу – педиатрический опросник кровоточивости (англ. Pediatric Bleeding Questionnaire, PBQ). Анализ корреляции между величиной PBQ и значением активности дефицитного фактора проводили с применением коэффициента корреляции Кендалла, теста Манна–Уитни.

Результаты. За 2019–2022 гг. в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева Минздрава России диагностировано 114 пациентов с редкими коагулопатиями, наиболее распространенным являлся дефицит фактора VII (34%), фибриногена (32%), фактора XI (11%), реже – дефицит фактора XIII (9%). Остальные виды РК встречались крайне редко: дефицит фактора V (4%), дефицит фактора X (4%), комбинированный дефицит витамин К–зависимых факторов (4%), а также сочетанный дефицит фактора V+VIII (2%).

Корреляция активности дефицитного фактора и выраженности геморрагического синдрома, оцененного при помощи стандартизованного опросника

выявлена для дефицита фактора XIII (τ Кендалла равен $-0,675$ ($p = 0,008$)), фактора X (τ Кендалла $-0,667$ ($p = 0,174$)) и фактора V (τ Кендалла $-0,738$ ($p = 0,077$)), при этом корреляции для дефицитов фактора XI (τ Кендалла $-0,092$ ($p = 0,705$)), фибриногена (τ Кендалла $-0,095$ ($p = 0,443$)) и фактора VII (τ Кендалла $-0,244$ ($p = 0,038$)) не обнаружены. Для пациентов с дефицитом фактора VII и активностью фактора менее 1% характерна более выраженная кровоточивость, чем у пациентов с активностью выше 1% (тест Манна–Уитни $p < 0,001$).

В 27% случаев у пациентов с РК были выявлены выраженные проявления кровоточивости (PBQ более 6), среди которых у 70% имели место жизнеугрожающие кровотечения. В 32% случаев кровотечения носили менее выраженный характер (PBQ менее 6), в 41% случаев, показанием к консультации являлись только изменения в коагулограмме без каких-либо симптомов. Среди всех пациентов с РК, наиболее часто выраженная кровоточивость (PBQ выше 6 баллов) была выявлена у пациентов с дефицитом фактора XIII (10 человек), дефицитом фактора VII (7 человек), дефицитом фибриногена (5 человек), дефицитом фактора X (2 человека), дефицитом фактора V (2 человека), сочетанным дефицитом фактора V+VIII (2 человека), комбинированным дефицитом витамин К–зависимых факторов (2 человека) и дефицитом фактора XI (1 человек).

Выводы. Распространенность той или иной редкой коагулопатии подвержена этническим особенностям населения и не всегда пропорциональна ожидаемой частоте. Наиболее выраженный геморрагический синдром характерен для пациентов с дефицитом фактора XIII, фактора VII и гипофибриногемии.

Реанимационное сопровождение терапии GD2-направленными моноклональными антителами (динутуксимаб бета, накситамаб) у пациентов с нейробластомой группы высокого риска/рецидивами

И.Г. Хамин, Д.Т. Уталиева, Н.А. Андреева, С.А. Задириев, А.Ю. Иванашкин, Е.М. Коптева, Л.Л. Рабаева, Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская, Д.В. Литвинов

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

Для улучшения прогноза у пациентов с нейробластомой группы высокого риска/рецидивами заболевания для эрадикации минимальной остаточной популяции опухолевых клеток, резистентных к стандартной химиотерапии, последние годы успешно применяются моноклональные антитела (мАТ) ch14.18, 3F8, воздействующие на экспрессируемые клетками нейробластомы дисialogанглиозид GD2.

Данная терапия может сопровождаться выраженным болевым синдромом за счет воздействия на рецепторы GD2, экспрессируемые не только на опухолевых клетках, но и на некоторых периферических сенсорных нервных волокнах, а также активацией системы комплемента. Побочные эффекты требуют проведения мультимодальной анальгезии и комплекса интенсивной сопроводительной терапии.

На территории реанимационного отделения ФГБУ НМИЦ ДГОИ в 2019-2021 гг. проведено 16 курсов динутуксимаба-бета у 12 пациентов. Выраженных нарушений параметров жизнедеятельности не отмечалось. Около 30% пациентов развили бронхообструктивный синдром, 40% - гипонатриемию, требующую коррекции; примерно у половины детей отмечались изменение уровня лейкоцитов, лихорадка, повышение С-реактивного белка, что требовало дифференциальной диагностики с инфекционными процессами и, как правило, эскалации противомикробной терапии. У одного ребенка на фоне терапии развился септический шок с полиорганной недостаточностью.

Разработанный протокол лечения позволил существенно сократить длительность введения наркотических анальгетиков и последующие курсы препарата осуществлять на территории отделения клинической онкологии.

В 2021-2023 гг. в ОРИТ проведено 96 введений накситамаба у 6 пациентов (у 4 в первой линии терапии, у 2 при лечении рецидива заболевания). У всех пациентов отмечался выраженный болевой синдром; артериальная гипотония, требующая введения норадреналина (у 3 детей); элементы дыхательной недостаточности с необходимостью дотации кислорода. Комбинированная антиноцицептивная терапия (с использованием морфина/кетамина, мидазолама, лидокаина), варьирование скорости введения специфического препарата, «болюсная» инфузионная терапия позволили осуществить полное введение рассчитанных доз препарата всем пациентам. Ни в одном случае не было летальной токсичности. Все пациенты завершили проведение запланированных курсов иммунотерапии.

Терапия с использованием GD2-направленных мАТ (динутуксимаба бета, накситамаба) должна осуществляться командой специалистов, компетентных в вопросах педиатрической интенсивной терапии; в условиях, обеспечивающих круглосуточный мониторинг жизненно важных функций и наиболее важных лабораторных показателей. Должна быть постоянная «настороженность» в отношении развития возможных инфекционных и неинфекционных осложнений.

Дефицит пируваткиназы эритроцитов: так ли редка эта форма гемолитической анемии?

Е.А. Черняк¹, С.Г. Манн¹, Н.Е. Соколова²

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

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

Цель. Проанализировать структуру заболеваемости дефицитом пируваткиназы (ДПК) среди пациентов с наследственными гемолитическими анемиями по данным НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Материалы и методы. В анализ из 1408 пациентов с наследственными гемолитическими анемиями были включены 64 пациента с ДПК эритроцитов на основании ретроспективных клинико-лабораторных данных и результатов высокопроизводительного секвенирования ДНК (NGS) с использованием кастомной панели генов: «Гемолитические анемии», включавшей в себя 75 генов, на приборе NextSeq (Illumina, США).

Результаты. Среди 64 пациентов с ДПК в электронном реестре медиана возраста составила 8,7 лет (от 4 месяцев до 26,5 лет). Соотношение между полами составило 1:1,13 (мужской: женский). Всего выявлено 113 мутаций гена PKLR (гомозиготные мутации учитывались как единичная мутация). У 15 (23,44%) пациентов обнаружены гомозиготные мутации гена PKLR, у 49 (76,56%) – компаунд-гетерозиготные мутации.

Дебют трансфузионной зависимости в возрасте от 1 суток жизни до 4 лет. Заменное переливание крови потребовалось 19 пациентам (29,69%). Минимальный возраст на момент дебюта трансфузионной

зависимости – 1 сутки жизни, максимальный – 3 года. Трансфузии эритроцитов требовались 57 пациентам: ежемесячно – 31 ребенку (54,39%) – 3 из указанной группы только на 1 году жизни, эпизодически – 14 (24,56%), с интервалом 3 месяца – 6 (10,53%) – 1 из 6 только на 1 году, с интервалом в 4-8 недель – 4 (7,02%), с интервалом 2 недели – 1 (1,75%), с интервалом 6 месяцев – 1 (1,75%). У 14 пациентов выявлена желчнокаменная болезнь (21%), 2 из 14 выполнена холецистэктомия. Спленэктомия была выполнена 13 (20,31%) пациентам: трансфузионная независимость достигнута у 6 пациентов, у 7 – увеличение интервала между гемотрансфузиями. Медиана проведения оперативного вмешательства: 6,75 лет, минимальный возраст – 1 год 4 месяца, максимальный – 14 лет 4 месяца. Перегрузка железом была обнаружена у 25 (39,06%) пациентов.

Выводы. ДПК является одной из наиболее распространенных наследственных несфероцитарных гемолитических анемий, характеризуется ранним дебютом и тяжелым течением с потребностью в регулярных трансфузиях донорских эритроцитов, а также развитием таких осложнений как перегрузка железом и желчнокаменная болезнь.

Дозирование физических нагрузок для решения реабилитационных задач в детской онкогематологии

С.М. Чечельницкая, А.В. Баербах, Д.В. Жук, В.А. Шардаков

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

Актуальность. Лечение онкологических заболеваний значительно нарушает физическое здоровье пациентов, негативно воздействуя на костно-мышечную, сердечно-сосудистую и респираторную системы. С другой стороны, по мнению ведущих ученых мира, именно адекватная физическая активность позволяет улучшить качество жизни пациентов, предупредить развитие повторных и вторичных опухолей. Профессиональная литература отражает растущую потребность в научно обоснованных реабилитационных вмешательствах для людей, выживших после рака. Опубликовано большое количество систематических обзоров, в которых сообщалось об улучшении физического функционирования, мышечной силы, уровней физической активности, качества жизни, снижении усталости, активации иммунной функции, повышении концентрации гемоглобина, снижении потенциальных маркеров рецидива и нормализации состава тела. Главным требованием к назначению физических нагрузок является их строгое дозирование, включая определение характера нагрузок, их интенсивности, продолжительности, контроля состояния при выполнении.

Цель. Достижение предсказуемо положительного результата физической реабилитации детей, лечившихся от онкологических заболеваний, путем дозирования физических нагрузок.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 1564 ребенка, проходивших курсы комплексной реабилитации в ЛРНЦ «Русское поле» с 2018 по 2021 г., 864 (55,5%) мальчики, 700 (44,4%) девочки. Средний возраст исследуемых составил $10,6 \pm 3,4$ лет, средний срок ремиссии – $5,4 \pm 2,7$ лет.

Для дозирования физических нагрузок проводили метаболографию, тест 6-и минутной ходьбы с кардиореспираторной пробой. По результатам тестирования определяли дозу нагрузки в MET (метаболический эквивалент физической деятельности).

Результаты и обсуждение. Разработаны центильные таблицы желательной скорости ходьбы для детей 6-18 лет, рассчитаны предельно допустимые значения приростов кардиореспираторных показателей при выполнении теста. Разработан алгоритм расчета поправочного коэффициента на MET для детей, лечившихся от онкологических заболеваний. Создан алгоритм интерпретации результатов метаболографии, на основе которого даются рекомендации по допустимой интенсивности физических нагрузок, их объему, характеру (непрерывные, интервальные).

Выводы. Дозирование физических нагрузок детям, лечившимся от онкологических заболеваний, должно проводиться на основе необходимых затрат MET. Сумма MET легкой, умеренной и интенсивной нагрузок определяет среднюю физическую активность в неделю. По рекомендациям ВОЗ она должна достигать 3000 – 4000 MET. Для определения объемов нагрузок низкой, средней и высокой интенсивности по справочникам MET нужно вводить поправочный коэффициент, так как умеренные нагрузки, которые наиболее показаны для пациентов, лечившихся от онкологических заболеваний, у части из них оказываются энергетически затратными на уровне нагрузок высокой интенсивности, что может привести к передозировке и развитию осложнений.

Результаты терапии нейробластомы группы высокого риска: 10-летний опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Т.В. Шаманская¹, С.Р. Варфоломеева², Д.Ю. Качанов¹, Р.А. Моиссеенко¹, М.В. Телешова¹, Д.М. Коновалов¹, В.Ю. Рощин¹, А.Н. Казакова¹, Л.В. Земцова¹, А.Е. Друй¹, А.С. Шарлай¹, М.Я. Ядгаров¹, Г.В. Терещенко¹, А.П. Щербаков¹, Ю.Н. Ликарь¹, М.Н. Сухов³, Н.С. Грачев¹, Д.Г. Ахаладзе¹, М.А. Масчан¹, А.В. Нечеснюк¹, А.В. Пшонкин¹, Е.Е. Курникова¹, Е.В. Скоробогатова³, Л.А. Хачатрян¹, Д.К. Фомин⁴, А.А. Масчан¹, А.Г. Румянцев¹, Г.А. Новичкова¹

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

²Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

³Российская детская клиническая больница ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

⁴ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва

Актуальность. Пациенты с нейробластомой (НБ) группы высокого риска составляют до 40% от всех случаев заболевания и требуют проведения мульти-модальной терапии. Наиболее часто используемый в Российской Федерации протокол NB2004 Немецкого общества детских гематологов и онкологов (German Society for Pediatric Oncology and Hematology – GPOH) позволяет достичь показателей 5-летней бессобытийной (БСВ) и общей выживаемости (ОВ) 25% и 36%, соответственно.

Цель. Проанализировать результаты терапии пациентов с НБ группы высокого риска, получавших терапию по модифицированному протоколу GPOH–NB2004, в рамках моноцентрового исследования.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены пациенты с НБ группы высокого риска, получавшие терапию в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 01.01.2012 – 30.05.2021 гг. (113 мес.). Стратификация в группу высокого риска осуществлялась в рамках критериев GPOH–NB2004. Модификации протокола включали: интенсификацию индукционной и постконсолидационной терапии для пациентов с неудовлетворительным ответом на индукционный этап лечения, использование режима высокодозной химиотерапии по схеме треосульфан и мелфалан (Тreo/Mel), лучевую терапию (ЛТ) на ложе первичной опухоли в суммарной очаговой дозе 21 Гр для пациентов с неизвестным МИБГ-статусом первичной опухоли, а также иммунотерапию анти-GD2 моноклональными антителами (МАТ).

Результаты. В исследование включено 220 пациентов с НБ группы высокого риска с медианой возраста на момент постановки диагноза

31,9 мес. (разброс 0,8–173). Соотношение по полу – м:д–1:0,7. Наиболее часто первичная опухоль локализовалась в области надпочечников – 104/220 (47,3%), метастатическая форма заболевания (4/4S стадии) диагностирована у 197/220 (89,5%) пациентов, амплификация гена MYCN выявлена у 111/220 (50,5%). 205/220 (93,2%) пациентов завершили индукционный этап терапии с достижением полного и очень хорошего частичного ответа у 107/220 (49%) больных. Данные пациенты имели более высокие показатели БСВ и ОВ по сравнению с пациентами с худшим ответом на индукционную терапию. Интенсификация индукционного этапа терапии проведена у 23/220 (10,5%) пациентов. Лучшая операция в объеме макроскопически полной резекции выполнена у 73/220 (33,2%), при этом наличие макроскопически остаточной опухоли не ухудшало показатели БСВ и ОВ (кроме, биопсии). Режим высокодозной ХТ по схеме Treo/Mel получил 151/220 (69%) пациент. Проведение ЛТ приводило к статистически значимому повышению БСВ, ОВ и выживаемости без локального рецидива. Проведение GD2-направленной иммунотерапии ($n = 38$) приводило к увеличению БСВ. Таким образом, терапия в рамках модифицированного протокола GPOH–NB2004 позволила достичь 5-летней БСВ равной 35% и ОВ 48% при медиане наблюдения 35,1 мес. (разброс 0,9–124,7 мес.).

Выводы. Использование современных подходов к терапии НБ группы высокого риска позволяет достигнуть долгосрочной выживаемости у 48% пациентов. Необходима разработка и внедрение новых методов лечения для улучшения результатов терапии.

Наследственные полипозы: мультидисциплинарный подход к диагностике и ведению пациентов

Е.В. Шарапова¹, Т.С. Бельшева¹, С.Н. Михайлова¹, Т.В. Наседкина², В.В. Семенова¹, О.А. Малихова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН», Москва

Актуальность. Наследственные полипозы представляют собой гетерогенную группу заболеваний, которые имеют аутосомно-доминантный тип наследования и проявляются наличием гамартоматозных полипов желудочно-кишечного тракта. Эти синдромы включают: синдром ювенильного полипоза, синдром Пейтца-Егерса и PTEN-ассоциированный опухолевый синдром (синдром Коудена). При синдроме наследственных полипозов риск злокачественных новообразований у детей повышен. Каждый синдром имеет свои собственные характерные органоспецифические проявления, каждый из них требует различной стратегии наблюдения, поэтому ранняя диагностика и постановка точного диагноза становятся решающими для эффективного лечения пациента.

Цели и задачи. 1. Проанализировать клинико-генетические особенности наследственных полипозов. 2. Определить группы риска по развитию ЗНО у пациентов с наследственными полипозами. 3. Оценить диагностические и терапевтические подходы при наследственных полипозах у детей.

Материалы и методы. Пациенты детского возраста с синдромом наследственных полипозов, проходившие обследование и лечение на базе НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онко-

логии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России с 2010 г. по настоящее время

Результаты. В исследование включены 17 пациентов, которые наблюдались и проходили лечение в НИИ ДОГ. Из них 6 пациентов с синдромом Пейтца-Егерса (ген *STK11*), 6 пациентов с синдромом Коудена (мутация в гене *PTEN*), 5 пациентов с ювенильным полипозом (мутация в генах *SMAD4* и *BMPRI1A*). Всем пациентам проведено молекулярно-генетическое исследование. Гамартоматозные полипы диагностированы с помощью эндоскопического исследования. Полипы различаются по размеру и могут иметь характерное гистологическое строение, что позволяет отличить полип ПЕ от ювенильного полипа. У 1 пациента с синдромом ПЕ, у 4 пациентов с ювенильным полипозом и у 1 пациента с синдромом Коудена диагностированы злокачественные новообразования.

Выводы. 1. Синдром наследственных полипозов имеет аутосомно-доминантный тип наследования, вероятность передачи потомству = 50%. 2. Характерен высокий риск развития злокачественных новообразований (рак кишечника, Сертоли-клеточные опухоли гонад, опухоли щитовидной железы, молочных желез и др.). 3. Генетическое консультирование – основной диагностический подход к пациентам с подозрением на синдром наследственного полипоза.

Метахронная билатеральная нефробластома. Собственное клиническое наблюдение и данные литературы

Л.И. Шац^{1,2}, М.Б. Белогурова^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург

³ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Билатеральная нефробластома составляет 5–8% случаев среди всех опухолей Вильмса (ОВ), метахронная билатеральная ОВ – всего 2–3%.

Цель и методы. Редкость этой патологии определяет небольшое число исследований и публикаций, и трудности выбора стратегии лечения в каждом случае. Ниже мы приводим данные литературы и собственное клиническое наблюдение. Пациенты с нефрогенными остатками (НО) имеют больший риск развития метахронной билатеральной ОВ (МБОВ). Наличие перилобарных нефрогенных остатков определяет более высокий риск развития опухоли по сравнению с интралабарными НО. Мах J. Соорс с соавторами указывают на повышение риска поражения второй почки у девочек, а также в случае маленьких первичных опухолей и раннего возраста (дети младше 1 года). Существующие обзоры литературы определяют общую пятилетнюю и десятилетнюю выживаемость этих пациентов в пределах 49,1% и 47,2% соответственно. В этой группе лечение продиктовано распространением опухоли и ее морфологией, и почти всегда – выполненной первично нефрэктомией. Частота почечной недостаточности при длительном наблюдении высока (30%), но снижается в более поздних исследованиях (13%). Клинический случай. Локальная опухоль правой почки первично была выявлена у девочки в возрасте 3 лет. После предоперационной химиоте-

рапии была выполнена нефруретерэктомия, морфологически подтверждена нефробластома I стадии, регрессивный тип, гистологическая группа промежуточного риска. В морфологическом описании указано на наличие остатков нефрогенной стромы аденоматоидного строения. После окончания постоперационной химиотерапии ребенок находился под динамическим наблюдением. Через 25 мес после оперативного вмешательства при плановом УЗИ выявлено образование в проекции синуса левой почки 56 × 38 × 47 мм, прилежащее к левой почечной артерии и вене. Гистологическое исследование после инцизионной биопсии подтвердило нефробластому без анаплазии. После проведения 10 нед химиотерапии с винкристином и дактиномицином отмечен хороший ответ, однако локальный контроль представляет существенную проблему в связи с особенностями расположения опухоли. В настоящее время лечение продолжается.

Обсуждение и выводы. Метахронная ОВ встречается редко, программа лечения может быть только индивидуальной; в настоящее время является актуальным изучение возможных факторов риска развития поражения контралатеральной почки; а также всех возможностей сохранения почечной паренхимы единственной почки, в том числе и благодаря химиотерапии.

Синдром активации PI3Kδ: подходы к диагностике и патогенетической терапии

О.А. Швец, Ю.А. Родина, Д.В. Юхачева, З.А. Нестеренко, Д.В. Богданова, Е.В. Дерипапа, Н.Ю. Кан, А.А. Моисеева, А.А. Мухина, А.Л. Лаберко, Д.Е. Першин, Е.В. Райкин, Д.С. Абрамов, Д.Н. Балашов, А.Ю. Щербина

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

Цель. Оценить клинические проявления и терапию в группе пациентов с синдромом активации PI3Kδ.

Материалы и методы. Были проанализированы демографические, клинические, иммунологические и молекулярные данные пациентов с APDS, наблюдающихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Среди пациентов: 13 детей с APDS1 и 5 детей с APDS2.

Результаты и обсуждение. Наиболее частыми клиническими проявлениями были инфекции дыхательных путей (пневмония (67%), средний отит (39%) и синусит (22%)), лимфопролиферация (100%), аутоиммунные цитопении (28%), лимфоцитарная инфильтрация нелимфоидных органов (легкие (44%), желудочно-кишечный тракт (50%)), злокачественные образования лимфоидной ткани (11%). В 88% случаев было зафиксировано повышение сывороточного IgM. Снижение количества В-клеток выявлено у 71% и CD4⁺ Т-клеток у 83% пациентов с APDS. Положительными по EBV в различных средах организма было 39% пациентов. «Горячими» точками мутаций в APDS1 с частотой 85% была с.3061 G>A (р. E1021K) и с.1425+1 G> (A, C) (не кодирующая) мутация в APDS2 с частотой 100%. Все пациенты с APDS были пере-

ведены на длительную заместительную терапию иммуноглобулинами. Иммунодепрессанты, такие как ГКС, азатиоприн, абатацепт, ритуксимаб, микофенолатмофетил, тофацитиниб, сиролimus, иделаалисид и лениолисид, назначались при дисрегуляторных проявлениях. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) была применена у 44% пациентов.

Выводы. Синдром активированной PI3Kδ (APDS) является врожденным дефектом иммунитета, развивающийся вследствие мутаций в PI3Kδ, каталитической p110δ (PIK3CD) или регуляторной p85α (PIK3R1) субъединицах, приводящих к APDS1 и APDS2 соответственно. У пациентов с APDS наблюдается разнообразный спектр клинических проявлений. Его следует подозревать у пациентов с рецидивирующими респираторными инфекциями в анамнезе, лимфопролиферацией и повышенным содержанием IgM в сыворотке крови. В настоящее время перспективной таргетной терапией является лениолисид, однако необходимы дальнейшие наблюдения для оценки долгосрочной эффективности и безопасности. ТГСК является куративной опцией, которую следует рассматривать у пациентов с тяжелыми проявлениями при отсутствии или недостаточном ответе на традиционную терапию.

Стоимость терапии ОЛЛ: сравнение расчетной стоимости лечения детей и подростков с первичным В-линейным острым лимфобластным лейкозом с применением комбинированной химио- и иммунотерапии на этапах индукции и консолидации и реальной практики

Ю.А. Шифрин, Е.А. Тузова, А.Д. Шутова, Д.С. Блинов, А.И. Карачунский

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

Цель. Оценить реальную стоимость терапии пациентов с ОЛЛ с применением комбинированной химио- и иммунотерапии на этапах индукции и консолидации, провести сравнительный анализ с расчетными значениями.

Материалы и методы. За период с 01 марта 2019 по 31 декабря 2021 г. были проанализированы истории болезни 54 пациентов, получавших терапию по оптимизированному протоколу с включением блинатумомаба. В исследование было включено 27 девочек, 27 мальчиков. медиана возраста: 4,6 года (3,9–5,3; $p < 0,05$), медиана массы: 18,3 кг (16,2–20,3; $p < 0,05$), медиана роста 107 см (102,2–112; $p < 0,05$), медиана ВМА 0,73 м² (0,68–0,79; $p < 0,05$), медиана койко-дня – 72 дня (71–74; $p < 0,05$). Был произведен расчет прямых и непрямых медицинских затрат, с дальнейшим проведением сравнительного фармакоэкономического анализа расчетных значений объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи, указанном в утвержденном протоколе клинической апробации. Непрерывные переменные были охарактеризованы посредством медианы и интерквартильных интервалов (IQR). Сравнения групп проводились с помощью теста Вилкоксона для зависимых непрерывных переменных и точного критерия Фишера для категориальных переменных. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Все тесты были двусторонними.

Результаты и обсуждение. Медиана расчетной стоимости терапии пациентов по утвержденному

протоколу клинической апробации составила 3 985 335 р (3 985 335, $p < 0,05$) и включала в себя оплату койко-дня в течение 70 дневного нахождения в стационаре, лекарственную терапию, инструментальную и лабораторную диагностику для модели пациента массой 30 кг и BSA 1 м². Медиана реальной стоимости терапии пациентов по оптимизированному протоколу составила 3 120 579,92 р (3 023 552,73 – 3 374 449,24, $p < 0,05$), реальная стоимость протокола была достоверно ниже расчетной ($p < 0,0001$). При этом, сумма затрат на 54 пациента составляла 176 815 588,62 р (расчетная 215 208 090,00 р), что ниже на 18%. Однако медиана BSA в реальной практике составила 0,73 м². При пересчете на 1 м² стоимость реальной практики применения протокола увеличивается до 241 287 648,23 р, что уже выше расчетной модели на 12%.

Выводы. Стоимость реальной практики применения протокола терапии детей и подростков с первичным В-линейным острым лимфобластным лейкозом с применением комбинированной химио- и иммунотерапии на этапе индукции и консолидации ниже расчетной стоимости, что связано с ранним возрастом, низкой массой тела и BSA пациентов, включенных в протокол, по сравнению с расчетной стоимостью. При пересчете на 1 м² отмечается значимое удорожание стоимости лечения, что диктует внесение корректив в расчетную стоимость терапии.

Отдаленные результаты Ph- миелопролиферативных новообразований у молодых пациентов

В.А. Шуваев^{1,2}, И.С. Мартынкевич¹

¹ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

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

Актуальность. Ранее классические Ph- миело-пролиферативные новообразования (эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), истинная полицитемия (ИП), первичный миелофиброз (ПМФ)) считались уделом пожилых возрастных групп пациентов. С открытием роли драйверных мутаций и внедрением молекулярно-генетической диагностики в широкую клиническую практику выяснилось, что и в молодом возрасте диагноз Ph- миелопролиферативных новообразований (МПН) уже больше не является казуистикой. Точные данные о заболеваемости среди пациентов детского возраста и молодых взрослых в настоящее время отсутствуют, но распространенность Ph- МПН в этих возрастных группах постоянно увеличивается. Имеются предположения о том, что наличие Ph- МПН у молодых пациентов может значительно увеличивать риски сердечно-сосудистой и онкологической летальности по сравнению с возрастной нормой.

Цель. Изучить характеристики и отдаленные результаты у Ph- миелопролиферативных новообразований у молодых пациентов.

Материалы и методы. В исследовании были проанализированы амбулаторные карты пациентов из общей базы данных пациентов ФГБУ РосНИИГТ в течение последних двадцати лет. Критерием включения был возраст на момент установления первич-

ного (предварительного) диагноза Ph- МПН (ЭТ, ИП, ПМФ) < 23 лет.

Результаты и обсуждение. Всего было включено 22 пациента (1,3%) из общей выборки 1669 пациентов, в том числе 11 (1,9%) из 578 пациентов ЭТ, 4 (0,9%) из 439 пациентов ИП и 7 (1,1%) из 652 пациентов с ПМФ. При первичной диагностике Ph- миелопролиферативных новообразований у молодых пациентов симптоматика носит менее выраженный характер и не наблюдается предшествующих тромбозов в отличие от пациентов более старшего возраста.

В качестве циторедуктивной терапии у молодых пациентов с Ph- миелопролиферативными новообразованиями по сравнению с общей выборкой гораздо чаще используются препараты интерферона-альфа, однако, частота ответов на терапию значительно не различается. При ограниченных сроках наблюдения в малых группах не получено значимых отличий с длительности выживаемости без тромбозов и общей выживаемости у пациентов молодого возраста и более старших возрастных групп.

Выводы. Необходима разработка индивидуализированных программ лечения Ph- миелопролиферативных новообразований с дебютом в молодом возрасте, включающая углубленную оценку рисков и персонализированную программу лечения.

Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ у детей с нейробластомой: от визуальной оценки к количественным предикторам

М.Я. Ядгаров, Ю.Н. Ликарь

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

Цель. Сравнительный анализ и систематизация имеющихся методов полуколичественной и количественной оценок результатов сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ у детей с нейробластомой (НБ), а также анализ собственных результатов.

Материалы и методы. Для поиска литературы использованы поисковые запросы в базах данных PubMed и Google Scholar. Ретроспективно проанализированы пациенты с НБ высокого риска, поступившие в отделение клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Проведена количественная оценка параметров SUV, метаболического объема опухоли (MTV) и асферичности (ASP), прогностическая ценность параметров оценивалась в многофакторном регрессионном анализе Кокса.

Результаты и обсуждение. По данным литературы, в предтерапевтической оценке риска только шкала SIOPEN показала наличие прогностической значимости у детей с НБ. Прогностическую

ценность полуколичественных параметров ограничивают низкая разрешающая способность планарной сцинтиграфии и сложность в дифференцировке физиологического и патологического накопления. Высокие значения количественных параметров SUV и TLCRR связаны с низкодифференцированными гистологическими вариантами НБ. В собственное исследование были включены 28 пациентов с НБ из группы высокого риска (14 мужчин, средний возраст 28,8 (11,3–41,0), диапазон от 3 до 74 месяцев). В многофакторном анализе высокие значения ASP ($\geq 65\%$, HR 5,32, 95% ДИ 1,18–24,07, $p = 0,03$) и MTV (≥ 50 мл, HR 4,31, 95% ДИ 1,18–15,80, $p = 0,027$) были связаны с худшей бессобытийной выживаемостью.

Выводы. Параметры инициальной сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ ОФЭКТ/КТ имеют прогностическую ценность у детей с нейробластомой. Необходимы дальнейшие исследования с целью стандартизации оценки количественных параметров сцинтиграфии с ОФЭКТ/КТ.

Перспективы фармакологической антитромботической терапии и профилактики

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

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

Актуальность. В настоящее время антикоагулянтная терапия развивается от неспецифических препаратов (таких как низкомолекулярный гепарин и ингибиторы витамина К) к более таргетным (например, прямые ингибиторы X и II факторов свертывания). Довольно интересным направлением являются исследования по применению ингибиторов XI и XII факторов и их роли в профилактике венозных тромбозов. Также в дополнение к стандартному подходу, в последнее десятилетие были широко изучены новые пероральные антикоагулянты (НОАК) для применения у пациентов детского возраста. Несмотря на многообещающие результаты клинических испытаний, дальнейшие исследования, направленные на оценку эффективности и безопасности этих препаратов у детей и подростков, по-прежнему необходимы.

Цель. Оценить безопасность и эффективность применения НОАК у детей.

Материалы и методы. Исследование носило ретроспективный моноцентровой характер. В базе данных НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева были отобраны пациенты в возрасте от 0 до 17 лет, получавшие терапию апиксабаном, ривароксабаном или дабигатраном. Критериями исключения были: артериальный тромбоз, терапия ПОАК менее 14 дней, комбинированная антикоагулянтная терапия и невозможность последующего наблюдения. Была

проведена оценка частоты рецидивов тромбозов и кровотечений.

Результаты исследования. В исследовании приняли участие 67 человек. Пациенты были разделены на 2 группы – получавшие первичную профилактическую антикоагулянтную терапию (группа 1: 6 пациентов) и те, кто получал НОАК в качестве вторичной антитромботической профилактики после перенесенного тромбоза глубоких вен (ТГВ) (группа 2: 61 пациент). Медиана времени наблюдения составила 46 дней (25–365 дней) в группе 1 и 4 месяца (2 недели – 36 месяцев) в группе 2. В первой группе не было ни одного эпизода венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и 1 (16,7%) незначительное кровотечение, во второй группе – 1 крупное (2%), 4 незначительных кровотечения (6%). У 4 пациентов (6 %) в группе 2 были рецидивы ВТЭ во время терапии ривароксабаном.

Выводы. В ходе исследования была обнаружена умеренно повышенная частота рецидивов ВТЭ и сопоставимая частота кровотечений у пациентов, получавших ривароксабан, по сравнению с данными ранее проведенных исследований. В дальнейшем особо интересными, на наш взгляд, являются проспективные исследования НОАК в качестве первичной антитромботической профилактики, а также вторичной профилактики в группах наиболее высокого риска и результаты анализа их применения в реальной клинической практике.

Раздел 2. Тезисы постерных докладов участников Конгресса

Клинический опыт применения даратумумаба в терапии парциальной красноклеточной аплазии после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

С.К. Аракелян, С.Л. Благов, С.И. Коврыгин, Д.А. Евсеев, Т.Ю. Салимова, Л.Н. Шелихова, Д.Д. Байдильдина, М.А. Масчан, А.А. Масчан

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

Цель. Парциальная красноклеточная аплазия (ПККА) – актуальная проблема в контексте аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при большой групповой несовместимости пары донор-реципиент. Известно, что ведущая роль в патогенезе данного осложнения принадлежит изогемагглютинином к предшественникам эритроцитов донорского происхождения. За выработку данных антител могут быть ответственны остаточные реципиентские долгоживущие плазматические клетки, однако убедительных доказательств вышесказанного в литературе не описано. В своей работе мы хотим суммировать актуальный подход к диагностике и терапии данного осложнения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ клинических случаев парциальной красноклеточной аплазии у 4 реципиентов алло-ТГСК детского возраста, наблюдавшихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с 2018 по 2023 г.

Результаты и обсуждение. В работе продемонстрирован опыт применения даратумумаба (человеческое моноклональное антитело IgG1 к белку CD38) в терапии ПККА у реципиентов алло-ТГСК. Клинические и лабораторные проявления красноклеточной

аплазии на фоне введения даратумумаба купированы у всех 4-х больных. В рамках исследования патогенетических аспектов ПККА, нам удалось выделить в костном мозге двоих пациентов популяцию плазматических клеток, на наш взгляд, непосредственно участвующих в продукции анти-донорских изогемагглютининов. Долгоживущий характер, особенности ухода от иммунного надзора, Т-независимый путь иммунного ответа и способность к самовоспроизведению функционально схожих клеточных потомков данной популяции, на наш взгляд, определяют необходимость терапевтического контроля, который, благодаря высокой экспрессии маркера CD38+, позволяет обеспечить препарат даратумумаб.

Выводы. Проанализированные собственные данные 4 клинических случаев, а также регулярно выходящие отдельные профильные публикации, дают основание судить о потенциальной безопасности и эффективности даратумумаба в терапии посттрансплантационной ПККА, в том числе и у реципиентов детского возраста. Безусловно, данная проблема требует дальнейшего более глубокого исследования для оптимизации диагностических и лечебных подходов.

Редкий случай ювенильной гранулезоклеточной опухоли яичников у ребенка. Клинический случай, обзор литературы

Е.О. Бездольнова, М.С. Кубиров, А.А. Кириллов, В.В. Горев, Э.В. Кумирова

ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

Цель. Описание клинического случая ювенильной гранулезоклеточной опухоли яичников, как редкого заболевания в детской онкологии.

Материалы и методы. Девочка А., 15 лет, поступила в ГБУЗ «МДГКБ ДЗМ» с жалобами на боли в животе, увеличение живота. По данным УЗИ в полости малого таза выявлено кистозно-солидное образование размерами 12,8 × 8 см, занимающее малый таз и часть брюшной полости справа с признаками перекрута объемного образования. Гормональный профиль: эстрадиол – 899,23 пМоль/л, тестостерон – 1,78 нмоль/л. АФП – 3 МЕ/мл, Са125 – 282 Ед/мл, β-ХГЧ – 0,1 мМЕ/мл. Выполнена нижне-срединная лапаротомия, туморадексктомия справа, резекция сальника. В брюшной полости выявлен серозный выпот с геморрагической примесью. Обнаружен дефект целостности капсулы образования. По данным гистологического исследования выявлена гранулезоклеточная опухоль взрослого типа. По данным цитологического исследования смывов из брюшной полости опухолевые клетки не найдены. По данным МСКТ ОГК, ОБП и МТ с КУ, ПЭТ-КТ с 18-ФДГ данных за наличие очагов отдаленного метастазирования и остаточной опухоли не обнаружено. Ребенку был установлен диагноз «гранулезоклеточная опухоль взрослого типа правого яичника, разрыв опухоли T1c2N0Mx, IC2 по FIGO». Согласно феде-

ральным рекомендациям МЗ РФ по лечению неэпителиальных опухолей яичников 2020 г., учитывая наличие факторов риска в виде: разрыва капсулы опухоли, размера более 10 см, принято решение о выполнении полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ВЕР (блеомицин 30 мг/сутки в/в 1,3,5 дни, этопозид 100 мг/м² в/в 1–5 день, цисплатин 20 мг/м² в/в 1–5 день, 4 курса). По результатам пересмотра гистологических препаратов в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова МЗ РФ выявлена ювенильная гранулезоклеточная опухоль правого яичника. Пациентка получила 4 курса ПХТ по схеме ВЕР. По данным комплексного обследования у ребенка зафиксирован полный ответ.

Выводы. Ювенильная гранулезоклеточная опухоль яичников является более агрессивной, чем взрослый тип. На сегодняшний день стандартов лечения данной нозологии в детской практике не разработано. Адьювантная химиотерапия, как куративная опция используется на поздних стадиях, выше IC по FIGO. Для IC стадии вопрос назначения адьювантной химиотерапии остаётся дискуссионным. Назначение адьювантной химиотерапии должно приниматься индивидуально, совместно с мультидисциплинарной командой и включать всестороннее консультирование пациента.

Корреляция генотипа и фенотипа у пациентов с синдромом Горлина–Гольца

Т.С. Бельшева¹, В.В. Семенова^{1,2}; Е.В. Шарапова¹, В.М. Козлова¹, С.Н. Михайлова¹, Т.В. Наседкина², С.Р. Варфоломеева¹

¹НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва

Актуальность. Синдром Горлина–Гольца (СГГ) – редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, для которого характерен высокий риск развития злокачественных новообразований, в том числе в раннем возрасте. Развитие СГГ связано с наличием герминальных мутаций в генах *PTCH1* и *SUFU*.

Цель. Провести анализ корреляции между генотипом пациентов и клиническими проявлениями синдрома.

Материалы и методы. В исследование вошло 8 пациентов (3 мальчика и 5 девочек, возраст от 1,9 года до 18 лет), у которых были диагностированы следующие типы опухолей: одонтогенные кератокисты ($n = 4$), медуллобластома ($n = 2$), базальноклеточный рак кожи ($n = 4$), фиброма яичников ($n = 2$). Анализ ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови, проводили путем высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS) на платформе Illumina. При подготовке библиотек проводили гибридизацию с панелью зондов Кара HyperChoice (Roche), включающей кодирующие участки 415 генов, ассоциированных с развитием онкологических заболеваний. Выявленные варианты подтверждали путем прямого секвенирования

по Сэнгеру. Гетерозиготные варианты в гене *PTCH1* обнаружены у 7 пациентов, вариант в гене *SUFU* – у 1 пациента. У пациентки с *SUFU*-ассоциированным СГГ в возрасте 1,7 лет диагностирована медуллобластома, в возрасте 11 лет – билатеральная фиброма яичников. Среди носителей вариантов в гене *PTCH1* базальноклеточный рак кожи выявлен в 4 случаях (57%), средний возраст постановки диагноза составил 11 лет 3 месяца. Одонтогенные кератокисты наблюдали в 4 случаях (57%), фибромы яичников – в одном случае. У одной пациентки диагностирована медуллобластома в возрасте 8 месяцев. Из семейного анамнеза известно, что ее мать перенесла операцию по поводу фибромы яичников в возрасте 20 лет и также является носителем мутации в гене *PTCH1*. Один пациент, мальчик 1,9 года, на момент исследования не имел опухолевых заболеваний и прошел генетическое тестирование по поводу множественных стигм дизэмбриогенеза. Ребёнку назначено динамическое наблюдение.

Выводы. Понимание взаимосвязи между генотипом и клиническими проявлениями заболевания открывает новые возможности для оптимизации стратегии ведения пациентов СГГ с целью раннего выявления онкологических заболеваний.

Клинический случай гнойного тиреоидита у пациента с острым миелобластным лейкозом

Л.А. Белякова, Е.В. Инюшкина, С.В. Аношина, М.Ю. Лаврухина, Е.В. Горохова, Д.А. Макарова, Е.Ю. Аристова, В.О. Степанова, В.А. Фатеева, А.В. Серегина

ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», Балашиха

Актуальность. Частота встречаемости различных инфекционных осложнений у больных с гемобластозами достаточно высока. Данный случай уникален локализацией инфекционного процесса и сроком возникновения (до проведения полихимиотерапии).

Цели и задачи. Демонстрация клинического случая редкого инфекционного осложнения.

Материалы и методы. Пациент Р., 3 года, заболел в июле 2022 г., когда мама заметила увеличение лимфоузлов на шее слева. В ОАК лейкоциты 37 т/мкл, гемоглобин 98 г/л, тромбоциты 140 т/мкл, госпитализирован в стационар по м/ж. В стационаре в ОАК 78% бластных клеток. Направлен в МООД. При поступлении 02.08.2022 определяется гиперемия, отечность и болезненность передней поверхности шеи. Установлен диагноз: Острый миелобластный лейкоз, М1-вариант с коэкспрессией CD7, перестройка гена NUP98, ЦНС-статус 0, 1-й острый период. Группа высокого риска. По данным УЗИ щитовидная железа расположена типично. Правая доля: размеры 21 × 19 × 38 мм, объем 2,6 см. куб. Левая доля: размеры 14 × 11 × 35 мм, объем

2,6 см. куб. Суммарный объем 9,8 куб. см. Заключение: эхографические признаки диффузных изменений увеличенной щитовидной железы. Инфильтрация мягких тканей шеи. Лимфаденопатия шейной и надключичной областей (эхокартина не противоречит острому гнойному тиреоидиту). 12.08.2022 проведена операция: вскрытие и дренирование абсцесса в проекции правой доли щитовидной железы. Эвакуировано гнойное содержимое. При посеве отделяемого на микрофлору с определением чувствительности к а/б обнаружен *Staphylococcus aureus* с высокой чувствительностью. Назначена антибактериальная терапия.

Результаты и обсуждение. На фоне проведенной терапии отмечается полная резорбция инфекционного очага. С 24.08.2022 начато проведение ПХТ по программе ОМЛ-MRD-2018 для группы высокого риска. Ремиссия достигнута после 1-го курса ПХТ. В настоящее время лечение по программе завершено.

Выводы. Проведение комплексного антибактериального лечения позволило успешно провести ПХТ без последующих инфекционных осложнений и достичь ремиссии по основному заболеванию.

Исследование синергизма цефтазидима-авибактама и азтреонама в отношении устойчивых к цефтазидиму-авибактаму штаммов грамотрицательных бактерий *in vitro*

А.Д. Воропаев, Ж.В. Маркова, О.С. Кожушная, В.А. Мицкевич, Г.Г. Солопова

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

Цель. Продуценты металло-бета-лактамаз (МБЛ), таких как NDM, VIM, IMP, обладают устойчивостью к современным защищенным цефалоспорином – цефтазидиму-авибактаму и цефтолозану-тазобактаму. Азтреонам не гидролизуется МБЛ, но подвержен действию бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), практически в 100% случаев присутствующих у продуцентов МБЛ. Авибактам способен ингибировать БЛРС, что обеспечивает потенциальную эффективность комбинации азтреонама и цефтазидима-авибактама. Цель исследования состояла в оценке эффективности данной комбинации препаратов *in vitro* в отношении устойчивых к карбапенемам и цефтазидиму-авибактаму штаммов грамотрицательных бактерий.

Материалы и методы. Исследовано 26 штаммов: 9 – *K. pneumoniae*, 14 – *P. aeruginosa*, 2 – *E. coli* и 1 – *P. mosselii*, выделенных из крови, бронхоальвеолярного лаважа, кишечника и других локусов. Видовая идентификация проводилась с помощью MALDI-TOF MS. Чувствительность к антибиотикам определялась с помощью метода микроразведений в бульоне, методом градиентной диффузии, а также диско-диффузионным методом. Обнаружение карбапенемаз производилось с помощью автоматического микробиологического анализатора, ручных фенотипических методик, таких как CIM-тест, а также

методом ПЦР. Для исследования синергизма препаратов использовался метод определения фракционной ингибирующей концентрации с помощью градиентной диффузии.

Результаты и обсуждение. МБЛ NDM выявлена у 11 штаммов (42%) – 9 штаммов *K. pneumoniae* и 2 штаммов *E. coli*, VIM – у 11 штаммов *P. aeruginosa* и 1 штамма *P. mosselii* (46%), у 3 штаммов *P. aeruginosa* не выявлено МБЛ. У энтеробактерий в 100% случаев выявлялся синергизм цефтазидима-авибактама и азтреонама, в отличие от *Pseudomonas spp.*, где синергизм выявлен у 60% штаммов вне зависимости от наличия МБЛ ($p < 0,05$). У 8 штаммов *P. aeruginosa* и 1 штамма *P. mosselii* был выявлен синергизм, у 4 – аддитивный эффект, у 2 – отсутствие синергизма.

Выводы. В нашем исследовании была показана эффективность комбинации цефтазидима-авибактама и азтреонама в отношении грамотрицательных микроорганизмов, устойчивых к карбапенемам и цефтазидиму-авибактаму, в особенности в отношении энтеробактерий, продуцирующих NDM. Значительно более низкая эффективность в отношении *Pseudomonas spp.* может быть связана с прочими механизмами лекарственной устойчивости, распространенными среди представителей данного рода бактерий.

Индивидуальная и популяционная фармакокинетика фактора VIII у детей с тяжелой гемофилией А

Е.В. Дмитриев

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск, Республика Беларусь

Цель. Разработать персонифицированный способ расчета времени достижения заданного порога коагуляционной активности после введения выбранной профилактической дозы концентрата фактора VIII и сравнить результаты расчетов с данными популяционного фармакокинетического исследования при гемофилии по системе WAPPS-Немо.

Материалы и методы. После оформления информированного согласия в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии 20 мальчикам в возрасте от 12 лет до 17,5 года с тяжелой врожденной гемофилией А (базовая активность фактора VIII менее 1%) проведено фармакокинетическое исследование для расчета кратности введения и величины профилактической дозы лекарственного средства «Октанат», содержащего концентрат фактора свертывания крови VIII. После обработки данных были получены расчетные фармакокинетические показатели для «оптимистичного», «усредненного» и «сбалансированного» режимов WAPPS-Немо. Для анализа использованы те же расчетные фармакокинетические показатели WAPPS-Немо, что и при применении разработанного нами оригинального способа.

Результаты и обсуждение. После введения профилактической дозы КФС VIII 43,8 [38,3–48,2] МЕ/кг определенное с помощью WAPPS-Немо расчетное время достижения порога коагуляционной активности 1% составляло 91,2 [76,5–146,2] ч, 2% – 72,2 [53,3–100,5] ч, 20% – 25,0 [17,0–32,0]

ч. Соответствующий интерквартильный размах (ИКР) 69,7, 47,2 и 15 ч, как и величина коэффициента вариации (КВ) 43,7, 43,3 и 46%, указывал на выраженную неоднородность популяционной выборки в связи с большим разбросом показателей. Персонифицированный расчет времени достижения гемостатического порога 1% 88,5 [74,6–109,8] ч, 2% 74,2 [63,0–92,4] ч, 20% 29,0 [24,5–36,9] ч характеризовался значительно меньшим ИКР – 35,2, 29,4 и 12,4 ч соответственно, а также более низкими значениями КВ – 26,8, 25,5 и 29,7% соответственно.

Выводы. Разработан способ индивидуального расчета времени достижения заданного порога коагуляционной активности после введения выбранной профилактической дозы концентрата фактора VIII. Результаты персонифицированных расчетов фармакокинетических (ФК) параметров, обладая значительно меньшим разбросом значений, приближены к реальности в большей мере, чем аналогичные популяционные показатели, рассчитанные с помощью интернет-ресурса WAPPS-Немо. Наиболее близки к данным, полученным путем персонифицированного способа, были результаты ФК исследований, полученные с помощью «осторожного» варианта расчетов интернет-ресурса WAPPS-Немо. Использование данных популяционной ФК должно осуществляться с учетом результатов персонифицированных расчетов, основанных на реальных фармакокинетических исследованиях

Профилактика ингибиторной формы тяжелой гемофилии А у детей в Республике Беларусь, 12-летний опыт работы

Е.В. Дмитриев

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск, Республика Беларусь

Цель. Определить эффективность профилактики возникновения патологических ингибиторов свертывания у РНЛП (ранее не леченных пациентов) или (минимально леченных) с тяжелой гемофилией А путем введения плазменного КФСК (концентрата фактора свертывания крови) VIII в дозе 25 МЕ/кг 1 раз в неделю на протяжении года.

Материалы и методы. За период с 2010 года по 2022 год тяжелая форма гемофилии А выявлена впервые у 56 мальчиков. КФСК VIII для остановки кровотечения в режиме «по требованию» получали 21 пациент (первая группа). В режиме профилактики ингибиторной формы гемофилии КФСК VIII в дозе 25 МЕ/кг массы тела 1 раз в неделю на протяжении первых 50 недель лечения получали 35 мальчиков (вторая группа).

Результаты и обсуждение. За период с 2010 года по 2022 год тяжелая гемофилия А впервые была выявлена у 56 детей. Всего среди 56 пациентов ингибиторы выявлены у 12 мальчиков в титре 1,44 (0,7 – 13,0) BU/ml на протяжении первых 21 (8,0–52,0) дней введения через 48,0 (12,0–76,0) недель после начала использования КФСК VIII. КФСК VIII в режиме «по требованию» для остановки кровотечения получали 21 пациент. Ингибиторы в диагностически значимом титре (более 0,6 BU/ml) зарегистрированы у 8 (38%). Для профилактики ингибиторной формы гемофилии КФСК VIII получали 35 мальчиков. Имело место 50,0 (8,0–50,0) дней введения на протяжении 47,0 (8,0–85,0) нед, что обеспечивало 1,0 (0,45–1,56) дня введения в неделю. Плазменный КФСК VIII одного производителя получали 32 пациента, рекомбинантный КФСК VIII четвертого поколения получали 3 детей. Из 35 пациентов второй группы патоло-

гические ингибиторы свертывания не возникли у 31 пациента (89%), выявлены ингибиторы у 4 (11%) мальчиков. Среди 4 пациентов, у которых выявлены патологические ингибиторы к фактору свертывания крови VIII, профилактику ингибиторной формы гемофилии 3 пациентам проводили плазменным КФСК, 1 пациенту – рекомбинантным КФСК VIII. Среди 35 РНЛП (или минимально леченных) пациентов, получавших введение КФСК VIII в дозе 25 МЕ / кг 1 раз в неделю на протяжении первых 50 недель с целью профилактики ингибиторной формы гемофилии кумулятивная частота появления патологических ингибиторов свертывания была ниже ($15,9 \pm 7,7$) % log Rank test $p = 0,009$ в сравнении с детьми получавшими только гемостатическую терапию по требованию ($43,7 \pm 11,8$) %. Появление ингибиторов было связано с режимом введения «по требованию» с целью остановки кровотечения ($G = -0,559$; $p = 0,003$). Введение КФСК VIII в гемостатических дозах на протяжении первых 50 дней введения повышало относительный риск (ОР: 3,33 95% ДИ (1,142–9,732) возникновения патологических ингибиторов к фактору VIII по сравнению с режимом профилактики малыми дозами.

Выводы. Введение плазменного КФСК VIII, разрешенного для введения с периода новорожденности ранее не леченым пациентам в том числе и для профилактического применения при тяжелой гемофилии А, в дозе 25 МЕ/кг 1 раз в неделю на протяжении первых 50 нед введения сопровождается снижением ($p = 0,009$) кумулятивной частоты возникновения ингибиторов к вводимому фактору свертывания крови VIII до $15,9 \pm 7,7\%$.

Мезенхимальные стволовые клетки у детей с тяжелой приобретенной апластической анемией

И.В. Емельянова, Т.А. Углова, О.И. Быданов, Я.И. Исайкина, Е.Г. Лях, О.В. Алейникова

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) – существенный компонент гемопоэтического окружения, обладающий иммуномодулирующими свойствами и способностью поддержания гемопоэза, и, в связи с этим, может быть рассмотрен как потенциальный фактор иммуносупрессии и адъювантной клеточной иммунотерапии в комбинации с иммуносупрессивной терапией (ИСТ) у пациентов детского возраста с тяжелой приобретенной апластической анемией (тПАА).

Цель. Улучшить результаты ИСТ детей с тПАА.

Материалы и методы. У 26 пациентов тПАА изучено содержание и пролиферативная активность МСК костного мозга. Для оценки функционального состояния стромы костного мозга провели анализ на определение колониобразующих единиц фибробластов. Проведено исследование адипогенного дифференцировочного потенциала МСК костного мозга пациентов с тПАА.

Результаты. Выявлено, что количество МСК, способных пролиферировать в культуре, в строме КМ детей с тПАА достоверно ниже $6,53 \pm 1,16$ по сравнению со здоровыми детьми $17,1 \pm 3,09$ ($p = 0,005$). При изучении влияния МСК на пролиферацию CD34⁺-клеток, установлено, что прирост CD34⁺-клеток, куль-

тивированных в присутствии МСК здоровых детей ($17,1 \pm 1,11$) был 2,8 раза больше, чем в культуре без МСК ($6,6 \pm 2,24$) ($p = 0,04$). Также установлено, что $61,1 \pm 6,48$ клетки из 1×10^4 МСК пациентов с тПАА дифференцируются в адипоциты на 14-й день культивирования в присутствии адипогенных стимуляторов, тогда как у здоровых детей – $30,62 \pm 2,32$ клетки ($p = 0,0001$).

Это позволило разработать метод комплексного лечения апластической анемии у детей с применением биомедицинского клеточного продукта МСК (БМКП МСК). Вероятностная кумулятивная частота ПГО у пациентов, получивших введение БМКП МСК была достоверно выше ($p = 0,02$), чем у пациентов со стандартной ИСТ, и составила $85,5 \pm 17,2\%$. Безосытийная выживаемость пациентов с тПАА, получивших дополнительное введение БМКП МСК, была значительно выше (80%) по сравнению с пациентами, которые получали стандартную ИСТ (40%). Внутривенное введение БМКП МСК ни у одного пациента не вызвало каких-либо осложнений.

Выводы. Применение аллогенной БМКП МСК в комбинации с ИСТ улучшает результаты лечения пациентов с тПАА, не имеющих HLA-совместимого родственного донора для выполнения аллогенной ТГСК.

Высокодозная внутривенная ферротерапия в практике детского онколога-гематолога

Н.В. Инякова, М.А. Луныкова, В.Г. Демихов

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Научно-клинический центр гематологии, онкологии и иммунологии, Рязань

Актуальность. Эффективным методом терапии железодефицитной анемии (ЖДА), рефрактерной к пероральному лечению, является высокодозная внутривенная ферротерапия (в-ВФТ). Опыт применения в-ВФТ в педиатрии ограничен. Мы провели ретроспективный анализ результатов терапии дефицита железа (ДЖ) у детей, получавших в-ВФТ карбоксимальтозатом железа в НКЦ ГОИ Ряз ГМУ в 2017 – 2022 гг.

Цель. Эффективность и безопасность в-ВФТ ЖДА и латентного ДЖ (ЛДЖ) у детей и подростков.

Материалы и методы. Всего в-ВФТ получили 79 детей с подтвержденным ДЖ в возрасте от 2 лет до 17 лет 11 месяцев. Из них 19 детей были в возрасте от 2 до 13 лет и 60 подростков в возрасте от 14 до 17 лет. У всех детей на момент начала в-ВФТ был лабораторно подтвержден ДЖ (ферритин сыворотки (ФС) < 30 мкг/л). 63 ребенка были с анемией, 16 – с ЛДЖ. Курсовая доза в-ВФТ, необходимая для восполнения запасов железа у детей до 14 лет, была рассчитана с использованием формулы Ганзони, у подростков от 14 лет согласно инструкции к препарату, максимальная разовая доза – 15 мг/кг не чаще 1 раза в неделю. 55 пациентов перед использованием в-ВФТ получали оральное железо. Из них у 11 детей (20%) отмечалась непереносимость пероральных препаратов, 43 пациента (78,2%) имели резистентность к приему железа внутрь. Сопутствующие забо-

левания ЖКТ, приводящие к нарушению всасывания железа и/или неконтролируемым кровотечениям из различных отделов ЖКТ, отмечались у 31 пациента (39%). Анемия вследствие хронической кровопотери в виде меноррагий, некупируемая пероральным железом, отмечалась у 14 (17,8%) девочек-подростков.

Результаты и обсуждение. Оценка эффективности лечения была проведена у 75 детей. У 62 детей (из них 16 детей с ЛДЖ) контроль был проведен через 4-8 недель после лечения. У 46 детей с ЖДА средняя концентрация Hb до лечения составила $91,3 \pm 2,3$ г/л, после лечения $126,4 \pm 2,0$ г/л, $p < 0,001$. Средний уровень ФС у 42 детей с ЖДА до лечения составил $9,9 \pm 4,2$ мкг/л, после лечения $156,5 \pm 22,6$ мкг/л, $p < 0,001$. Средний уровень ФС у детей с ЛДЖ до лечения составил $5,2 \pm 1,0$ мкг/л, после лечения $119,3 \pm 13,3$ мкг/л, $p < 0,001$. Нежелательные явления (НЯ) в виде нетяжелых анафилактических реакций (крапивница, отек Квинке, гиперемия кожи) отмечались в 4 (2,7%) из 149 проведенных инфузий. У девочки 16 лет с операциями по поводу порока сердца в анамнезе отмечались боли в сердце после ВФТ без нарушения гемодинамики и изменений на ЭКГ.

Выводы. Высокодозная ВФТ – эффективный и безопасный метод лечения детей с ЖДА, в том числе у детей до 14 лет.

Синдром растущей тератомы у пациента со смешанной герминативно-клеточной опухолью яичка

Б.А. Калимуллин, И.В. Осипова, В.Ю. Шапиро

ГАУЗ Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань

Актуальность. Синдром растущей тератомы – редкое состояние, характеризующееся парадоксальным увеличением размеров опухоли на фоне или после химиотерапевтического и/или хирургического лечения по поводу герминогенно-клеточных опухолей (ГКО), что может ошибочно интерпретироваться как прогрессирование заболевания.

Клинический случай. У мальчика 17 лет первые признаки заболевания в виде болей в спине с сентября 2021 года, в январе 2022 г. появилось образование в левой надключичной области. Ребенок направлен в ДРКБ (январь 2022 г). При поступлении в статусе умеренно выраженная интоксикация, пальпируемое образование над левой ключицей, левое яичко значительно увеличено в размере, безболезненное при пальпации; размер мошонки 16 × 12 см. В крови уровень α -ФП 3714,0 МЕ/мл, ХГЧ 9136,0 мЕд/мл. На компьютерных томограммах определяются конгломерат сливных забрюшинных л/у 151 × 81 × 140 мм (890 см³), опухолевидное образование в левом яичке, метастатические очаги в легких и мягких тканях левой околоключичной области. Выполнена левосторонняя орхэктомия. Гистологическое заключение: ГКО более одного гистологического типа: эмбриональная карцинома в зрелой тератоме, pT2bN1M1, IIIB стадия по классификации LUGANO. Согласно федеральным клини-

ческим рекомендациям, пациент получил 4 курса полихимиотерапии по схеме PEI (этопозид 100 мг/м² 1-3 сутки, цисплатин 20 мг/м² 1-5 сутки, ифосфамид 1500 мг/м² 1-5 сутки). К концу первого курса регрессировал надключичный узел; снизились уровни α -ФП и ХГЧ. К окончанию терапии (апрель 2022 г) показатели нормализовались; по РКТ – отсутствие ранее определявшихся очагов в легких; сокращение размеров патологической ткани забрюшинного пространства (до 561 см³). В сентябре 2022 г. (через 5 мес после окончания терапии) отмечается отрицательная динамика в виде увеличения забрюшинных узлов. При этом уровень онкомаркеров был в норме. На ПЭТ-КТ подтверждено увеличение паравертебральных лимфатических узлов выше и ниже диафрагмы. В декабре 2022 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева выполнена биопсия образования заднего средостения. Гистологически подтверждена зрелая тератома. В феврале 2023 года пациенту с циторедуктивной целью проведена резекция внутрибрюшных опухолевых узлов.

Выводы. Таким образом, в представленном клиническом случае синдром растущей тератомы подтверждают парадоксальное увеличение размеров опухоли после завершения ПХТ при нормальных уровнях АФП, ХГЧ и гистологическое исследование рецидивной опухоли.

Гиперлейкоцитоз и лейкостаз при острых лейкозах у детей: особенности клинической картины и терапевтических опций

А.С. Капустина¹, Е.С. Лыгина^{1,2}, А.Ю. Смирнова¹, Г.Г. Бараташвили¹, Ю.В. Диникина^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

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

Актуальность. Гиперлейкоцитоз (ГЛ) с лейкостазом (ЛС) в дебюте острых лейкозов (ОЛ) у детей характеризуется вариабельностью и неспецифичностью клинических симптомов, в ряде случаев с угрозой для жизни пациента.

Цели и задачи. Оценка частоты случаев ГЛ в дебюте ОЛ у детей, ассоциированных осложнений, методов лечения и исходов. Проанализирован редкий клинический случай ЛС в виде ишемического приапизма (ИП) у пациента 12 лет.

Материалы и методы. Ретроспективная оценка случаев ГЛ у детей с ОЛЛ и острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) с октября 2016 по октябрь 2022 г. ГЛ определялся как количество лейкоцитов (Leu) $>50 \times 10^9/\text{л}$ на момент обращения. Общее число пациентов с ОЛЛ составило 74 (80,4%), с ОМЛ – 18 (19,6%), из них ГЛ имел место в 18,9% и 22,2% случаях соответственно. Медиана возраста детей с ГЛ при ОЛЛ была 5,5 лет, при ОМЛ – 8.

Результаты. Число случаев ГЛ с уровнем Leu $50 - 100 \times 10^9/\text{л}$ и $> 100 \times 10^9/\text{л}$ в группе ОЛЛ составило 4 (28,6%) и 10 (71,4%), в группе ОМЛ – 3 (75%) и 1 (25%) соответственно. Доминирующим вариантом ОЛЛ был ВII (42,8%), при этом в большинстве случаев без молекулярно-генетических альтераций (МГА). МГА были диагностированы у 21,4% пациентов с ОЛЛ, а t (9;22) – в большинстве случаев (66,6%).

Фенотипические варианты ОМЛ (M0, M1, M2, M7) распределились равномерно, из них МГА были верифицированы в 50% случаев. Основными осложнениями ГЛ были СОЛО (16,6%), вероятный лейкостаз в легких (5,5%), ИП (5,5%). У 20% пациентов на фоне проводимой антибактериальной терапии до начала специфической терапии достигнуто снижение числа Leu. Терапия ГЛ включала адекватную гипергидратацию и профилактику СОЛО (100%), экстренное начало химио/гормональной терапии (94,4%), лейкоцитаферез (5,5%). Случаев ассоциированной летальности в исследуемых когортах не зарегистрировано. Особого внимания заслуживает случай ИП в дебюте ОЛЛ, как единственного симптома заболевания. Уровень Leu на момент госпитализации был $507 \times 10^9/\text{л}$, имел место выраженный болевой синдром вследствие эрекции более 56 часов, острая задержка мочи. На фоне комплексного подхода (консервативная терапия, лейкоцитаферез, хирургическая детумесценция) удалось купировать ГЛ с ИП с сохранением эректильной функции.

Выводы. Частота ГЛ у пациентов с ОЛ составила 19,6% случаев, из них симптомы ЛС были у 27,8% пациентов. Достоверных факторов риска ГЛ не выявлено. Своевременная и адекватная консервативная терапия, в ряде случаев с использованием лейкоцитафереза, позволяет эффективно купировать данное осложнение.

Клинический случай врожденного острого миелоидного лейкоза

И.С. Колчанов¹, М.Г. Наумович¹, И.В. Пролесковская¹, Н.П. Кирсанова¹, Ю.А. Баровская¹, О.В. Алейникова²

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск, Республика Беларусь

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

Актуальность. Врожденный лейкоз крайне редко диагностируемое заболевание у детей первого месяца жизни. Частота встречаемости в среднем составляет 1:5000000, преобладает миелоидный тип лейкемии. 2-летняя общая выживаемость составляет не более 25-30%.

Материалы и методы. Пациент М., 01.02.2023 г.р., от 1 беременности, осложненной фетоплацентарной недостаточностью, хронической гипоксией плода, многоводием, герпес инфекцией во II триместре, угрозой преждевременных родов в 36 недель. При рождении (естественным путем) Апгар 7\7, вес 3250 грамм; на теле синевато-багровые бляшки, узлы. В общем анализе крови (ОАК): эритроциты (Эр.) $3,27 \times 10^{12}/л$, гемоглобин (Hb) 113 г/л, тромбоциты (Тр.) – $158 \times 10^9/л$, лейкоциты (Л.) $350 \times 10^9/л$, бласты 2%. 03.02.2023 поступает в отделение интенсивной терапии (АРО) Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии в тяжелом состоянии. Кожные покровы иктеричные; бляшки, узлы багрово-синюшного цвета по всему телу. Температура 37,3 С. Гемодинамика стабильная, дыхание самостоятельное, кислородозависимости нет. Печень +2 см., селезенка не увеличена. Первичный диагностический комплекс: ОАК – Л. $331 \times 10^9/л$, бласты – 93%; Тр. $118 \times 10^9/л$, Hb 102 г/л. В коагулограмме активность факторов протромбинового комплекса 34%, МНО 2,25, фибри-

ноген 1,65 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время ratio 1,73, тромбиновое время ratio 1,01; повышение показателей фибринолиза. В миелограмме бласты – 91,2%, М 5b. Иммунофенотипирование – выделена популяция атипичных клеток с фенотипом моноцитов с коэкспрессией CD56⁺, TdT. Молекулярно-генетические аномалии не выявлены. Цитогенетическое исследование: 46, t(X;10)(p11;p11),Y[15]/46,XY[5].

Результаты. Терапия основного заболевания начата 04.02: цитозар (1 мг/кг), с 05.02 – профаза (даунорубин + этопозид). На 4-е сутки терапия прекращена ввиду нарастания признаков острого почечного повреждения, которое впоследствии было успешно купировано. 14.02.2023 переведен из АРО. 20.02.2023 Л. $4,38 \times 10^9/л$, бласты 4%. В миелограмме бласты 15,75%, уровень МОБ – 3,8%. При обследовании 02.03.2023 в ОАК лейкоциты $21 \times 10^9/л$, бластов нет; в миелограмме бласты 4,25%, уровень МОБ – 0,9%, вес 3850 г. 06.03 – 12.03.2023 проведен ADE (цитозар, даунорубин, этопозид).

Выводы. В настоящее время пациент получает сопроводительную терапию межкурсового периода. Дальнейшая тактика лечения будет определена в зависимости от ответа на проведенный блок и степени токсичности.

Клинический случай нетипичной презентации острого лимфобластного лейкоза

Р.Н. Корягин, Г.Р. Казарян

БУ ХМАО – Югры «Нижневартовская окружная клиническая детская больница», Нижневартовск

ОЛЛ является наиболее частым онкологическим заболеванием у детей, на его долю приходится 25% от всей онкопатологии и около 65% от всех гемобластозов, встречаемых в детском возрасте. ОЛЛ – злокачественное заболевание кроветворной ткани, сопровождающееся неконтролируемой пролиферацией лимфобластов. В типичных случаях в дебюте лейкоза отмечаются интоксикационный, гиперпластический, анемический, геморрагический, инфекционный синдромы в различной степени выраженности. Встречаются случаи дебюта заболевания, при которых диагностика затруднена ввиду нетипичных проявлений. В отделение детской онкологии в марте 2022 года переводом из офтальмологического отделения поступил мальчик К., 4 лет с объемным образованием правой глазницы без типичных для ОЛЛ изменений в соматическом статусе и лабораторных показателях. По результатам проведенного обследования выставлен клинический диагноз: Острый лимфобластный лейкоз, Вll-иммуновариант, t(1;19). Иницирована терапия по протоколу ALL-MB-2015, гр.А. По окончании индукции при проведении МРТ ГМ выявлен тромбоз поперечного и сигмовидного синусов справа (без клинических проявлений), отмечается положительная динамика по основному заболеванию (значительное уменьшение объема образования окологлазничной области справа,

ранее описанных эпидуральных гематом лобной, теменной и теменно-затылочной областей справа, уменьшение экзофтальма справа). Ребёнок был обсуждён с мультицентровой группой по изучению острых лимфобластных лейкозов у детей: учитывая выявленные изменения, рекомендовано проведение антикоагулянтной терапии, отмена интратекального введения триплета на 36 сутки индукции, продолжение химиотерапии по протоколу ALL-MB 2015 – этап консолидации I без аспарагиназы и интратекальных введений. Контроль МРТ ГМ с КУ (октябрь 2022 г.) – Очаговых изменений, объемных образований, участков патологического накопления контрастного препарата в веществе головного мозга, по представленным данным, достоверно не определяется. Достоверных признаков нарушения проходимости венозных синусов мозга не определяется. Ребёнок был обсуждён с мультицентровой группой по изучению острых лимфобластных лейкозов у детей: учитывая данные референс – пересмотра, полное нивелирование синус – тромбоза по МРТ, ребёнку показано продолжение специфической терапии по протоколу ALL-MB 2015 на фоне вторичной антитромботической профилактики не менее 6 месяцев. В настоящий момент ребенок MRD-негативен, получает поддерживающую терапию по протоколу.

Поиск потенциальных биологических маркеров при винкристиновой полиневропатии у детей

О.В. Корякина^{1,2}, О.П. Ковтун¹, В.В. Базарный¹, Л.Г. Фечина², Л.Г. Полушина¹, М.А. Копенкин¹

¹Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург

²Областная детская клиническая больница, Екатеринбург

Цель. Провести поиск потенциальных биологических маркеров нейротоксичности у детей при винкристиновой полиневропатии на основе определения уровня цитокинов в плазме крови.

Материалы и методы. Исследовали образцы плазмы крови у 27 детей в возрасте от 3 до 17 лет на фоне лечения острого лимфобластного лейкоза с определением уровня цитокинов и последующим сравнительным анализом показателей в двух группах в зависимости от поражения периферической нервной системы, индуцированной винкристином. Оценка содержания цитокинов в плазме крови проводилась методом мультипараметрического иммунофлуоресцентного анализа с магнитными микросферами (технология xMAP, Luminex 200, USA) и использованием тест-системы ProcartaPlex Human Cytokine/Chemokine (Invitrogen, USA).

Результаты и обсуждение. В процессе наблюдения на фоне химиотерапии у 55,5% детей ($n = 15$) появились клинические признаки винкристиновой полиневропатии (ВП). При этом в большинстве случаев ($n = 11$) ВП характеризовалась

сочетанием неврологических нарушений с комбинацией сенсорных и моторных симптомов. Сравнительный анализ цитокинов в плазме крови показал, что исходная концентрация интерлейкина 13 (IL-13) была в 2,3 раза выше в группе пациентов, у которых сформировалась ВП в отличие от детей без клинических признаков поражения периферической нервной системы (8,8 [7,5÷11,1] пкг/мл и 3,8 [2,7÷5,1] пкг/мл в сравниваемых группах соответственно, $p = 0,054$). В то же время установлено статистически значимое ($p < 0,001$) снижение фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A), содержание которого составило 178,20 [138,40÷228,45] у больных с ВП при сравнении с уровнем VEGF-A (558,50 [160,10÷650,0] пкг/мл) в группе детей, не имеющих ВП.

Выводы. Полученные результаты проведенного исследования о состоянии цитокинового спектра плазмы крови у детей с винкристиновой полиневропатией позволили выделить IL-13 и VEGF-A в качестве предполагаемых биологических маркеров поражения периферической нервной системы.

Состояние медицинской помощи детям с злокачественными новообразованиями в Курской области

Г.В. Куденцова¹, Н.В. Чаплыгина², У.С. Станоевич¹, И.В. Зоря²

¹Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова, Курск

²Областная детская клиническая больница, Курск

Злокачественные новообразования (ЗН) у детей являются важной проблемой детской патологии во всем мире. Курская область – один из типичных регионов Центрального федерального округа (ЦФО). В 2022 г. впервые ЗН выявлены у 32 детей Курской области и в составе всех ЗН составляли 0,1%. Структура ЗН у детей Курской области была традиционна. Расчет заболеваемости, смертности и контингентов, состоящих на учете, выполнялся на 100 тыс. детей до 18 лет. В Курской области за период с 2018 по 2022 г. заболеваемость ЗН у детей в среднем составляла 18,50 и явно ($p < 0,05$) превышала аналогичные показатели РФ (12,43) и ЦФО (11,92), занимая в 2021 г. первое место среди регионов ЦФО за счет роста заболеваемости солидными опухолями. В Курской области в 2022 г., по сравнению с 2018 годом, наблюдалась общероссийская тенденция снижения заболеваемости ЗН за счет прироста солидных опухолей на 17,0%. Достоверных различий в смертности от ЗН у детей Курской области за 5 лет (2,81), РФ (2,83) и ЦФО (3,45) не было. Курская область среди областей ЦФО по смертности от ЗН у детей занимала 10 место. По значениям активного выявления (средние показатели за 5 лет 19,2%) и морфологической верификации (средние значения за

5 лет 100%), Курская область в течение длительного времени занимала лидирующие позиции не только в ЦФО, но и по всей РФ. В Курской области прирост активного выявления в 2022 году составлял 88,0% к 2018 г. Явных различий в доле детей с ЗН с I–II и III стадиями в Курской области, в РФ и в ЦФО не было за 5 лет. Курская область по данным показателям занимала средние позиции. Вместе с тем прирост доли пациентов со II стадией ЗН в Курской области в 2022 г. по сравнению с 2018 г. был наивысшим, достигая 55,4%. Доля детей с IV стадией в Курской области за 5 лет (4,9%), по сравнению с данными ЦФО и РФ была достоверно ниже ($p < 0,05$) почти в 2 раза. Различий в доле детей с ЗН без стадий в Курской области, РФ и ЦФО не было. Летальность от ЗН на 1 году в Курской области (средние значения за 5 лет 5,9%) и в ЦФО были почти одинаковыми. В Курской области контингенты детей с ЗН, состоящие на учете на конец года, были достоверно выше (116,62), чем в РФ и в ЦФО, $p < 0,05$. При этом, различий в контингентах детей, состоящих на учете 5 и более лет в Курской области, ЦФО и РФ не было. В Курской области за период с 2018 по 2022 гг. был самый высокий процент радикально пролеченных детей, достигающий 90,0%.

Оценка токсичности индукционной химиотерапии при лейкозах у детей

Е.С. Лыгина^{1,2}, Е.А. Андреева², М.А. Русина¹, Ю.В. Диникина^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

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

Актуальность. Осложнения противоопухолевой терапии в период индукции у детей с гемобластомами остаются основной причиной летальности, что подчеркивает необходимость их мониторинга и своевременной коррекции

Цель. Оценка факторов риска, частоты, тяжести, этиологии и исходов осложнений индукционной химиотерапии (ИХТ) лейкозов у детей

Материалы и методы. Ретроспективная оценка 95 случаев ИХТ у пациентов с лейкозами (ОЛЛ – 75 (78,9%), ОМЛ – 17 (17,9%), ХМЛ – 1 (1,1%), ЮММЛ – 2 (2,1%) за период с октября 2016 г. по февраль 2023 г. Оценка токсичности согласно критериям СТСАЕ, v.5.0.

Результаты. В периоде ИХТ частота инфекционных осложнений составила 81,3% у пациентов с ОЛЛ, 100% – с ОМЛ и 50% – с ЮММЛ. Доминировали фебрильная нейтропения (35,9%), пневмония (29,5%), энтероколит (29,4%) в группах ОЛЛ и ОМЛ. По этиологии преобладали бактериальные инфекции (56,8%), в группе ОМЛ зарегистрировано большее число случаев инвазивных микозов (ИМ) (23,5% VS 10,6% в группе ОЛЛ). Медиана времени до достижения инфекционного контроля составила 7 (1 – 59 дней) дней. Инфекционно-обусловленная летальность в группе ОЛЛ составила 2,7%, в группе ОМЛ – 11,8 %, при этом к факторам риска отнесен синдром

Дауна. Неинфекционные осложнения наблюдались у 29 пациентов (30,5%), из них у 26 (34,6%) с ОЛЛ, у 4 (23,5%) с ОМЛ, у 1 с ХМЛ (100%). Гиперлейкоцитоз в дебюте лейкоза (20%) обуславливал развитие таких осложнений как лейкостаз (2,1%), острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу (1,1%), СОЛО (2,1%). Наиболее частыми лекарственно-индуцированными вариантами токсичности были винкристиновая полинейропатия (56,6%), геморрагический синдром (23,3%), метотрексат-индуцированная энцефалопатия (10%), стероидный диабет (6,6%), аллергическая реакция на L-аспарагиназу (3,3%). У 2,1 % больных были идентифицированы генетические факторы, влияющие на метаболизм противоопухолевых препаратов. Летальных исходов, обусловленных неинфекционными осложнениями, не зарегистрировано.

Выводы. Основной токсичностью у детей в период ИХТ остаются инфекционные осложнения различной этиологии, при этом у пациентов с ОМЛ регистрируется большая частота ИМ. Факторами риска развития тяжелых осложнений в индукции в нашей когорте пациентов были гиперлейкоцитоз, синдром Дауна, наличие генетических аномалий. Эффективная и своевременная коррекция сопроводительной терапии является единственной опцией повышения выживаемости у пациентов с лейкозами.

Потенциал мезенхимальных стволовых клеток плаценты для применения в иммуносупрессивной клеточной терапии

Е.Г. Лях, Я.И. Исайкина, М.А. Новикова, Ю.В. Савич, А.А. Жерносеченко, М.Г. Шитикова, Ю.Е. Марейко

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Плацента как источник МСК имеет преимущества в доступности материала и неинвазивности получения. Для клинического использования актуальной является оценка иммунофункциональных свойств МСК плаценты как альтернативы МСК костного мозга.

Цель. Исследовать пролиферативный потенциал и иммуносупрессивные свойства мезенхимальных стволовых клеток (МСК) плаценты и оценить возможность их использования в иммуносупрессивной клеточной терапии.

Материалы и методы. МСК выделяли из материнской и плодной частей плаценты (П-МСК) и костного мозга (КМ-МСК) доноров и проводили экспансию клеток. Исследовали популяционное удвоение свежих и размороженных МСК. Мононуклеарные клетки периферической крови доноров культивировали в присутствии П-МСК и КМ-МСК в течение 5 суток. Оценивали субпопуляционный состав до и после культивирования.

Результаты. В криобанке РНПЦ ДОГИ заготовлено 210 единиц П-МСК, содержащих 5×10^6 клеток. Полученные П-МСК обладали высокой пролиферативной активностью, и количество популяционных удвоений П-МСК было в 2,3 раза выше, чем КМ-МСК ($p < 0,05$). П-МСК сохраняли высокий потенциал воспроизведения клеток после воздействия сверхнизкой температуры и кумулятивное популяци-

онное удвоение размороженных и свежих МСК после 7 пассажа было сопоставимо и составляло $33,4 \pm 2,4$ и $38,3 \pm 3,2$ соответственно ($p > 0,05$). Оценка иммуносупрессивного действия П-МСК *in vitro* показала достоверное снижение количества активированных Т-лимфоцитов более чем в 2,9 раз, Т-хелперов в 2,7 раз, цитотоксических Т-лимфоцитов более чем в 3,3 раза, как на стадии ранней, так и поздней активации ($p < 0,05$), причем ингибирующее действие П-МСК было сопоставимо с КМ-МСК. Двенадцать пациентов, у которых после аллогенной трансплантации ГСК развилась острая РТПХ (у 7-II степени, у 3-III степени, у 2-IV степени) с поражением ЖКТ, кожи и печени, получили дополнительно к медикаментозной терапии П-МСК в дозе $2,5 \times 10^6/\text{кг}$ ($2,0-9,0 \times 10^6/\text{кг}$). Полный ответ на лечение наблюдали у 58,3% (7/12) пациентов и частичный – у 25% (3/12). У 16,7% (2/12) пациентов ответ на инфузию П-МСК отсутствовал.

Выводы. МСК плаценты обладают высоким пролиферативным и иммуносупрессивным потенциалом, сохраняющимся после воздействия сверхнизкой температуры, что делает перспективным их депонирование в криобанке и использование для проведения клеточной иммуносупрессивной терапии, эффективность которой доказана при использовании клеток для лечения острой РТПХ после аллотрансплантации у детей.

Реабилитация у детей с первичными иммунодефицитами

Э.К. Мгдсян, А.Б. Абросимов, Ю.А. Родина, Е.В. Жуковская, А.Ф. Карелин, А.Ю. Щербина

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

Актуальность. Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой генетически обусловленные дефекты иммунной системы. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении ПИД, данная группа заболеваний, а также последствия терапии, несут значительное влияние на физическое, психоэмоциональное, социальное, когнитивное состояние пациентов, что создает дополнительную задачу для лечения пациентов. Эту проблему может решить комплексная реабилитация, направленная на улучшение качества жизни.

Цель. Оценить КЖ пациентов с ПИД и его осложнениями после проведения лечебно-реабилитационных мероприятий.

Материалы и методы. Проведено проспективное моноцентровое исследование группы из 78 пациентов (59 мальчиков и 19 девочек) с различными формами

ПИД, проходивших реабилитацию в ЛРНЦ «Русское поле».

Результаты. Анализ динамики показателей качества жизни по всем шкалам опросника PedsQL подтвердил улучшение КЖ после комплекса реабилитационных мер как по оценкам детей, так и по оценкам родителей. Так, показатель суммарной шкалы КЖ увеличился с 66,13 до 74,89 балла по детской форме и с 65,37 до 70,86 балла по родительской форме. Наибольшее улучшение КЖ достигнуто у детей младше 12 лет, у которых отмечено увеличение суммарной шкалы с 63,22 до 74,95 балла по детской форме, и с 63,24 до 71,34 балла по родительской форме.

Выводы. В исследуемой группе пациентов лечебно-реабилитационные мероприятия значительно увеличили показатели КЖ.

Профилактическая мастэктомия у носительницы мутаций в генах *PTEN* и *CHEK2*

С.Н. Михайлова¹, Т.П. Казубская²

¹НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Цель. Идентификации герминальных мутаций, связанных с развитием неоплазий.

Материалы и методы. Пациентка с многоузловыми образованиями молочных желез, щитовидной железы

Результаты. Выявлена мутация сайта сплайсинга в 6 интроне гена *PTEN*, обнаружен патогенный нуклеотидный вариант в гене *CHEK2* экзон 11.

Обсуждение. Выявленный у пациентки патогенный вариант гена *CHEK2* в 11 экзоне не имеет

четкой фенотип-генотип корреляции, но герминальные мутации многократно увеличивают риск малигнизации молочных желез.

Выводы. Молекулярная диагностика при выявленных у пациентки синдромах (Cowden и Ли-Фраумени) часто стоит впереди клинической. Знание генетически обусловленных неоплазий, связанных с этими неопластическими синдромами, позволит разработать стратегию мониторинга и профилактических мероприятий.

Генетические факторы риска развития метаболических нарушений у детей с гемобластозами, получавших химиотерапию

Т.В. Наседкина^{1,2}, А.Р. Железняк², С.М. Шумилова², Е.В. Жуковская¹, А.Ф. Карелин¹

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

²ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва

Актуальность. Метаболические нарушения (дислипидемия, инсулинорезистентность, ожирение) встречаются более чем у 30% пациентов, получавших лечение по поводу злокачественных новообразований в детском возрасте. Определенный вклад в развитие метаболических нарушений могут вносить фармакогенетические характеристики пациента, а также полиморфизм генов, участвующих в липидном и углеводном обмене.

Цель. Оценить вклад генетических факторов в развитие метаболических нарушений у детей с гемобластозами, получавших противоопухолевую терапию.

Материалы и методы. В исследование включено 214 детей, 96 девочек и 118 мальчиков, прошедших реабилитацию в ЛРНЦ «Русское поле», в том числе пациенты с острым лимфобластным лейкозом, лимфомой Ходжкина, неходжкинскими лимфомами. Средний возраст составил 11,65±6,42 лет, продолжительность ремиссии 5,4±0,42 лет. Определяли индекс массы тела (ИМТ), уровень глюкозы натощак, индекс HOMA-IR, уровень холестерина. Генетическое тестирование проводили с использованием метода секвенирования нового поколения на платформе Illumina, в анализ были включены кодирующие участки 132 генов, участвующих в липидном и углеводном обмене, а также в метаболизме противоопухолевых препаратов. Для анализа ассоциаций генетических

маркеров с клиническими показателями использовали онлайн-сервис SNPStats.

Результаты. Избыточную массу тела имели 43% пациентов (включая детей с ожирением), ожирение (+2,0 SDS ИМТ в зависимости от возраста) наблюдали в 7% случаев. Инсулинорезистентность (индекс HOMA-IR>3,2) отмечали у 25% детей, а сочетание инсулинорезистентности и избыточной массы тела у 15% пациентов. Биоинформатический анализ результатов секвенирования выявил у пациентов с метаболическими нарушениями редкие патогенные/вероятно патогенные варианты в генах ABCG4 (с.С592G), LPIN3(с.628delC), CD36 (с.1144C>T и с.1181_1185dup), LRP1 (с.12038+2T>G). Также в группе пациентов с избыточной массой тела и/или инсулинорезистентностью чаще выявляли определенные аллели генов LPL (rs328), APOE (rs7412) и APOA5 (rs3135506), которые по данным других исследований являются факторами риска развития ожирения, дислипидемии и сахарного диабета 2 типа.

Выводы. Детальный клинико-генетический анализ на этапах реабилитации детей и подростков, перенесших лимфопролиферативные заболевания, позволяет формировать группы риска для диспансерного наблюдения и разрабатывать персонализированные рекомендации по контролю лечения соматической патологии, коррекции образа жизни и питания.

3D-принтинг и индивидуальное протезирование в детской онкоортопедии: клинический случай

В.Д. Науменко¹, А.П. Маслов¹, Ю.М. Богдаев²

¹Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь

²Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Республика Беларусь, Минский район, аг. Лесной

Актуальность. 3D-печать решила многие основные проблемы в общем производстве, такие как трехмерная структура ткани, эффективность и повторяемость производства продукта и т. д., повысила скорость изготовления и точность индивидуальных костных имплантатов и оказала большую поддержку в лечении пациентов с опухолями костей. Применение технологии 3D-печати в области медицины постепенно расширяется, особенно в онкоортопедии.

Цель и задачи. Предоставление отчета о соответствующих достижениях костных имплантатов на основе технологии 3D-печати в Республике Беларусь, включая материалы, методы формования имплантата, поиск возможных недостатков и развитие всех аспектов 3D-печати костных имплантатов.

Клинический случай. Пациент А., 16 лет, поступил в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии с жалобами на боль в области правого плечевого сустава при нагрузке. После дополнительного обследования выставлен диагноз: Саркома Юинга с поражением акромиального конца правой ключицы T1N0M0, 2A стадия. На первичном КТ исследовании определяется остеолитическая деструкция акромиального конца правой ключицы, со вздутием кости. Патологическая зона размерами 43х30х26мм. После получения пациентом неоадьювантной

химиотерапии по протоколу МЮ-2010 достигнуто нарастание склероза и уменьшение размеров образования. Было принято решение о выполнении хирургического вмешательства с замещением ключицы индивидуальным титановым имплантатом, созданным по технологиям 3D-печати.

Для изготовления и доставки протеза было потрачено 2 недели, что укладывается во временные рамки планирования оперативного вмешательства после получения пациентом неоадьювантной химиотерапии.

Операция была выполнена в объеме экстирпации правой ключицы и ее замещения индивидуальным эндопротезом. Спустя 8 месяцев результат по шкале MSTS составил 76%. По данным лучевых методов обследования миграции импланта выявлено не было.

Выводы. Использование индивидуальных имплантатов, создаваемых с применением трехмерной печати, позволяет прецизионно и одновременно заместить костные дефекты любой формы, сложности и размеров, возникающие после удаления опухоли, упростить технику оперативного вмешательства. Данное направление является перспективным в эндопротезировании при соблюдении правильных показаний для их использования, но требует проведения дополнительных исследований и более длительных периодов наблюдения.

Опыт терапии рефрактерных форм ОМЛ у детей с использованием иммунотерапии ЕК-клетками

М.Г. Наумович¹, Т.В. Шман¹, Е.П. Вашкевич¹, Ю.А. Баровская¹, Н.П. Кирсанова¹, Ю.Е. Марейко¹, Н.В. Минаковская¹, О.В. Алейникова²

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск, Республика Беларусь

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

Актуальность. В лечении острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) достигнут значительный прогресс, однако рефрактерность к проводимой терапии и рецидивы заболевания остаются одним из основных неблагоприятных факторов, влияющих на общую и бессобытийную выживаемость.

Цель. Достижение ремиссии для последующего проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у пациентов с рефрактерными формами ОМЛ.

Материалы и методы. За 2020–2022 гг. в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии 4 пациента (медиана возраста – 16 лет) имели рефрактерное течение ОМЛ. Критерием рефрактерности явилось отсутствие морфологической ремиссии после проведения индукции. У 2 пациентов была диагностирована мутация FLT3, у 1 – CBFb/MYH11 (inv 16); цитогенетически у 2 из 4 выявлен сложный кариотип. Таким образом, 3 из 4 пациентов изначально были стратифицированы в группу высокого риска ОМЛ.

Результаты. Во всех случаях постиндукционная химиотерапия (ХТ) включала блок FLAG. У всех пациентов наблюдались длительные перерывы в ХТ в связи с тяжелыми инфекционными осложнениями. Пациент 1 получил 2 блока ХТ с иммунотерапией –

достигнута ремиссия, выполнена аллогенная ТГСК. Пациент 2 получил 1 блок ХТ с введением ЕК-клеток – рефрактерность сохранялась, смерть от прогрессирования. У пациента 3 ХТ без ЕК-клеток была неэффективна. Аналогичный блок ХТ с иммунотерапией позволил достичь ремиссии и выполнить ТГСК. Пациенту 4 проведена ХТ с иммунотерапией – достигнута ремиссия, ввиду инфекционных осложнений ТГСК не выполнена. В связи с тяжестью состояния проведен поддерживающий блок ХТ (CY/Flu) с введением ЕК-клеток; через 25 дней диагностирован рецидив заболевания, пациент умер от прогрессирования и инфекционных осложнений. Во всех случаях ЕК-клетки получены от гаплоидентичного родственного донора методом экспансии на фидерных линиях. Среднее количество введений ЕК-клеток – 2, чистота клеточной культуры – 94,4%, средняя доза ЕК-клеток – $4,88 \times 10^7$ /кг. Нежелательных реакций на введение зафиксировано не было. У 3 пациентов иммунотерапия способствовала достижению морфологической ремиссии, двум была выполнена ТГСК, оба пациента живы и находятся в ремиссии.

Выводы. Иммунотерапия ЕК-клетками может стать эффективным дополнением к стандартной полихимиотерапии рефрактерных форм ОМЛ.

Развитие солидной опухоли на фоне гигантского врожденного диспластического невуса: описание клинического случая

Н.Ю. Пищаева¹, О.В. Спичак¹, Ю.А. Якимов²

¹БУ ХМАО – Югры «Нижневартовская окружная клиническая детская больница», Нижневартовск

²ФГБУ Федеральный центр нейрохирургии, Тюмень

Актуальность. Гигантские врожденные меланоцитарные невусы представляют собой редкие обезображивающие образования, которые несут в себе значительный риск злокачественной трансформации и требуют динамического наблюдения. В большинстве случаев в пределах невуса развивается злокачественная меланома, но описаны единичные случаи развития других злокачественных новообразований.

Клинический случай. Девочка, 5 лет, проживающая в угодьях малочисленных народов севера, наблюдалась детским онкологом амбулаторно с возраста 3 лет с гигантским врожденным диспластическим невусом волосистой части головы, шеи, спины, ягодиц, правой верхней конечности, правого бедра. Через 2 мес после очередного осмотра родственники заметили быстро растущее новообразование в области левой лопатки, самообращением госпитализирована в детское онкологическое отделение. На момент госпитализации жалобы на кровоточащее образование межлопаточной области (за 2 нед образование достигло размеров 3 × 4 см). 18.09.2020 выполнено микрохирургическое тотальное удаление новообразования спины на уровне С5–Т2 по экстренным показаниям, учитывая кровотечение из образования, референс гистоматериала ФГБУ

«НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России – гистологические изменения соответствуют злокачественной опухоли с гистологическими и иммуногистохимическими характеристиками, соответствующими рабдомиосаркоме NOS, возникшей во врожденном меланоцитарном невусе. Цитогенетика – перестройки гена *FOXO1* не обнаружено. При дополнительном обследовании признаков диссеминации заболевания не выявлено. С 11.11.2020 по май 2021 г. проведена терапия по протоколу CWS-09 (9 курсов химиотерапии). В настоящее время ребенок находится на динамическом наблюдении, в ремиссии.

Выводы. Пациенты с гигантскими врожденными диспластическими невусами должны систематически наблюдаться детским онкологом. Учитывая отдаленность территорий от центральных ЛПУ, имеющих в штате детского онколога, необходимо повышать онкологическую настороженность специалистов ЛПУ I уровня и семей пациентов, имеющих фоновые заболевания с высоким риском развития онкологических заболеваний, проводить образовательные мероприятия для педиатров, с целью своевременного выявления и правильной маршрутизации пациентов с новообразованиями.

Трансплантация микробиоты в клинике ТГСК (НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой)

А.В. Плотникова, О.А. Прокофьева

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Цель. Определить эффективность восстановления стабильности микробного сообщества в кишечнике пациента вследствие ТФМ в ЖКТ пациента от здорового человека.

Материалы и методы. Введение в ЖКТ пациента микробиоты от здорового человека различными способами (капсулы перорально, во время ФГДС, ФКС, с помощью назоинтерстициального зонда, глубокой клизмы).

Результаты и обсуждение. Положительный эффект наблюдается у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, НЯК), с антибиотико-ассоциированным *Clostridium difficile*. При РТПХ ЖКТ после однократного приме-

нения наступала ремиссия и восстановление микрофлоры кишечника.

После первичной идентификации состава предварительно забранной микрофлоры кишечника эффективность процедуры определяли по динамике клинической картины, лабораторным показателям и путем сравнения состояния микробиоты до и после пересадки.

Выводы. Наш опыт применения ТФМ при различных патологических состояниях пищеварительного тракта показал эффективность в отношении ряда заболеваний и дал положительный эффект при различных способах доставки материалов.

Случай дебюта миелодиспластического синдрома с мутацией в гене *SAMD9* под маской иммунной тромбоцитопении у ребенка 6 месяцев

О.С. Селезнева, Е.М. Головина, Л.Д. Орешкина, М.Р. Погосян, К.И. Кадырова, К.С. Асланян

ГБУ РО «ОДКБ», Ростов-на-Дону

Актуальность. Миелодиспластические синдромы (МДС) – группа клональных заболеваний системы крови, характеризующихся дисплазией одного или нескольких ростков миелопоэза. Моносомия 7 является наиболее частой генетической аномалией при детских формах МДС (30%). Единственным эффективным методом терапии при МДС является ТГСК, и именно этот метод должен рассматриваться в качестве терапии выбора при всех формах МДС.

Цели и задачи. Описание клинического случая дебюта МДС с моносомией 7 с мутацией в гене *SAMD9L* у ребенка 6 месяцев под маской иммунной тромбоцитопении.

Материалы и методы. Пациент, 5 месяцев, поступил в отделение детской онкологии и гематологии с химиотерапией в связи с выраженным кожным геморрагическим синдромом и тяжелой тромбоцитопенией в ОАК. Остальные ростки кроветворения по данным ОАК в норме. Получил курс терапии внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) в дозе 1 г/кг и глюкокортикостероиды в дозе 2мг/кг. На фоне проводимой терапии по тромбоцитопении отмечался временный эффект и спустя 2 месяца ребенок вновь госпитализирован в отделение с тромбоцитопенией до $43 \times 10^9/\text{л}$ и анемией до 76 г/л, что потребовало проведения трансфузионной терапии. В связи с резистентностью тромбоцитопении к проводимой терапии ВВИГ и развитием анемии, ребенок был консультирован со специалистами Центра им. Дмитрия Рогачева и в дальнейшем обследован по программе ПАА. При цитогенетическом исследо-

вании костного мозга выявлена делеция/моносомия 7 в 9% ядер. ПНГ – клон не обнаружен, длина теломер в норме. Проведена трепан-биопсия костного мозга – морфологическая картина характерна для миелодиспластического синдрома с мульти линейной дисплазией. Проведен молекулярно-генетический анализ крови NGS панель – в экзоне 5 гена *SAMD9L* обнаружена замена одного нуклеотида в гетерозиготном состоянии с.2956C> T, приводящая к замене аминокислоты p.Arg986Cys (R986C). Эта же мутация выявлена у мамы ребенка (клинически здорова). В связи с течением тромбоцитопении ребенку инициирована терапия ромипластином 10 мг/кг, с хорошим гематологическим ответом. В динамике у ребенка отмечается развитие нейтропении до 200-300-800 кл/мкл, однако в связи с МДС терапия Г-КСФ не проводится. В настоящее время ребенок получает профилактическую противомикробную терапию. Ромипластин в течение 3 месяцев не получал (тромбоциты $80 - 100 \times 10^9/\text{л}$). В плане проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора (отца).

Выводы. Рассмотрен случай МДС у ребенка до года, с дебютом под маской ИТП, что в сочетании с возрастом ребенка и наличием атопического дерматита требовало дифференциальной диагностики с ПИДС, ИТП и впоследствии с АА. В дальнейшем при проведении цитогенетического исследования и трепан-биопсии костного мозга подтвердило наличие МДС у ребенка.

Трансплантация фекальной микробиоты у реципиентов аллогенной трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток

Г.З. Серегин, Г.О. Бронин, А.В. Лифшиц, М.Р. Журавель, Е.А. Журавель, Е.А. Бурцев, Б.М. Курманов, В.В. Константинова, И.О. Власова

ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) представляет собой процедуру введения взвеси фекалий здорового донора в кишечный тракт реципиента с целью терапии или профилактики ряда заболеваний посредством изменения микробиома реципиента. Применение ТФМ у реципиентов алло-ТГСК безопасно и эффективно для лечения инфекционных процессов, вызванных мультирезистентными бактериями, *Cl. difficile*. В последнее время публикуется все большее количество результатов исследований, подтверждающих эффективное применение ТФМ у реципиентов алло-ТГСК с тяжелой (в том числе «стероид-рефрактерной») формой желудочно-кишечной реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), являющейся наряду с инфекционными осложнениями также одной из основных причин посттрансплантационной летальности. Цель исследования – профилактика и терапия различных желудочно-кишечных осложнений у пациентов от 3 до 18 лет после аллогенной трансплантации костного мозга методом трансплантации фекальной микробиоты. Задачи исследования: 1. Терапия желудочно-кишечной формы острой и хронической «стероид-рефрактерной» и «стероид-зависимой» РТПХ II – IV степени. 2. Терапия инфекционных желудочно-кишечных осложнений у реципиентов алло-ТГСК, вызванных различными инфекционными агентами. 3. Профилактика

инфекционных системных (септических) осложнений и желудочно-кишечной формы РТПХ после алло-ТГСК у пациентов с колонизацией слизистых оболочек ЖКТ резистентными штаммами бактерий. Ожидаемые результаты: 1. Улучшение качества жизни, купирование клинических проявлений при «стероид-резистентных» и «стероид-зависимых» формах желудочно-кишечной РТПХ. 2. Купирование проявлений кишечных инфекций, вызванных полирезистентными штаммами бактерий, системных вирусных и грибковых инфекций после алло ТГСК. 3. Снижение частоты развития РТПХ с поражением кишечника и системных инфекционных осложнений у пациентов с колонизацией слизистых оболочек ЖКТ резистентными штаммами бактерий. За все время исследования с июня 2022 года по январь 2023 года в исследование включено 7 пациентов. В общей сложности проведено 10 трансплантаций. Клинический эффект достигнут у 6 пациентов из 7. У пациентов со стероид-рефрактерной РТПХ кишечника отмечалось купирование диарейного синдрома, уход от терапии ГКС в условиях продолжения базисной иммуносупрессивной терапии. В группе пациентов с рефрактерными кишечными инфекциями отмечалось купирование диарейного синдрома с достижением эрадикации патогена.

Электронная система оценки качества оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология и гематология»

А.С. Слинин, Ф.Н. Костин, О.В. Алейникова, Г.А. Новичкова

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

Актуальность. Из-за непрерывно нарастающего объема данных система здравоохранения во всем мире сталкивается с проблемой его обработки и анализа при сдерживании затрат. Потенциал больших данных в здравоохранении зависит от способности выявлять закономерности и превращать большие объемы данных в практические знания для точной медицины и лиц, принимающих решения.

Материалы и методы. Специалистами Управления по научно-аналитической работе с регионами ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России была разработана и внедрена электронная система оценки качества оказания службы по профилю «детская онкология и гематология» в субъектах Российской Федерации. Данная автоматизированная система позволяет выявлять «сильные» и «слабые» стороны работы профильной службы в субъектах Российской Федерации, а также оценивать динамику проведения рекомендованных корректирующих мероприятий в «якорных» медицинских организациях.

Главными внештатными специалистами и сотрудниками Управления по научно-аналитической работе с регионами ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России был разработан ранжированный список, состоящий из 30 показателей.

В рамках выполнения Федерального проекта «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий» специалистами ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России было проведено 102 выездных мероприятия (6 выездов – в 2018 г. (до начала федерального проекта), 31 выезд – в 2019 г., 30 выездов – в 2020 г., 20 выездов – в 2021 г., 15 выездов – в 2022 г.) в субъекты Российской Федерации для изучения и анализа доступности и качества оказания медицинской помощи детскому

населению по профилю «детская онкология и гематология».

По итогам выездных мероприятий суммарно было подготовлено и проанализировано 153 аналитических отчета (из них 89 исходных), отражающих состояние службы по профилю «детская онкология и гематология».

Электронная система оценки качества оказания профильной медицинской помощи позволила выявить динамические изменения в медицинских организациях в субъектах Российской Федерации.

Представленный способ визуальной оценки позволяет анализировать большое количество критериев, а данный подход в целом удобен как при комплексном сравнении двух медицинских организаций, так и, например, при необходимости маршрутизации пациентов в клиники федерального округа, так как существует возможность оперативно оценить качество профильной медицинской помощи по имеющимся критериям.

Выводы. Данная автоматизированная система позволяет выявлять «сильные» и «слабые» стороны работы профильной службы в субъектах Российской Федерации, а также оценивать динамику проведения рекомендованных корректирующих мероприятий в «якорных» медицинских организациях.

Инструмент электронной системы оценки качества профильной службы позволяет оценить качество профильной медицинской помощи не только на уровне определенного региона или федерального округа, но и на федеральном уровне в целом.

Несмотря на автоматизированную систему, существуют проблемы в ее реализации, связанные в первую очередь с получением достоверной информации от субъектов Российской Федерации. Разные параметры и показатели характеризуются различной доступностью первичных данных и сложностью их сбора, что необходимо учитывать при разработке информационных систем.

Эволюция органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы у детей. Российский опыт

Т.Л. Ушакова^{1,2}, В.Г. Поляков^{1,2,5}, О.В. Горовцова¹, Ю.А. Серов¹, О.В. Югай¹, Ю.А. Кюн¹, А.А. Яровой³, С.В. Саакян⁴, И.А. Петягин¹, Н.В. Матинян^{1,5}, И.А. Трофимов¹, И.В. Погребняков¹, О.А. Иванова⁴, В.А. Яровая³, Э.Р. Виршке¹, Б.И. Долгушин¹, С.Р. Варфоломеева^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

³Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» Национального медицинского исследовательского центра им. акад. С.Н. Федорова, Москва

⁴Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца, Москва

⁵Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Цель. Внедрение технологии и преемственности лечения больных РБ в практику ведущих профильных федеральных учреждений с полным импортозамещением существующих в мире видов медицинской помощи.

Материалы и методы. Настоящая разработка основана на анализе данных детей с интраокулярной ретинобластомой (РБ), подвергшихся органосохраняющему лечению с использованием комплекса интервенционных методов воздействия на редкую злокачественную внутриглазную опухоль: селективная интраартериальная и интравитреальная химиотерапия (СИАХТ, ИВХТ), транспупиллярная термотерапия, брахитерапия и криодеструкция (ЛокТ) как в сочетании с системной химиотерапией (СХТ), так и в монорежиме с адекватным анестезиологическим обеспечением.

Результаты. Отказ от агрессивных и калечащих методов лечения – дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) и энуклеации глаза. Введение в комплекс лечебных мероприятий ЛокТ при недостаточной эффективности химиотерапии.

Обсуждение. Систематизированный подход к лечению детей с интраокулярной РБ позволил сократить применение ДЛТ с 30% до 3,9%, а число энуклеаций с 40% до 15%, при этом общая 5-летняя выживаемость увеличилась с 92% до 98%, по сравнению с результатами лечения до 2011 года. Технология внедрена в практику трёх федеральных учреждений онкологического и офтальмологического профиля, что обусловлено высокой технологичностью лечения, орфанностью заболевания, не более 150 новых случаев в год.

Выводы. Экономический и/или социальный эффект: сокращение сроков госпитализации с 35 до 2 койко-дней, уменьшение риска возникновения вторых злокачественных опухолей в зоне облучения, нарушения роста костей, образующих орбиту, и развития постлучевой катаракты при отказе от ДЛТ; снижение вероятности утраты органа зрения; сокращение числа госпитализаций для трансфузии препаратов крови и массивной антибактериальной терапии; уменьшение психологической травмы с более широким выбором профессиональной ориентации.

Применение посттрансплантационного циклофосфамида при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток после тотального облучения тела у детей с острым лимфобластным лейкозом. Опыт одного Центра

Ю.Г. Федюкова, И.С. Зюзгин, С.А. Волченков, С.Н. Новик

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Актуальность. Тотальное облучение тела (ТОТ) – один из важнейших компонентов программы кондиционирования перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у детей с острым лимфобластным лейкозом группы высокого риска и при рецидиве. Опыт применения посттрансплантационного циклофосфана в контексте аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с проведением ТОТ в детской популяции ограничен.

Цель. Охарактеризовать особенности раннего посттрансплантационного периода с применением тотального облучения тела и посттрансплантационного циклофосфана у детей с острым лимфобластным лейкозом.

Материалы и методы. В анализ включено 10 детей в возрасте от 8 до 16 лет (медиана возраста – 11 лет) с ОЛЛ, получивших аллогенную (неродственную совместимую ($n = 2$, 20%), родственную совместимую ($n = 1$, 10%), родственную частично совместимую ($n = 7$, 70%) ТГСК в период с декабря 2022 по январь 2023 г. Максимальный период наблюдения – 1 год 3 мес. На момент проведения ТГСК пациенты находились в 1-ой клинико-гематологической ремиссии ($n = 2$; 20%), 2-й и более клинико-гематологической ремиссии ($n = 7$; 70%), были с резистентным течением болезни ($n = 1$, 10%). Режим кондиционирования состоял из комформной дистан-

ционной лучевой терапии на аппарате TruBeam на все тело СОД 12 Гр в сочетании с флударабином и тиотепой. Профилактика РТПХ проводилась циклофосфаном Д+3 и Д+4 (100 мг/кг), такролимусом, микофенолат мофетиллом. 4 (40%) пациентов дополнительно получили абатацепт. Источником трансплантата были неманипулированные стволовые клетки периферической крови (СКПК). Медиана CD34⁺ составила $6,13 \times 10^6$ /кг (2,1–10,0).

Результаты и обсуждение. В исследуемой группе больных приживление трансплантата зафиксировано у всех пациентов. Медиана восстановления гранулоцитов ($> 0,5 \times 10^9$ /л) составила Д+18 (Д+14–Д+21). К Д+30 у всех пациентов определялся полный донорский химеризм. РТПХ > II стадии (интестинальная IV, печеночная III) диагностирована у 2 из 10 пациентов (20%). Геморрагический цистит I стадии развился у 6 пациентов, орофарингеальный мукозит II стадии – у всех 10 пациентов, тромботическая микроангиопатия – у 1 пациента, синдром синусоидальной обструкции – у 1 пациента. Трансплантационная летальность составила 10%.

Выводы. Применение высоких доз посттрансплантационного циклофосфана после ТОТ позволяет выполнять аллогенные ТГСК без проведения Т-деплеции, является доступным методом профилактики реакции «трансплантат против хозяина» и нуждается в дальнейшем изучении.

Посттромботический синдром у детей: частота встречаемости и клинические особенности

Т.Ю. Яфощкина, Д.В. Федорова, Д.Б. Флоринский, А.Е. Руднева, П.А. Жарков

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

Актуальность. Одним из осложнений тромбоза глубоких вен (ТГВ) является посттромботический синдром (ПТС). С учетом того, что в случае развития ПТС после ТГВ дети будут страдать от различных физических и социальных последствий в течение многих десятилетий, проблемы своевременного выявления и профилактики ПТС являются очень важной задачей

Цель. Оценить тяжесть и клинические особенности течения посттромботического синдрома у детей.

Материалы и методы. В рамках данной работы была проанализирована база данных НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2017 по 2021 г. Были отобраны пациенты с объективно подтвержденным ТГВ в возрасте от рождения до 18 лет. Далее был проведен анализ наличия и выраженности ПТС с использованием стандартизованных шкал (русифицированные варианты опросников Manco–Jonson instrument (MJI), Modified Villalta scale (MVS), the Clinical Assessment of Post-Thrombotic Syndrome (CAPTsure). Оценка выраженности ПТС проводилась не менее чем через 6 месяцев от момента тромбоза. Для оценки статистической значимости различий между группами был использован критерий Хи-квадрат.

Результаты. Общее число пациентов с ТГВ, для которых была выполнена оценка тяжести посттром-

ботического синдрома, составило 55 человек. Из них у 42 (76%) пациентов диагностирован ПТС. 24 пациента (43%) были с ПТС легкой степени, 13 пациентов со среднетяжелым, и 1 пациент с тяжелым ПТС. Для оценки особенностей течения ПТС пациентов разделили на 2 группы: пациенты с ЦВК-ассоциированным (24 человека (45%) – группа 1) и с не ЦВК-ассоциированным тромбозом – (30 человек (55%) – группа 2). Пациенты в группе 1 были старше (медиана возраста 15 лет (разброс 3–17) против 4 лет (разброс 0–17) в группе 2. По частоте встречаемости ПТС в 2 группах не было статистически значимых различий ($p > 0,05$), однако в группе 2 достоверно чаще встречался среднетяжелый ПТС ($p < 0,05$).

Выводы. В нашем исследовании частота встречаемости ПТС составила 76%. Исследование демонстрирует различия в особенностях развития ПТС: степень тяжести ПТС достоверно выше у пациентов не катетер-ассоциированным тромбозом. Дальнейшие исследования, направленные на оценку факторов риска и особенностей течения посттромботического синдрома, позволят структурировать подход к детям после перенесенного ТГВ, а также выделить группу риска по развитию данного осложнения.

Опыт применения новых пероральных антикоагулянтов в клинической практике

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

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

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

Цель. Оценить безопасность и эффективность применения НОАК у детей.

Материалы и методы. Исследование носило ретроспективный моноцентровой характер. В базе данных НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева были отобраны пациенты в возрасте от 0 до 17 лет, получавшие терапию апиксабаном, ривароксабаном или дабигатраном. Критериями исключения были: артериальный тромбоз, терапия ПОАК менее 14 дней, комбинированная антикоагулянтная терапия и невозможность последующего наблюдения. Была проведена оценка частота рецидивов тромбозов и кровотечений.

Результаты. В исследовании приняли участие 67 человек. Пациенты были разделены на 2 группы –

получавшие первичную профилактическую антикоагулянтную терапию (группа 1: 6 пациентов) и те, кто получал НОАК в качестве вторичной антитромботической профилактики после перенесенного тромбоза глубоких вен (ТГВ) (группа 2: 61 пациент). Медиана времени наблюдения составила 46 дней (25–365 дней) в группе 1 и 4 месяца (2 недели – 36 месяцев) в группе 2. В первой группе не было ни одного эпизода венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и 1 (16,7%) незначительное кровотечение, во второй группе – 1 крупное (2%), 4 незначительных кровотечения (6%). У 4 пациентов (6%) в группе 2 были рецидивы ВТЭ во время терапии ривароксабаном.

Выводы. В ходе исследования была обнаружена умеренно повышенная частота рецидивов ВТЭ и сопоставимая частота кровотечений у пациентов, получавших ривароксабан, по сравнению с данными ранее проведенных исследований. В дальнейшем особо интересными, на наш взгляд, являются проспективные исследования НОАК в качестве первичной антитромботической профилактики, а также вторичной профилактики в группах наиболее высокого риска и результаты анализа их применения в реальной клинической практике.

Раздел 3. Тезисы научных работ участников Конгресса

Концепция персонализации реабилитационных мероприятий на втором этапе на основании изучения поздних осложнений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и оценки физического статуса: опыт одного центра

А.Б. Абросимов, Е.В. Румянцева, Е.В. Жуковская, А.Ф. Карелин

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

Актуальность. Рост числа детей, перенесших ТГСК, делает актуальным вопрос персонализации их реабилитации с учетом их физического статуса (ФС), особенностей предшествующего лечения, имеющихся и потенциальных поздних осложнений.

Цель. Оценить частоту развития, характеристики, возникающих поздних эффектов, физическое развитие (ФР), толерантность к физической нагрузке (ТФН), силовую выносливость (СВ), качество жизни (КЖ) у детей-реципиентов ГСК.

Материалы и методы. Группа реципиентов ГСК в 167 человек, из них было 113 мальчиков и 54 девочки, проходивших реабилитацию в ЛРНЦ «Русское поле» в 2017–2019 гг. Медиана срока после ТГСК была 150 дней, медиана возраста – 11 лет. ТГСК была проведена по поводу различных нозологий. Пациентам до реабилитации выполнены: катamnестическое обследование, оценка ФС: ФР, ТФН, СВ. По результатам проведена персонализация реабилитации. Медиана длительности реабилитации была 28 дней. По завершению пациенты прошли оценку ФС, было оценено КЖ (опросник PedsQL 4.0). Проведено сравнение полученных результатов ФС с результатами практически здоровых детей с оценкой достоверности различий по t-критерию (Стьюдента), КЖ в сравнении с практически здоровыми детьми. Отличия между группами

были признаны статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Наиболее часто выявленными поздними эффектами у реципиентов ГСК были: полинейропатии/миопатии ($n = 88$), психологические/нейрокогнитивные нарушения ($n = 92$), нутритивный дефицит ($n = 62$), функциональные и иные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта ($n = 50$), эндокринопатии ($n = 43$). По своему ФР пациенты не отставали от сверстников. По результатам ТФН отставание от практически здоровых детей не наблюдалось. По СВ – достоверные различия отмечены в младших возрастных группах. Медиана по суммарной шкале КЖ составила 71,91 балла по пациентской форме, 62,46 балла по родительской форме. Между нозологическими группами различий не было. Низкий показатель «жизнь в школе» коррелирует с нейрокогнитивными проблемами.

Выводы. Выявлены наиболее часто встречающиеся поздние эффекты. По сравнению с популяцией практически здоровых детей отставания в ФР, ТФН, снижения СВ не обнаружено. Современные методики и подходы к лечению и ТГСК являются щадящими и позволяют сохранить высокое КЖ у реципиентов ГСК. Персонализация реабилитационного плана в зависимости от имеющихся у пациентов поздних эффектов и их ФС является залогом повышения КЖ.

Персистенция донорских клеток после иммунотерапии гаплоидентичными естественными киллерными клетками при острых лейкозах

Е.И. Горбач, Е.А. Ласюков, М.Г. Наумович, А.С. Пунько, Е.П. Вашкевич, А.А. Мигас, Т.В. Шман

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Терапия естественными киллерными (ЕК)-клетками является перспективным направлением терапии острых лейкозов. Отмечено, что клинический эффект зависит от экспансии донорских ЕК-клеток и длительности их персистенции *in vivo*.

Цель. Проанализировать эффективность экспансии и длительность персистенции донорских клеток после проведенной аллогенной ЕК-клеточной иммунотерапии.

Материалы и методы. В исследование включили 24 пациента в возрасте от 1 года до 20 лет с диагнозом острый лейкоз, с проведенной инфузией гаплоидентичных ЕК-клеток (NCT04327037, NCT05334693 и NCT05272293). ЕК-клетки получали путем *ex vivo* экспансии мононуклеарных клеток донора в присутствии генно-инженерной клеточной линии, экспрессирующей 4-1BBL и ИЛ-21 (PMID 36527513). Определение количества донорских ЕК-клеток в периферической крови пациентов проводили на +2, +4, +6, +10, +14 и +21 сутки с использованием метода АСО-ПЦР в реальном времени с праймерами и зондами к полиморфизмам InDel, а также методом проточной цитометрии с использованием антител к HLA антигенам I класса.

Результаты. Методом АСО-ПЦР среди 24 обследованных пациентов для 22 (91,7 %) были найдены информативные системы для анализа персистенции

донорских клеток. В среднем содержание донорских ЕК-клеток в периферической крови реципиентов на +2 сутки составило 2,9 (0,034-11,7) %, на +4 – 10,8 (0,005-37,5) %, на +6 сутки – 13,2 (0,008-97) %, на +10 – 6,4 (0,007-75) %, на +14 – 0,56 (0,006-5) %, на +21 сутки – 0,16 (0 – 1,6) %. Для 10 пациентов также провели отслеживание экспансии и персистенции донорских ЕК-клеток с использованием метода проточной цитометрии. Среднее количество донорских клеток среди ЕК-клеток периферической крови пациента составило на +2 сутки 24,7 (5-65) %, на +4 – 44,1 (1-91) %, на +6 – 25,9 (0-96) %, на +10 – 0,8 (0,13-1,5) %, на +14 сутки – 0,05 (0-0,1) %. При пересчете на абсолютное количество на основании данных АСО-ПЦР среднее содержание донорских ЕК-клеток составило на +2 сутки – 3,2 кл/мкл, на +4 – 40,5 кл/мкл, на +6 – 116 кл/мкл, на +10 – 61,3 кл/мкл, на +14 – 0,33 кл/мкл, на +21 – 0,4 кл/мкл.

Выводы. Наибольший уровень экспансии донорских ЕК-клеток наблюдали к +6 суткам после инфузии с последующим снижением, при этом длительность персистенции клеток ограничивается тремя неделями. Выявление оптимальных схем введения и используемых доз ЕК-клеток позволит повысить количество и продлить длительность персистенции донорских клеток и, таким образом, улучшить эффективность клеточной иммунотерапии.

Взаимосвязь полиморфизмов генов белков-переносчиков *SLC01B1* и *ABCB1* с токсическими эффектами высокодозного метотрексата при остром лимфобластном лейкозе у детей

О.Д. Гурьева¹, Т.Т. Валиев¹, М.И. Савельева²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль

Цель. Оценить связь фармакогенетических (ФГ) показателей с основными видами токсичности метотрексата (МТХ) и наступлением событий (прогрессия, рецидив, смерть) при лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей.

Материалы и методы. В исследование включено 103 пациента с диагнозом ОЛЛ, получавших терапию по протоколам немецкой группы BFM (2002/2009), с использованием высокодозного (2000 и 5000 мг/м²) метотрексата. Для оценки нежелательных реакций (НР) применялась шкала токсичности NCI (CTCAE v5.0 2018 года). Для исследования полиморфизмов генов *ABCB1* и *SLC01B1* использован метод ПЦР в режиме реального времени. Материал исследования – периферическая кровь. Для статистической обработки результатов применялась программа SPSS Statistics 21.0. Анализ ассоциаций выполнен с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера.

Результаты и обсуждение. Были исследованы образцы периферической крови (ПК) 103 пациентов, муж ($n = 57$) и жен ($n = 46$) в соотношении мужчин и женщин 1,2:1. Возрастные группы больных: < 1 года – 2 (1,9%), 1-3 г. – 12 (11,7%), 4-5 лет – 31 (30,1%), 6-12 лет – 33 (32%), 13-18 лет – 25 (24,3%). Преобладал В-линейный иммуноподвариант ОЛЛ – 68 (66%), Т-линейный – 35 (34%). Среди них 51 (49,5%) пациент получил терапию согласно группе среднего риска, 43 (41,7%) – группе высокого риска, 9 (8,7%) – стандартного риска по протоколу ALL IC-BFM 2002/2009. Распределение частот степеней тяжести орофарингеального мукозита (ОМ) 0-2 ст. встречался у 47 (45,6%), 3-4 ст. – у 56 (54,4%) больных. Инфекционные

осложнения (ИО) 0-2 ст. регистрировались у 70 (68%), 3-5 ст. – 33 (32%) больных. Наступление события: смерть – 4 (3,9%), рецидив – 20 (19,4%), прогрессия – 9 (8,7%), не наступили – у 70 (68%) пациентов. Нетоксичный уровень выведения МТХ на 42-54 часа отмечен у 56 (54,4%), задержка выведения (> 54 часа) – у 47 (45,6%) пациентов. По результатам исследования обнаружено, что полиморфизмы гена-кандидата *ABCB1* rs1128503 относительно сильно связаны с наступлением события, точный критерий Фишера 18,188 ($p = 0,025$), где Фи = 0,445, V Крамера = 0,257 ($p = 0,016$). Для *SLC01B1* T521C rs4149056 и ОМ критерий Фишера = 5,858 ($p = 0,039$), где Фи и V Крамера = 0,247 ($p = 0,034$), что демонстрирует взаимосвязь средней силы, также как и с ИО показана взаимосвязь средней силы, т. к. критерий Фишера = 7,552 ($p = 0,023$), Фи и V Крамера = 0,27 ($p = 0,021$). При анализе в подгруппах генов-кандидатов выявлено, что мутантные полиморфизмы гена *ABCB1* rs4148738 (CC-дикий) значимо ассоциированы с задержкой выведения МТХ (≥ 54 ч), $\chi^2 = 11$ ($p = 0,012$). Мутантные полиморфизмы гена *ABCB1* rs2032582 (GG-дикий) значимо ассоциированы с гепатотоксичностью, $\chi^2 = 4,314$ ($p = 0,038$).

Выводы. Развитие ИО, ОМ, задержки элиминации МТХ, наступления события значимо ассоциировано с полиморфизмами исследуемых генов: *SLC01B1* T521C rs4149056, *ABCB1* rs4148738, *ABCB1* rs1128503 соответственно. Настоящее исследование подтверждает влияние ФГ параметров на обнаруживаемую токсичность метотрексата, что в дальнейшем позволит своевременно профилактировать развитие НР и оптимизировать сопроводительную терапию МТХ.

Клинический случай успешного лечения инфекционных осложнений трансфузиями гранулоцитов у пациента с X-сцепленным тяжелым комбинированным иммунодефицитом

Л.М. Гущина¹, М.Г. Наумович², Н.П. Кирсанова², Ю.Е. Марейко², Н.В. Минаковская², Н.А. Мательский², О.А. Мишкова², И.В. Пролесковская²

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», Минск, Республика Беларусь

²ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Единственным методом излечения пациентов с X-сцепленным тяжёлым комбинированным иммунодефицитом (ТКИН) является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Однако в ряде случаев такие пациенты имеют жизнеугрожающие инфекционные осложнения, которые затрудняют проведение ТГСК.

Цель. Описать клинический случай эффективного использования трансфузий донорских гранулоцитов (ТДГ) в лечении бактериальных осложнений.

Материалы и методы. Пациент, 2 года, диагноз: X-сцепленный ТКИН (гомозиготная мутация в гене *IL2RG*), вторичная апластическая анемия, трехростковая, сверхтяжелая на фоне длительного персистирования COVID-19 инфекции, диссеминированная БЦЖ-инфекция, состояние после терапии естественными киллерными клетками (4 введения, донор-мать).

Результаты. У пациента на фоне длительной (35 дней) цитопении IV степени при комбинированной антибактериальной (АБ) терапии развилась неконтролируемая инфекция кровотока, вызванная *Acinetibacter baumannii* (MultiDrugResistant). Учитывая характер основного заболевания, инфекционные осложнения, пациенту с 14.10.2022 по 03.01.2023 года выполнены 22 ТДГ O(I) Rh – отрицательных в объёме 470 мл, разделенные на 2 дозы. Гранулоциты получены автоматическим аферезом на сепараторе Spectra Optia (Terumo BCT Inc. США)

от стимулированных (G-КСФ подкожно, дексаметазон перорально) неродственных доноров. Доза перелитых гранулоцитов: 5,6–29,6x10⁸/кг массы тела пациента. Осложнений на введение не было. На фоне ТДГ 2–3 раза в неделю отмечалась стабилизация состояния. Восстановление уровня лейкоцитов более 1,0 × 10⁹/л отмечалось на следующий день после трансфузии с дальнейшим их снижением. С целью единственно возможной терапии спасения 06.01.2023 пациенту успешно выполнена аллогенная родственная HLA-частично совместимая ТГСК костного мозга (донор–мать). В раннем посттрансплантационном периоде у пациента сохранялся высокий риск развития сепсиса с летальным исходом. Так, учитывая цитопению IV степени, невозможность дальнейшей эскалации АБ-терапии, на +7 сутки после ТГСК пациенту выполнена ТДГ, без осложнений. После трансфузии отмечалось уменьшение кратности и интенсивности подъемов температуры, купирование гипердинамии. Выход из нейтропении зафиксирован на день+14 после ТГСК (100% донорский химеризм).

Выводы. У пациента с ТКИН и вторичной апластической анемией, осложненной инфекцией кровотока на фоне АБ-терапии, трансфузии донорских гранулоцитов позволили контролировать инфекционный процесс и выполнить аллогенную ТГСК.

Синдром растущей тератомы у пациента со смешанной герминативно-клеточной опухолью яичка

Б.А. Калимуллин, И.В. Осипова, В.Ю. Шапиро

ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань

Актуальность. Синдром растущей тератомы – редкое состояние, характеризующееся парадоксальным увеличением размеров опухоли на фоне или после химиотерапевтического и/или хирургического лечения по поводу герминогенно-клеточных опухолей (ГКО), что может ошибочно интерпретироваться как прогрессирование заболевания.

Клинический случай. У мальчика 17 лет первые признаки заболевания в виде болей в спине с сентября 2021 года, в январе 2022 г. появилось образование в левой надключичной области. Ребенок направлен в ДРКБ (январь 2022 г). При поступлении в статусе умеренно выраженная интоксикация, пальпируемое образование над левой ключицей, левое яичко значительно увеличено в размере, безболезненное при пальпации; размер мошонки 16 × 12 см. В крови уровень α -ФП 3714,0 МЕ/мл, ХГЧ 9136,0 МЕд/мл. На компьютерных томограммах определяются конгломерат сливных забрюшинных л/у 151 × 81 × 140 мм (890 см³), опухолевидное образование в левом яичке, метастатические очаги в легких и мягких тканях левой околоключичной области. Выполнена левосторонняя орхэктомия. Гистологическое заключение: ГКО более одного гистологического типа: эмбриональная карцинома в зрелой тератоме, pT2bN1M1, IIIB стадия по классификации LUGANO. Согласно федеральным клиническим реко-

мендациям, пациент получил 4 курса полихимиотерапии по схеме PEI (этопозид 100 мг/м² 1-3 сутки, цисплатин 20 мг/м² 1-5 сутки, ифосфамид 1500 мг/м² 1-5 сутки). К концу первого курса регрессировал надключичный узел; снизились уровни α -ФП и ХГЧ. К окончанию терапии (апрель 2022 г.) показатели нормализовались; по РКТ – отсутствие ранее определявшихся очагов в легких; сокращение размеров патологической ткани забрюшинного пространства (до 561 см³). В сентябре 2022 года (через 5 мес после окончания терапии) отмечается отрицательная динамика в виде увеличения забрюшинных узлов. При этом уровень онкомаркеров был в норме. На ПЭТ-КТ подтверждено увеличение паравертебральных лимфатических узлов выше и ниже диафрагмы. В декабре 2022 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева выполнена биопсия образования заднего средостения. Гистологически подтверждена зрелая тератома. В феврале 2023 года пациенту с циторедуктивной целью проведена резекция внутрибрюшных опухолевых узлов.

Выводы. Таким образом, в представленном клиническом случае синдром растущей тератомы подтверждают парадоксальное увеличение размеров опухоли после завершения ПХТ при нормальных уровнях АФП, ХГЧ и гистологическое исследование рецидивной опухоли.

Пути оптимизации питания в детской онкохирургии в концепции Fast-track

И.В. Коровина

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

Цель. Поиск эффективных методов лечения, в том числе нутритивного сопровождения, пациентов в детской онкохирургии, с целью снижения послеоперационных осложнений, сроков госпитализации, ранней реабилитации после плановых хирургических вмешательств.

Материалы и методы. Были проанализированы данные литературы в базе PubMed, а также клинические рекомендации ESPEN (Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма), ESPGHAN (Европейское общество педиатров, гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов), ESMO (Европейское общество медицинских онкологов) за последние 10 лет. Поиск осуществлялся по ключевым словам: “ERAS”, “Fast-track”, “nutrition”, “surgery”

Результаты и обсуждение. Авторами нутритивная терапия рассматривается как неотъемлемый компонент программы ускоренного восстановления пациентов в пред- и послеоперационном периодах хирургического лечения. Исследование комплексного многодисциплинарного ERAS протокола у пациентов педиатрического профиля отсутствует. Его необходимо разрабатывать и внедрять. В практике у детей с успехом применяются взрослые протоколы ERAS,

которые должны быть адаптированы и применены для всех пациентов, без исключения, в том числе, у пациентов, перенесших реконструктивные операции, включающие анастомоз кишечника. Нутритивная недостаточность затрудняет реализацию протоколов ускоренной реабилитации. Голодание накануне операции негативно сказывается на эмоциональном фоне ребенка, способствует развитию операционного стресса. Раннее пероральное питание - в первые сутки после операции - позволяет быстро восстановить функцию кишечника, перейти к естественному кормлению пациента, отказаться от инфузионной терапии. К сожалению, несмотря на достаточно весомый объем опубликованных исследований, с высоким уровнем достоверности, большинство хирургов в России придерживаются консервативных взглядов в плане нутритивной терапии хирургических пациентов.

Выводы. Оптимизация питания пациентов на всех этапах хирургического лечения в рамках концепции Fast-track несомненно приводит к снижению послеоперационных осложнений, увеличивает эффективность сопроводительной противоопухолевой терапии, ускоряет сроки выздоровления и улучшает качество жизни.

Результаты лечения острых рецидивирующих/рефрактерных лейкозов с применением ТГСК (опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина)

И.О. Костарева, К.И. Киргизов, Т.Т. Валиев, Н.А. Батманова

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

Актуальность. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается эффективным методом лечения, рецидивирующего/рефрактерного (Р/Р) острого лейкоза.

Материалы и методы. В исследование были включены 51 пациент, которым была проведена алло-ТГСК в период с января 2021 г. по октябрь 2022 г. Медиана возраста составила – 8,7 года. (5 месяцев – 17 лет): с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) – 32 пациента, с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) – 17 пациентов и с бифенотипическим лейкозом – 2 пациента. 26 пациентов находились во второй ремиссии, остальные больные – в первой клинико-гематологической ремиссии. Доноры: гаплоидентичные – 22 (43,1%), совместимые родственные доноры (MRD) – 19 (37,2%), совместимые неродственные доноры (MUD) – 10 (19,6%). Манипуляции с трансплантатом при гапло-ТГСК проводились для всех пациентов, 16 из них с применением TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции и 6 пациентам проводился посттрансплантационный циклофосфамид (ПТ-ЦФ). Схемы кондиционирования: для ОЛЛ – на основе TOT (12 Гр) у 26 пациентов, а на основе бусульфана у 6 пациентов; для пациентов с ОМЛ и бифенотипическим лейкозом – на основе треоосульфана/тиотепы

($n = 10$) или треоосульфана/мелфалана ($n = 9$). Пациенты с MUD/MRD получали комбинированную ИСТ с абатацептом и блокаторами кальциневрина, а пациенты с ПТ-ЦФ дополнительно получали руксолитиниб.

Результаты. У всех пациентов было зафиксировано приживление трансплантата, в среднем на 13 (9 – 80) сутки после алло-ТГСК. Девять пациентов развило рецидив (сейчас в живых 5). При медиане периода наблюдения 25 мес (11 – 60 мес) получены следующие показатели выживаемости: у пациентов с ОЛЛ общая выживаемость (ОВ) – 84,4%, бессобытийная выживаемость (БСВ) – 75%; при ОМЛ ОВ – 76,4%, БСВ – 70,5%. РТПХ 1-4 ст. развилась у 72,5%, РТПХ 3-4 ст. у 5,3% пациентов. Хроническая РТПХ развилась у 7 детей, в настоящее время получают лечение 5 больных. Инфекционные осложнения: фебрильная нейтропения – 96%, реактивация вирусов – 47,3%, мукозит – 78,4%, цистит – 12,3%. Смертность составила 17,6 % (инфекция, токсичность). Поздняя смертность за счет рецидива лейкоза. Не было обнаружено существенной разницы в токсичности и частоте РТПХ между гаплоидентичной и MUD алло-ТГСК.

Заключение. Наше исследование показало эффективность алло-ТГСК для лечения Р/Р острых лейкозов.

Актуальность применения телемедицинских технологий по профилю «детская онкология и гематология»

Ф.Н. Костин, Е.В. Дерипапа, А.С. Слинин

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

Актуальность. В последние годы в мировой системе здравоохранения значительно выросло использование телемедицинских технологий – предоставление медицинских услуг с использованием двусторонней электронной аудиовизуальной технологии. Применение телемедицинских технологий в службе «детская онкология и гематология» сегодня является одним из важнейших инструментов для повышения качества оказания медицинской помощи.

Цель. Изучить эффективность использования телемедицинских технологий при оказании профильной медицинской помощи детям с онкологическими и гематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. Проведен анализ деятельности отдела телемедицинских технологий Управления по научно-аналитической работе с регионами ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России за 2021–2022 гг.

Результаты. Использование телемедицинских технологий для оказания профильной медицинской

помощи демонстрирует преимущества телемедицинских технологий перед очными посещениями врача в субъектах Российской Федерации. За 2022 г. ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России было проведено более 13 тысяч телемедицинских консультаций, и ежегодный рост проведенных консультаций подтверждает их актуальность (в сравнении с 2021 г.: число проведенных консультаций увеличилось на 30% с одновременным увеличением числа запросов с рекомендациями на госпитализацию на 2% и долей госпитализированных пациентов на 1,5%).

Выводы. По мере совершенствования технологий и снижения стоимости телемедицина улучшит доступ к квалифицированной медицинской помощи, экстренное реагирование и предоставление общей и специализированной помощи в различных условиях. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить наилучшие способы использования телемедицины, последствия для повышения качества и безопасности пациентов.

Опыт применения электронной системы оценки качества оказания медицинской помощи в службе детской онкологии и гематологии

Ф.Н. Костин, А.С. Слинин

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

Актуальность. Внедрение цифровых технологий, в частности электронной системы оценки качества оказания медицинской помощи, в систему здравоохранения – управленческий подход для внедрения лучших практик по лучшим затратам, является недавней концепцией в системе здравоохранения. Инструментом, позволяющим реализовать повышение эффективности управления качеством оказания медицинской помощи в медицинских организациях, может стать система электронной оценки качества оказания медицинской помощи (электронный бенчмаркинг). Данный подход позволяет оценивать работу медицинских организаций, например, сопоставляя деятельность анализируемой организации с деятельностью эталонной или динамику изменений собственного медицинского учреждения, способствует выявлению и внедрению наиболее эффективных методов организации работы и повышению качества медицинской помощи, оказываемой пациентам.

Цель. Улучшение качества мониторинга службы по профилю «детская онкология и гематология» путем внедрения электронной системы оценки качества оказания профильной медицинской помощи в медицинских организациях 3-го уровня.

Материалы и методы. В 2019 г. специалистами ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России была разработана и в 2020 г. внедрена электронная система оценки качества оказания медицинской помощи (электронный бенчмаркинг) по профилю «детская онкология и гематология» в субъектах Российской Федерации (свидетельство о государственной регистрации программы для электронно-вычислительных машин «Информационная система оценки качества организации медицинской помощи по профилю «детская гематология и онкология» №2020614462 от 09.04.2020). Система позво-

ляет оперативно выявлять «сильные» и «слабые» стороны в работе профильной медицинской службы в субъектах Российской Федерации, а также оценивать динамику проведения рекомендованных корректирующих мероприятий в «якорных» медицинских организациях.

Результаты. После проведенного анализа можно выделить первичные проблемы для осуществления корректирующих мероприятий руководством медицинских организаций, а динамическая оценка позволяет оценить эффективность проделанных изменений в работе службы. Несмотря на автоматизированную систему, существуют проблемы в ее реализации, связанные в первую очередь с получением достоверной информации от субъектов Российской Федерации. Разные параметры и показатели характеризуются различной доступностью первичных данных и сложностью их сбора, что необходимо учитывать при разработке информационных систем. Данная система должна постоянно обновляться и развиваться в ногу с эволюцией мировых электронных технологий, так как инструмент электронной системы оценки качества профильной службы (электронный бенчмаркинг) позволяет оценить качество профильной медицинской помощи не только на уровне определенного региона или федерального округа, но и на федеральном уровне в целом.

Выводы. При должной информационной работе в системе здравоохранения электронная система оценки качества оказания медицинской помощи (электронный бенчмаркинг) станет удобным инструментом как для руководителей медицинских организаций, так и для сотрудников министерства здравоохранения, в принятии административных решений и для оценки качества медицинской помощи как в стране, так и во всем мире.

Повозрастная заболеваемость злокачественными новообразованиями у детей Курской области

Г.В. Куденцова¹, Н.В. Чаплыгина², У.С. Станоевич¹, И.В. Зоря²

¹Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова, Курск

²Областная детская клиническая больница, Курск

В мире ежегодно регистрируется более 250000 детей, заболевших злокачественными новообразованиями (ЗН). Ежегодно в Курской области впервые заболевших ЗН регистрируется от 30 до 35 детей. В Курской области за период с 2018 по 2022 г. заболеваемость ЗН у детей в среднем составляла 18,50 на 100 тыс. детей и явно превышала аналогичные показатели РФ и ЦФО, занимая в 2021 году первое место среди регионов ЦФО за счет роста заболеваемости солидными опухолями (средние значения за 5 лет – 10,27 на 100 тыс. детей). Структура новообразований традиционна: 1-е место занимали ЗН кроветворной и лимфатической ткани (38%), 2-е место – ЗН ЦНС (24,0%), 3-е место – ЗН симпатической нервной системы (9,3%), 4-е место – рак щитовидной железы (7,0%), 5-е место – костные саркомы (5,4%), 6-е место разделили ЗН почки и мягкотканые саркомы (по 3,9%), 7 место – ЗН ЖКТ (3,1%), 8 место – ЗН глаз (2,3%), 9-е место ГКО и рак полости рта (по 1,6%). Наибольшая доля детей, заболевших ЗН кроветворной и лимфатической ткани регистрировалась в раннем детском возрасте (до 31,0%), наименьшая – в 12 – 17 лет (0,8%). Пики заболеваний ЗН ЦНС приходились на возраст 0-5 лет (10,9%) и 12 – 17 лет (7,0%), и одинаково

часто (по 3,1%), встречались в других возрастных группах. Частота встречаемости опухолей симпатической нервной системы (9,3%) была наиболее выражена у детей первых 5 лет жизни. Доля заболевших раком щитовидной железы являлась наивысшей у подростков (5,4% в 12-17 лет и 1,6% – в 9-10 лет). Костные саркомы одинаково часто были во всех возрастных группах. Наиболее часто заболевшие нефробластомами и ретинобластомами (по 3,1%) определялись в раннем детском возрасте. Герминогенно-клеточные опухоли одинаково часто присутствовали у детей раннего возраста и подростков (по 0,8%). Опухоли ЖКТ доминировали у детей 12-17 лет (2,3%), рак полости рта – в 9-10 лет (1,6%). Таким образом, в Курской области наиболее подверженным ЗН у детей является ранний детский возраст за счет новообразований кроветворной и лимфатической ткани, а также опухолей ЦНС, опухолей симпатической нервной системы, нефробластом и мягкотканых сарком, ретинобластом и костных сарком; а также подростковый возраст в отношении возникновения ЗН ЦНС и раков. Основное внимание уделяется диагностике и раннему выявлению детей с ЗН с учетом локализации опухолевого процесса в возрастных группах.

Сравнение стандартной и редуцированной дозы плериксафора для комбинированной мобилизации периферических гемопоэтических стволовых клеток у аллогенных доноров

Е.Е. Курникова, П.Е. Трахтман, И.Б. Кумукова, Ю.Н. Гарлоева, Р.Д. Хисматуллина, Д.Е. Першин

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

Цель. Доказать, что снижение дозы плериксафора на 50% у здоровых доноров, которым не удалось адекватно мобилизовать CD34⁺-клетки с помощью только гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, не приведет к значимому снижению выброса CD34⁺-клеток по сравнению с аналогичной группой доноров, получавших стандартную дозу плериксафора 0,24 мг/кг.

Материалы и методы. В исследование включено 211 доноров, медиана возраста 36 лет (18-55), женщины/мужчины = 153/58, медиана массы тела реципиентов 40,5 кг (6,3-128). Для мобилизации ГСК использовался Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг 5 дней. Показаниями к комбинированной стимуляции были: «плохая» мобилизация CD34⁺-клеток в периферическую кровь на 4 день стимуляции Г-КСФ (концентрация менее 20 кл/мкл); предикция сбора недостаточной дозы ГСК (< 8 × 10⁶/кг) для реципиентов с весом более 30 кг. Плериксафор вводился за 9-10 часов до афереза. В период с июля 2012 по март 2018 использовалась стандартная доза плериксафора 0,24 мг/кг, с марта 2018 по март 2021 – редуцированная на 50% доза 0,12 мкг/кг. Лейкаферезы выполнялись на 5 день стимуляции.

Результаты. Плериксафор в дозе 0,24 мг/кг введен 106 донорам, в дозе 0,12 мг/кг – 105 донорам. Во всех случаях после применения плериксафора

получено увеличение концентрации CD34⁺-клеток в ПК, что позволило выполнить успешный сбор ГСК. Результаты в двух группах доноров, получивших для комбинированной мобилизации плериксафор в дозе 0,12 мг/кг и 0,24 мг/кг, были сопоставимы: медианы числа CD34⁺-клеток в ПК на 4 день стимуляции – 14,6 кл/мкл (3-45) и 12,7 кл/мкл (2-44) соответственно, $p = 0,409$; медиана прироста числа CD34⁺-клеток от 4 дня мобилизации к 5-му дню составила 69 кл/мкл (28-240) против 77 кл/мкл (24-217), $p = 0,255$, что соответствовало кратности увеличения в 6,1 и 6,6 раз, $p = 0,149$. В день афереза медиана концентрации CD34⁺ клеток в ПК была 91 кл/мкл (29-227) и 86 кл/мкл (33-267), $p = 0,320$; в продуктах афереза содержалось CD34⁺ клеток 14,4 × 10⁶/кг (5,6-55) против 12,9 × 10⁶/кг (5-54,3), ($p = 0,118$). Полученные различия не были статистически достоверны, применение редуцированной в 2 раза дозы плериксафора не отразилось значимо на результатах мобилизации и сбора ГСК.

Выводы. Для комбинированного применения плериксафора в сочетании с Г-КСФ у здоровых доноров можно рекомендовать применение более низких доз препарата. Данные результаты получены в когорте молодых доноров, а влияние редуцированной дозы плериксафора на мобилизационную активность у доноров старшего возраста требует изучения.

Молекулярно-генетическая диагностика синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям у детей (2020–2025 гг.: промежуточные итоги работы)

М.А. Курникова, Ю.М. Мареева, А.С. Саломатина, Н.В. Клипинина, Р.Х. Абасов, Е.В. Райкина, А.Е. Друй, Г.А. Новичкова, Л.А. Ясько

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

Цель. Провести анализ клинических и молекулярно-генетических данных пациентов НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с синдромами предрасположенности к опухолевым заболеваниям (СПО), наблюдавшихся с 2020 года.

Материалы и методы. За период с февраля 2020 г. по май 2023 г. было обследовано более 500 онкологических пациентов с подозрением на СПО. Критериями, определяющими риск развития опухоли в рамках генетического синдрома, были: отягощенный семейный анамнез, билатеральные/мультифокальные опухоли, первично множественные опухоли, фенотипические особенности, специфичный для СПО вид опухоли, а также результаты соматического секвенирования, предполагающие наличие герминального варианта. Для молекулярно-генетической диагностики методом высокопроизводительного секвенирования с целью поиска герминальных мутаций использовалась кастомная таргетная панель, включающая 198 генов. Для выявления мозаичных форм заболевания была разработана кастомная таргетная панель «Соматический мозаицизм», состоящая из 44 генов. Для подтверждения наличия выявленных генетических вариантов у пробанда и анализа сегрегации в семье проводилось секвенирование по Сэнгеру. С целью

выявления протяженных делеций/инсерций/дупликаций применялся MLPA-анализ.

Результаты и обсуждение. С февраля 2020 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева при поддержке благотворительного фонда «Наука–детям» реализуется проект «Молекулярно-генетическая диагностика синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям у детей». За данный период проведено более 1500 различных молекулярно-генетических исследований. Примерно в одной трети обследованных семей был верифицирован диагноз одного из СПО. Самыми частыми причинами подозрения на СПО были отягощенный семейный анамнез, фенотипические особенности и вид опухоли, специфичный для СПО. В рамках проекта, помимо молекулярно-генетической диагностики, проводится консультация пациентов и их семей врачом генетиком, врачом детским онкологом и психологом.

Выводы. В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева реализуется первый в стране мультидисциплинарный подход к проблеме СПО среди пациентов детского возраста. Промежуточные результаты работы проекта свидетельствуют о его крайней актуальности. Для оптимизации проводимой работы планируется создание регистра пациентов с СПО.

Эндоскопические методы диагностики реакции «трансплантат против хозяина» кишечной формы у детей. Опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

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

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

Актуальность. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является эффективным методом терапии широкого ряда тяжелых заболеваний, который, несмотря на научные и практические достижения в данной области, сопряжен с высоким числом осложнений. Помимо токсических, инфекционных и ранних иммунных осложнений, рецидив основного заболевания и развитие хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) остаются основными препятствиями для улучшения результатов аллогенной ТГСК (алло-ТГСК). Частота РТПХ кишечной формы составляют около 60% от всех форм РТПХ.

Цель. Изучить диагностическую ценность щипцовой биопсии участков слизистой оболочки пищевода, желудка, 12-перстной кишки и различных анатомических участков толстой кишки при диагностике кишечной формы РТПХ и оценить корреляцию эндоскопических данных с гистопатологией.

Материалы и методы. За период с 2020 по 2022 г. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России были проанализированы данные эндоскопических и морфологических исследований 20 пациентов: М:Ж 8:12, медиана возраста 6,5 лет (2-11) предполагаемой кишечной формы РТПХ. Пациентам проведены эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и толстокишечная эндоскопия, сопровождающиеся обязательным взятием биопсийного материала из неизмененных участков слизистой оболочки пищевода, желудка, 12-перстной кишки и различных анатомических участков толстой кишки.

Результаты. По результатам комплексного эндоскопического исследования визуальные изменения слизистой оболочки 12-перстной кишки в виде гиперемии, пастозности, повышенной контактной кровоточивости были отмечены у 2 пациентов, у 3 пациентов изменения локализовались в правых отделах толстой кишки в виде гиперемии, точечных и плоских эрозированных участков, у 3 – в дистальных отделах сигмовидной кишки, у 4 пациентов – на уровне средней и нижеампулярного отделов прямой кишки, у 8 пациентов изменения слизистой оболочки верхних и нижних отделов ЖКТ отсутствовали. По результатам морфологического исследования у 15 пациентов (75%) подтверждена кишечная форма РТПХ, при этом гистопатологическим признаком являлся апоптоз эпителиальных клеток. Видимые изменения слизистой оболочки толстой кишки встречались в 66,7%, 12-перстной кишки 16,7%. Подтверждение кишечной формы РТПХ зафиксировано при выполнении биопсии из неизмененных участков слизистой оболочки прямой 25% и сигмовидной кишки 12,5%; при измененной слизистой оболочки – прямая – 100%, сигмовидная – 66,7% и 12-перстная кишка – 100%.

Выводы. Диагностической ценностью для подтверждения кишечной формы РТПХ обладают биоптаты, полученные как из измененной, так и визуально интактной слизистой оболочки 12-перстной кишки, дистальных отделов сигмовидной кишки и прямой кишки.

Фатальные синдромы предрасположенности к опухолям: наперегонки с судьбой

Ю.М. Мареева, М.А. Курникова, А.С. Саломатина, Л.А. Ясько

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

Цель. На примере случаев наблюдения пациентов с наиболее агрессивными синдромами предрасположенности к развитию опухолей (СПО), такими как синдром репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (CMMRD, Constitutional mismatch repair deficiency), синдром Ли-Фраумени или hTP53rc (наследственный синдром TP53-зависимых опухолей), семейный аденоматозный полипоз (ФАП), ознакомить коллег с проявлениями, критериями диагностики и особенностями лечения данных заболеваний.

Материалы и методы. Пациентам с подозрением на вышеуказанные синдромы с 2020 г. в рамках проекта «Молекулярно-генетическая диагностика синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям у детей» в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проводятся релевантные молекулярно-генетические исследования с целью верификации диагноза. Также осуществляется медико-генетическое консультирование и психологическое сопровождение пациентов и их семей. В зависимости от синдрома пациентам предлагается необходимый объем динамического обследования в соответствии с протоколами наблюдения. В ряде случаев использо-

вались превентивное хирургическое вмешательство или патогенетическая медикаментозная терапия.

Результаты и обсуждение. Агрессивные СПО характеризуются полной пенетрантностью и манифестацией в детском возрасте с появлением синхронных и метакронных мультиорганных злокачественных неоплазий, являющихся, как правило, фатальными для пациента. Согласно данным литературы, использование протоколов наблюдения для пациентов с CMMRD и синдромом Ли-Фраумени способствует улучшению ОВ до 88-90% в сравнении с ОВ 50-60% в группе пациентов без наблюдения. В случае ФАП проведение своевременной профилактической колэктомии/колпроктэктомии позволяет избавить пациента от риска возникновения рака толстого кишечника, являющегося основной причиной летальности при данном синдроме. Иммуноterapia при CMMRD является патогенетически оправданной.

Выводы. Своевременная диагностика высокопенетрантных СПО позволяет оптимизировать терапию, а наблюдение с целью раннего выявления опухоли ассоциируется с улучшением ОВ.

Острый лимфобластный лейкоз у гомозиготных близнецов. Клинический случай

И.В. Осипова¹, Р.З. Шаммасов¹, Е.И. Низамутдинова¹, И.Н. Черезова², И.Н. Нуритдинов²

¹ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань

²Казанский государственный медицинский университет, Казань

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – самое частое злокачественное заболевание у детей, возникающее в результате мутаций, хромосомных и молекулярно-генетических aberrаций в гемопоэтической клетке-предшественнице. Теория возникновения мутаций внутриутробно подтверждается при развитии ОЛЛ у близнецов. Представляем подобный клинический случай. Мальчик 4,5 лет, поступил в 1999 г. в отделение онкогематологии с жалобами на слабость, бледность кожи. Ребенок из однойяцевой двойни. Роды на сроке 36 недель путем кесарева сечения. Мать во время беременности работала на АЗС оператором. Инициально в крови тяжелая анемия, тромбоцитопения, бласты; в костном мозге бласты 98%, лимфобласты, L2. Иммунофенотип (ИФТ) соответствует common-варианту ОЛЛ. Поражения ЦНС не выявлено. Проведена терапия по протоколу ALL-BFM, SR, с Pred-good-respond и достижением ремиссии к окончанию индукции. Тайминг соблюдался. Тяжелой токсичности не было. Через 1,5 года после окончания поддерживающей терапии, в возрасте 8,5 лет у ребенка появились оссалгии, повышение температуры. В крови лейкопения, анемия, единичные бласты. В миелограмме – бласты 88%, лимфобласты; по ИФТ – common. Экстремедуллярные поражения исключены. Выставлен диагноз: ОЛЛ, common-вариант, поздний

костно-мозговой рецидив I. Проведена терапия по протоколу ALL-REZ BFM, S2. Ремиссия достигнута после 1 блока. Отмечались гематологическая токсичность до 2 степени, мукозит, гепатотоксичность до 3 степени, стероидный диабет. Поддерживающая терапия завершена в 11 лет 3 мес. Через год (декабрь 2006 г.), мальчик поступил с жалобами на увеличение и болезненность правого яичка. Проведенные обследования подтвердили тестикулярный рецидив. Выполнены удаление правого яичка, химиотерапия ALL-REZ BFM, S1 (II-IDA), локальная и краниальная лучевая терапия; поддерживающая терапия. В августе 2008 г. лечение завершилось. Второй близнец заболел ОЛЛ через 4 мес после постановки диагноза брату. В дебюте бледность кожных покровов, кожные геморрагии; панцитопения, лимфоцитоз; в костном мозге тотальный бластоз, лимфобласты, L2. Выставлен диагноз: ОЛЛ, common-вариант, ЦНС негатив. Ребенок получил лечение по протоколу ALL-BFM в полном объеме с соблюдением тайминга, без токсических и инфекционных осложнений. В динамике на 8-й день терапии бласты в крови отсутствуют; на 33-й день достигнута ремиссия. Сейчас братьям 28 лет; здоровы, женаты. Данный клинический случай демонстрирует развитие у однойяцевых близнецов одинакового варианта, но различающегося по течению ОЛЛ.

Опыт лечения лимфобластных лимфом из клеток-предшественниц у детей и подростков по протоколам ALL IC-BFM 2002/2009

Т.Ю. Павлова, Т.Т. Валиев

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

Актуальность. Программы лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) так же с успехом применяются в терапии лимфобластных лимфом из клеток-предшественниц (ЛБЛ). Протоколы терапии, разработанные группой BFM (Berlin-Frankfurt-Munster), остаются одними из наиболее эффективных в мире.

Цель и задачи. Представить многолетний отечественный опыт лечения ЛБЛ у детей по протоколам ALL-IC BFM 2002/2009.

Материалы и методы. С 2002 по 2022 г. в ретроспективно-проспективное исследование включено 70 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет с впервые установленным диагнозом ЛБЛ, медиана возраста - 9,4 года. У 61 пациента отмечена Т-ЛБЛ, у 9 пациентов - В-ЛБЛ. Показатели общей (ОВ), безрецидивной (БРВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) рассчитывались от момента начала терапии

до последнего момента контакта с пациентом или завершения исследования - 30.09.2022. Большинство больных $n = 59$ (84,3%) вошли в группу среднего риска, а 11 (15,7%) - в группу высокого риска. Критерии групп риска соответствовали протоколам ALL-IC BFM 2002/2009.

Результаты. 10-летняя ОВ для пациентов группы среднего риска составила $96,6 \pm 2,6\%$, а для пациентов группы высокого риска - $90,9 \pm 8,7\%$. 10-летняя ОВ для всех пациентов с ЛБЛ составила $95,4 \pm 2,6\%$; 10-летняя БРВ для всех пациентов с ЛБЛ - $91,9 \pm 4,9\%$; 10-летняя БСВ для всех пациентов с ЛБЛ - $86,7\% \pm 5,6\%$.

Выводы. Программы лечения ЛБЛ, разработанные группой BFM, оказались высокоэффективными в рамках отечественного моноцентрового исследования. 10-летняя ОВ больных составила $95,4 \pm 2,6\%$.

Случай дебюта первичного иммунодефицита под маской приобретенной апластической анемии у девочки 11 лет

М.Р. Погосян, О.С. Селезнева, Е.М. Головина, К.И. Кадырова, К.С. Асланян

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

Актуальность. Приобретенная апластическая анемия (ПАА) – заболевание системы крови, характеризующееся панцитопенией и резким снижением клеточности костного мозга с количественным дефицитом стволовых кроветворных клеток и комиттированных предшественников, обусловленными клеточными аутоиммунными механизмами. Классически АА сопровождается трехростковой цитопенией, тромбоцитопенией, отсутствием лейкоэмических клеток и клеток солидных опухолей и отсутствием мегакариоцитов по данным пунктата КМ, аплазия КМ в биоптате подвздошной кости. Стоит отметить, что некоторые варианты первичных иммунодефицитов (ПИДС) могут дебютировать с тяжелой аутоиммунной трехростковой цитопенией, что может быть схоже с ПАА.

Цели и задачи. Описание клинического случая дебюта первичного иммунодефицита у ребенка с приобретенной апластической анемией.

Материалы и методы. Пациентка С., 11 лет, заболела остро в декабре 2020 г., когда появились фебрилитет, кашель, слабость, при обследовании по месту жительства выявлена тяжелая 3х ростковая цитопения. Госпитализирована в отделение гематологии, в ОАК (лейкопения до 1,1 т/мкл, тромбоцитопения до 6 т/мкл, анемия со снижением Hb до 84 г/л), гепатомегалия (+1 см). 29.12.20 г. проведена трепанобиопсия, картина которой соответствовала апластической анемии. До получения результатов проводилась комплексная противомикробная терапия, неоднократные гемотрансфузии, стимуляция ГКСФ по потребности. 11.01.2021 г. проведена костномозговая пункция, материал отправлен на референс-исследование в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ по программе регистрационного исследования ПАА, а также для проведения молекулярно-генетического исследования. Согласно полученным результатам определен ПНГ клон на эритроцитах (0.003%), длина теломер в норме. По согласованию с координатором протокола, с 18.01.2021 г. начата терапия по протоколу ПАА – проведено

4 введения АТГАМ (18.01-21.01.2021г.). По данным молекулярно-генетического исследования (NGS панель) – в экзоне 2 гена *CTLA4* выявлена гетерозиготная делеция протяженностью 15 нуклеотидов, приводящая к делеции пяти аминокислот р.Cys129_Leu133del без сдвига рамки считывания. С 12.03.21 по 14.03.21 гг. – проведена пульс-терапия дексаметазоном 10 мг/м². Проведен референс-пересмотр трепанбиоптатов костного мозга в ПАО ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ – отмечается аплазия кроветворения, инфильтрация костного мозга лимфоидными фолликулами, что характерно для данной мутации. Проведено исследование количества Т-регуляторных клеток от 25.02.21: CD⁺CD25⁺FoxP3⁺ – 0,6 (%CD⁺) клеток/мкл-3,28 (норма 3,58-10,40 % от CD4⁺, 19,83-129,20кл/мкл). Данное состояние расценено как первичный иммунодефицит, ассоциированный с мутацией в гене *CTLR4*. Проведена коррекция терапии: циклоспорин А отменен, инициирована терапия абатацептом (Оренсия). Запланировано проведение ТГСК от неродственного донора.

Результаты. По результатам NGS-выявлена мутация в гене *CTLA4* с.385_399del p.(Cys129_Leu133del) исследование количества Т-регуляторных клеток от 25.02.2021-CD⁺CD25⁺FoxP3⁺ -0,6 (%CD⁺) клеток/мкл-3,28 (норма 3,58-10,40% от CD4⁺, 19,83-129,20 кл/мкл). Для данной мутации характерна аутоиммунная 3-х ростковая цитопения на фоне инфильтрации костного мозга лимфоидными фолликулами. Данное состояние расценено как первичный иммунодефицит, ассоциированный с мутацией в гене *CTLA4*. В настоящий момент ребенок получает ВВИГ, иммуносупрессивную терапию (абатацепт и адалимумаб). Планируется проведение ТГСК.

Выводы. Рассмотрен случай дебюта первичного иммунодефицита с нарушением иммунной регуляции (мутация в гене *CTLA4* с.385_399del p.(Cys129_Leu133del) p.(C129_L133del), что первично было расценено как ПАА.

Результаты лечения детей с ОЛЛ по протоколу ВФМ-2002 за период с 2010 г. по 2019 г.

Д.К. Полосухина, М.А. Моргунова, М.О. Петрухина, В.В. Свитачев, И.В. Курилова

ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград

Актуальность. Лечение ОЛЛ у детей сопровождается большим числом осложнений, связанных непосредственно с самим лечением. Из всех вариантов острого лейкоза в детском возрасте наиболее часто встречается острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ).

Цель. Провести анализ результатов лечения по протоколу ВФМ-2002г за период с 2010 по 2019гг.

Материалы и методы. За истекший период под наблюдением находилось 165 детей с ОЛЛ в возрасте от 2 мес до 17 лет. В возрастном аспекте преобладали дети первых 4-х лет жизни, на фоне синдрома Дауна 4. Стандартный риск -80 промежуточный-41, высокий риск -44. Исходное поражение ЦНС имело место у 1 ребенка. Из анализа были исключены 16 детей (9,6%), которые умерли на этапе диагностики. Лечение по протоколу выполнено у 149 детей (90,3%) - у которых наступила ремиссия на 33 день лечения.

Обсуждение и результаты. Во время интенсивной химиотерапии наблюдались осложнения: синдром острого распада клеток с метаболическими нарушениями (6 детей), стероидный диабет (1 ребенок), фебрильная лихорадка на фоне агранулоцитоза (11 детей), поражение слизистой полости рта (9 детей), желудочно-кишечного тракта (энтеропатия - 21 ребенок), катетерные венозные тромбозы (2 ребенка и тромбоз венозных синусов голов-

ного мозга - 1 ребенок), ДВС на фоне синдрома острого распада клеток (4 ребенка, веноокклюзионная патология - 2), на фоне септических осложнений ДВС развился у 8 детей, токсикодермия на фоне высокодозного метотрексата (10 детей), пневмония (5 детей), полинейропатия (5 детей). На фоне поддерживающего лечения лекарственный гепатит имел место у 29 детей, что требовало соответствующей коррекции. Из пролеченных 149 детей рецидив развился у 16 (9,6%). Ранний рецидив у 8 детей, поздний - у 6 детей, в ремиссии - 2 ребенка. Повторная ремиссия наступила у 7 детей из 149 пролеченных детей умерло 16 (10,7%) в том числе, прогрессирование заболевания и резистентность к ХТ при рецидиве (7 детей), на фоне интенсивной химиотерапии умерло еще 7 детей вследствие развития агранулоцитоза и бактериальных осложнений в сочетании с ДВС (3) и на этапе циторедуктивной фазы от синдрома лизиса опухолевых клеток и ДВС (4). Один ребенок умер через 9 лет ремиссии вследствие развития вторичной опухоли головного мозга и еще 1 ребенок от жировой дистрофии печени на этапе поддерживающего лечения. В настоящее время живы 133 ребенка (80,6%).

Выводы. Несмотря на преобладание детей с промежуточным и высоким риском достигнуты высокие показатели выживаемости (80,6%).

Билатеральная нефробластома. Описание клинического случая

М.Е. Прокофьев¹, М.В. Телешова¹, И.В. Доронина², Н.Н. Меркулов¹, А.М. Митрофанова¹, Н.А. Кривенцова¹, Д.Ю. Качанов¹

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

²Детская городская клиническая больница, Мурманск

Актуальность. Нефробластома – злокачественная солидная опухоль, развивающаяся из нефрогенной ткани на разном этапе дифференцировки. В 7% случаев определяется билатеральный характер поражения, что связано почти в 100% случаев с персистенцией нефрогенной бластемы (нефробластоматозом) после 36 недели гестации.

Цель. Описание клинического случая с редкой кистозно-солидной формой билатеральной нефробластомы.

Материалы и методы. На базе отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проведен анализ клинического случая пациента 11 мес. с билатеральной нефробластомой.

Результаты. Заболевание дебютировало в августе 2022 года, когда родители заметили увеличение размеров живота. Диагноз был подтвержден рентгенологически с помощью методов МСКТ и МРТ ОБП, при этом рентгенологические характеристики требовали проведения дифференциальной диагностики между билатеральной нефробластомой и билатеральным нефробластоматозом ввиду кистозно-солидного характера изменений. Учитывая возраст пациента (старше 6 мес.), рентгенологические характеристики, свидетельствующие в пользу нефробластомы, требовали начала проведения неоадьювантной химиотерапии в рамках протокола SIOP RTSG 2016 Umbrella для билатерального поражения – режим AV 6 недель с последующей оценкой динамики и возможности хирургического вмешательства. Однако, на фоне проводимой терапии после 3 недель AV по результатам контрольного обследования (МСКТ ОГК и ОБП с к/у) положительной динамики не отмечалось, напротив, по данным визуализации объем

опухоли левой почки увеличился на 62%, правой на 41% за счет роста кистозных компонентов на фоне сокращения размеров солидных частей опухолей. Принимая во внимание продолженный рост кистозной части образований принято решение о проведении оперативного вмешательства в более ранние сроки. Пациенту проведена одномоментная билатеральная органосохраняющая операция. По данным гистологического исследования имел место смешанный тип нефробластомы гистологической группы промежуточного риска в обеих опухолях, локальная стадия II (за счет инвазии ткани почечного синуса), R0-резекция. Клинический случай обсужден с руководителем международного протокола SIOP RTSG 2016 Umbrella, профессором Н. Графом (Германия). Принимая во внимание характеристики опухоли, рост образования за счет кистозного компонента, данная ситуация не трактуется как истинная прогрессия опухоли и смены режима лечения не требует. В рамках рекомендаций протокола инициирована адьювантная химиотерапия по схеме AV-2 (27 недель актиномицин D/винкристин), предусмотренная для данных стадий гистологического типа. Пациент в удовлетворительном соматическом статусе направлен в стационар по месту жительства для продолжения специфической адьювантной химиотерапии.

Выводы. Клинический случай описывает редкую форму билатеральной нефробластомы с преобладанием в структуре кистозного компонента, что потребовало инициации запланированного хирургического лечения в более ранние сроки, принимая во внимание отсутствие положительного ответа со стороны опухоли на фоне проводимой специфической химиотерапии.

Эволюция паспорта службы по профилю «детская онкология и гематология»

А.С. Слинин, Ф.Н. Костин

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

Актуальность. Специалистами ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России был разработан электронный паспорт службы по профилю «детская онкология и гематология», который пришел на замену печатной версии. Важнейшим недостатком печатных изданий является быстрая потеря актуальности, но при наличии цифровой копии их периодически можно переиздавать. Однако существует и другой недостаток – это вопрос проведения аналитики: динамической (анализ одного объекта в различные отрезки времени) и сравнительной (между различными медицинскими организациями, регионами, федеральными округами). Подобный анализ является весьма удобным инструментом, позволяющим выявить те аспекты оказания помощи пациентам по профилю, которые требуют особого внимания вне зависимости от уровня анализа. Поэтому для воплощения этих возможностей в конце прошлого года было принято решение о реализации цифрового паспорта службы путем совмещения ряда технологий, в частности картирования и бенчмаркинга.

Цели. Повышение качества мониторинга службы по профилю «детская онкология и гематология» путем анализа информации из электронного паспорта.

Материалы и методы. Данные получены путем заполнения анкеты субъектов Российской Федерации руководителями «якорных» медицинских организаций 3-го уровня. Первым этапом были заполнены формы электронной системы оценки качества оказания медицинской помощи (электронный бенчмаркинг) (по результатам выездных

мероприятий было заполнено более 70 исходных аналитических отчетов, отражающих состояние службы по профилю). Вторым этапом спустя полгода (первичная оценка) и год (динамическая оценка) на основании писем от руководителей медицинских организаций из субъектов Российской Федерации учитывались реализованные корректирующие мероприятия (по результатам выездной проверки). В процессе заполнения форм можно увидеть динамическое ранжирование медицинских организаций с графическим представлением 30 критериев (20 ключевых и 10 дополнительных) в виде звездчатой диаграммы, отражающей данные, полученные за все этапы.

Результаты. Была произведена оценка всех медицинских организаций по профилю «детская онкология и гематология» в Российской Федерации, отслежена динамика в организации службы по стране в целом, направлены рекомендации по улучшению ситуации как руководителям медицинских организаций, так и в региональные министерства здравоохранения и реализован графический интерфейс с представленной динамической информацией о профильной службе на всех уровнях. Организована возможность сравнения как отдельных клиник между собой, так и федеральных округов.

Выводы. Подводя итоги, можно сказать, что электронный паспорт службы нужно активно внедрять и развивать во всех медицинских организациях разных уровней и разных профилей, что позволит значительно улучшить качество оказываемой медицинской помощи, а также повысить уровень конкурентной способности.

Применение селективной плазмофльтрации у ребенка с тяжелым течением антифосфолипидного синдрома

И.И. Спичак^{1,2}, С.Е. Цветкова¹, С.Г. Коваленко^{1,2}, О.О. Сударева¹

¹ГАОЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск

²ФГБОУ «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Целью выполнения селективной плазмосорбции (СПС) было максимальное уменьшение циркулирующих антител в кровеносном русле пациента и сокращение тромботических осложнений.

Материалы и методы. СПС была проведена у девочки 14 лет с диагнозом: наследственная тромбофилия (антифосфолипидный синдром, высокая степень активности). Хронический илеофemorальный тромбоз слева, обострение. Анемия тяжелая. Ретроортальная левая почечная вена. Для данного метода был использован сепаратор Spectra Optia фракционатор плазмы Evaflux™ 2A20 с диаметром пор 10 нм. Суммарная площадь поверхности мембран – 2 м кв., объем заполнения фильтра – 140 мл. Процедура проводилась 2-кратно с обработкой по 1,5 объема циркулирующей плазмы/3 объема циркулирующей крови.

Результаты и обсуждение. Пациентка наблюдалась 1,5 года в региональной и федеральной клиниках, получала все возможные варианты консервативного лечения, но тромботические осложнения

повторялись. От заменного переливания плазмы отказались из-за суммарно высокого риска. В связи с предоставившейся возможностью было принято решение провести СПС, как более щадящую и эффективную технологию. Сеансы СПС были проведены без осложнений с интервалом в 2 дня, по завершению процедуры восполнили потерянный альбумин. Общее состояние и локальный статус улучшились. До проведения процедуры суммарные антитела (АТ) к кардиолипинам были более 120 ед/л, после первой – 22 ед/л, второй – 7,2 кд/л. АТ к фосфолипидам IgG до процедуры – 36,7 г/л, после процедур – 9,15 г/л. Биохимические и общеклинические анализы не ухудшились. Последующие 10 месяцев наблюдения за пациенткой показали отсутствие новых тромботических эпизодов. Терапевтические опции сократились.

Выводы. Применение селективной плазмосорбции у детей при тяжелом течении аутоиммунной патологии можно рассматривать как эффективную и щадящую технологию.

Роль наследственной предрасположенности в развитии миелоидных неоплазий с моносомией/делецией 7 хромосомы

Д.В. Федорова, А.В. Павлова, А.Я. Аведова, Е.А. Деордиева, А.В. Пшонкин, Н.С. Сметанина

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

Цель. Охарактеризовать клинико-лабораторные особенности пациентов с герминальными мутациями генов *GATA2*, *SAMD9*, *SAMD9L* и оценить риск развития МДС у данной когорты пациентов.

Материалы и методы. В исследования вошли пациенты, проходившие обследование и лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Молекулярно-генетические исследования проводились методом высокопроизводительного секвенирования (полноэкзомное секвенирование или таргетная панель NGS) и с помощью секвенирования по Сэнгеру. Для подтверждения герминального статуса обнаруженных вариантов исследовались образцы ногтей и/или буккального эпителия.

Результаты и обсуждение. Варианты в гене *GATA2* были выявлены у 18 пациентов (из них 3 – варианты неясного клинического значения). Во всех случаях имела место цитопения, моносомия/делеция 7 была выявлена у 8 пациентов (медиана возраста выявления 12,7 года). Негематологические прояв-

ления (тугоухость, лимфостаз, множественные бородавки) были отмечены у 6 пациентов. Мутации гена *SAMD9* были выявлены у 9 пациентов (все варианты ранее не описаны в литературе), мутации *SAMD9L* – у 11 (у 9 – ранее не описанные варианты). Цитопения имела место в 16 случаях из 20, моносомия 7 была обнаружена у 7 пациентов (медиана возраста выявления – 5 лет). У 2 пациентов имел место фенотип синдрома MIRAGE.

Выводы. Наличие герминальных мутаций в генах *GATA2*, *SAMD9*, *SAMD9L* может приводить к широкому спектру как гематологических, так и негематологических проявлений. С учетом высокого риска развития МДС с моносомией/делецией 7 хромосомы, проведение цитогенетического исследования костного мозга является обязательным при инициальном обследовании и дальнейшем мониторинге пациентов с герминальными мутациями генов *GATA2*, *SAMD9*, *SAMD9L* даже при наличии стабильного соматического статуса и незначительной цитопении.

Результаты лечения Т-линейного острого лимфобластного лейкоза

М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев, Н.А. Батманова

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

Актуальность. Терапия острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) за прошедшие годы прошла огромный путь, позволивший вылечить большинство больных. Тем не менее, результаты лечения Т-линейного ОЛЛ остаются ниже, чем В-линейного.

Цель. Оценка показателей многолетней общей (ОВ), безрецидивной (БРВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) при лечении детей больных Т-ОЛЛ, получивших лечение по протоколу ALL-IC BFM 2002 (доза метотрексата 5гр/м²).

Материалы и методы. С 2003 по 2022 г. в исследование включено 67 пациентов с впервые установленным диагнозом Т-ОЛЛ. Средний возраст – 8 лет, Мальчиков было 36 (53,7%), девочек – 31 (46,3%). Все пациенты получили лечение по программе ALL-IC BFM 2002 (доза 5 г/м²). Эффект от терапии определялся на 8, 15, 33 день лечения. Стратификация больных по группам риска проводилась согласно критериям протокола.

Результаты. При анализе ответа на 8 день терапии у большинства пациентов 48 (71,6%) отмечался хороший ответ, у 19 (28,4%) ответ на 8 день достигнут не был. По данным цитологического исследования костного мозга на 15 терапии индукции у 55 (88,1%) пациентов был ответ М1, у 3 (4,5%) – М2 и 5 (7,5%) – М3. При оценке статуса гематологической ремиссии на 33 день терапии получены следующие данные: полная ремиссия констатирована у 63 (94%)

больных, 4 (6%) пациентов не достигли ремиссии к 33 дню. При оценке частоты достижения гематологической ремиссии в зависимости от группы риска, установленной в группах стандартного и среднего риска все пациенты 30 (100%) и 28 (100%) соответственно – вышли в ремиссию. В группе высокого риска ($n = 9$) у 5 больных отмечена полная ремиссия к 33 дню, у 4 к этому времени ее не было.

При оценке 15-летней выживаемости с учетом достижения клинико-гематологической ремиссии выявлено следующее: ОВ у всей группы больных Т-ОЛЛ, составила $79,5 \pm 5,1\%$, БРВ – $73,5 \pm 5,6\%$, и БСВ – $73,5 \pm 5,6\%$. При достижении полной ремиссии к 33 дню терапии 15-летняя ОВ была $84,6 \pm 4,8\%$, БРВ и БСВ – $78,2 \pm 5,4\%$. Летальных исходов, обусловленных введением метотрексата в дозе 5 г/м², не было.

Выводы. Достижение клинико-гематологической ремиссии на 33 день терапии остается одним из базовых прогностических факторов для Т-ОЛЛ. Используя современные риск-адаптированные протоколы терапии в комбинации с высокодозным (5 гр/м²) метотрексатом, возможно достичь 15-летнюю ОВ у $84,6 \pm 4,8\%$ пациентов. Больные, не вышедшие в ремиссию на 33 день, и больные группы высокого риска должны получать трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в первой ремиссии Т-ОЛЛ.



НМИЦ ДГОИ
ИМ. ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА

Программа
конгресса



Всероссийский конгресс с международным участием

ИННОВАЦИИ В ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ: ОТ НАУКИ К ПРАКТИКЕ

1-3 июня 2023 г.



ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России.
г. Москва, ГСП-7, 117997,
ул. Саморы Машела, д. 1,
+7 495 287 65 70
www.fnkc.ru, info@fnkc.ru