

## Советуем прочесть – выбор главного редактора

**А**нализируя работы, представленные в журнале в текущем году, хочется отметить наиболее интересные статьи с точки зрения главного редактора, вышедшие на страницах журнала.

В текущем году было опубликовано несколько интересных статей по диагностике и лечению гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей. Так, коллектив авторов под руководством М.А. Масчана представил возможности высокочувствительного метода цифровой капельной полимеразной цепной реакции в диагностике и мониторинге аллельной нагрузки мутации *BRAF V600E* в свободно циркулирующей ДНК, а также данные по анализу генотип-фенотипических корреляций в педиатрической когорте пациентов с данным заболеванием [1, 2]. Кроме того, авторы представили интересный клинический случай резистентности к терапии *BRAF*-ингибиторами у пациента с *BRAF V600E*-позитивным гистиоцитозом из клеток Лангерганса [3].

Важное место на страницах журнала занимают проблемы незлокачественной гематологии. В этом году продолжено обсуждение проблем ведения пациентов с гемофилией А. Работа А.В. Любушкина и соавт. посвящена молекулярно-генетической диагностике пациентов с гемофилией А. Выполненный авторами анализ возможностей различных методов (инвертированная полимеразная цепная реакция (ПЦР), мультиплексная ПЦР, прямое секвенирование по Сэнгеру, высокопроизводительное секвенирование) дал возможность сделать заключение о целесообразности проведения комплексного исследования, что позволяет выявлять пациентов с высоким риском развития ингибиторов, это особенно важно для больных с тяжелой формой заболевания [4]. Риск развития ингибиторов сопряжен не только с определенными аномалиями гена *F8*, но и с проводимым лечением. Е.В. Дмитриев с соавт. убедительно доказали, что использование плазменного концентрата фактора свертывания крови (КФС) VIII одного и того же производителя способствует снижению частоты возникновения ингибиторов [5], а введение плазменного КФС VIII в дозе 25 МЕ/кг 1 раз/нед на протяжении первых 50 нед терапии сопровождается снижением кумулятивной частоты возникновения ингибиторов ( $p = 0,009$ ) к нему до  $15,9 \pm 7,7\%$  [6]. В этой связи внимания заслуживает работа П.А. Жаркова и соавт., посвященная анализу применения эмицизумаба у детей с гемофилией А без ингибитора в реальной клинической практике, показавшая выраженное и безопасное снижение всех эпизодов кровотечений более чем на 90% вне зависимости от применяемого режима введений. Использование эмицизумаба при тяжелой гемофилии А также позволит избежать появления ингибиторов [7].

Наследственные нарушения тромбоцитов (тромбоцитопатии) представляют собой гетерогенную и

трудную для диагностики группу заболеваний, часто являющуюся причиной тяжелых кровотечений. Для большинства заболеваний из группы тромбоцитопатий постановка диагноза – сложный процесс, требующий очного присутствия пациента в клинике и немалых объемов крови для исследований. Е.В. Юшкова и соавт. продемонстрировали возможности метода иммунофлуоресцентного окрашивания мазков периферической крови, позволяющего диагностировать наиболее распространенные тромбоцитопатии независимо от возраста пациента и его удаленности от крупных медицинских центров [8].

В каждом номере журнала в этом году представлены работы, демонстрирующие современные возможности клинической лабораторной диагностики. М.И. Маркелов и соавт. показали, что параметр IPF (гематологический показатель фракции незрелых тромбоцитов) обладает большой клинической значимостью, его можно использовать как дополнительный критерий к назначению трансфузий тромбоконцентрата и скринингу антитромбоцитарных антител с последующим индивидуальным подбором донорских тромбоцитов для заместительных трансфузий, а также он позволяет оценивать активность тромбоцитарного ростка (например, после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), на выходе из индуцированной аплазии кроветворения) [9]. Достижение клинко-гематологической ремиссии по окончании индукционной терапии при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у детей традиционно считается ключевым показателем оценки эффективности проводимого лечения. А.М. Попов и соавт. доказали, что проточная цитометрия и цитологическое исследование костного мозга на 36-й день терапии должны быть использованы вместе для определения статуса достижения ремиссии, высокое количество опухолевых клеток, определенное любым из данных методов, является основанием для констатации неудачи индукции, а цитометрическое определение минимальной остаточной болезни (МОБ) на момент окончания индукции должно быть интегрировано в любой современный протокол терапии как обязательный этап итоговой стратификации пациентов на группы риска [10].

В этом году в нашем журнале появился новый раздел – «Диагностические рекомендации», где авторы подробно описали методы, которые на сегодняшний день используются в лабораторной практике для диагностики острых лейкозов, стратификации пациентов в рамках крупных многоцентровых исследований и мониторинга МОБ [11–14]. Для клиники очень важным является представление последних рекомендаций по диагностике гематологических и онкологических заболеваний у детей.

Эффективность терапии детей с лимфомой Беркитта достигла 85–90% с применением современных риск-адаптированных схем лечения, в основе которых лежит разделение пациентов на группы риска по стадии и степени распространенности опухолевого процесса. Для более точного выявления прогностически значимой минимальной диссеминированной болезни можно использовать высокочувствительные молекулярно-генетические методы. В работе Е.В. Волчкова и соавт. представлены результаты выявления специфических для опухолевых клонов перестроек генов иммуноглобулинов методом секвенирования нового поколения, что может быть использовано в качестве маркера для оценки минимальной диссеминированной болезни у детей с В-клеточными неходжкинскими лимфомами [15].

Интерес представляют работы группы Г.В. Терещенко, посвященные использованию магнитно-резонансной томографии в оценке клеточности костного мозга у детей с различными заболеваниями крови. Авторы впервые в педиатрической практике убедительно продемонстрировали возможности последовательности mDixon-quant для оценки относительного количества фракции жира в костном мозге у пациентов с апластической анемией [16] и ОЛЛ [17].

Советуем ознакомиться с работами, посвященными ТГСК, которые в основном представлены во втором номере нашего журнала. В своей работе Ж.З. Рахманова и соавт. оценили влияние статуса МОБ, определенного с помощью стандартных методов, а также на основании уровня экспрессии генов, характерных для лейкоэмических стволовых клеток, на общую и бессобытийную выживаемость, кумулятивную частоту рецидива после аллогенной ТГСК у детей с острым миелоидным лейкозом [18]. Авторы пришли к выводу, что позитивный статус МОБ перед аллогенной ТГСК ассоциирован с более высокой кумулятивной частотой рецидива после трансплантации, а значимого влияния в исследуемой когорте на показатели общей выживаемости выявлено не было. А.С. Боровкова и соавт. провели анализ эффективности профилактики реакции «трансплантат против хозяина» на основе посттрансплантационного циклофосфида у детей с острым миелоидным лейкозом после аллогенной ТГСК от полностью и частично HLA-совместимых неродственных доноров [19]. По мнению авторов, применение посттрансплантационного циклофосфида у детей с

острым миелоидным лейкозом после аллогенной ТГСК от неродственного донора – многообещающий вариант профилактики реакции «трансплантат против хозяина».

Заслуживает внимания статья Ю.В. Диникиной и соавт., в которой описаны особенности диагностики и лечения экстремедуллярных поражений при остром миелобластном лейкозе у детей, а также проанализированы молекулярно-генетические особенности и прогноз заболевания [20].

Коллектив авторов под руководством Н.В. Мяковой в этом году на страницах журнала представил многообещающие результаты терапии рецидивов и рефрактерных форм В-линейного ОЛЛ с применением иммунотерапевтического агента – анти-CD22-моноклонального антитела, связанного с цитотоксическим агентом калихеамицином, – инотузумаба озогамидина [21]. Среди всех пациентов отрицательный МОБ-статус был достигнут в 41,2% случаев. Общая однолетняя выживаемость больных составила 40,3% (95% доверительный интервал (ДИ) 14,8–65,7). Данное исследование продемонстрировало достаточно высокую эффективность инотузумаба озогамидина в качестве как терапии «спасения» у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением В-линейного ОЛЛ, так и «бридж-терапии» перед ТГСК.

Хочется акцентировать внимание читателей на метаанализе диагностической роли позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ) и сцинтиграфии костей скелета (СК) у детей и молодых взрослых с костными саркомами. М.Я. Ядгаров и соавт. показали, что ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ обладает высокой чувствительностью в стадировании и рестадировании костных сарком – 94% (95% ДИ 89–97). С другой стороны, СК показала меньшую чувствительность – 69% (95% ДИ 58–79), разница средних – 25% (95% ДИ 18,89–31,00),  $p < 0,001$ . Кроме того, специфичность ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и СК была сопоставима – 96% (95% ДИ 83–99) и 92% (95% ДИ 82–97) соответственно,  $p = 0,15$  [22]. На основании результатов данного систематического обзора и метаанализа авторы сделали вывод о том, что ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ является более чувствительным методом для стадирования и рестадирования костных сарком у детей и молодых взрослых по сравнению с СК.

## Литература

- Осипова Д.С., Райкина Е.В., Людовских Э.И., Евсеев Д.А., Калинина И.И., Байдильдина Д.Д. и др. Использование цифровой капельной полимерной цепной реакции для молекулярной диагностики и мониторинга ответа на терапию при гистиоцитозе из клеток Лангерганса с мутацией *BRAF* V600E. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (1): 12–20. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-12-20
- Осипова Д.С., Райкина Е.В., Козлова Ю.А., Людовских Э.И., Евсеев Д.А., Калинина И.И. и др. Клинико-геномные ассоциации у пациентов с гистиоцитозом из клеток Лангерганса: когортное исследование. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 102–7. DOI:

- 10.24287/1726-1708-2023-22-4-102-107
3. Людовских Э.И., Евсеев Д.А., Осипова Д.С., Райкина Е.В., Калинин И.И., Байдильдина Д.Д. и др. Резистентность к терапии BRAF-ингибиторами у пациента с *BRAF* V600E-позитивным гистиоцитозом из клеток Лангерганса. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (1): 122–5. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-122-125
  4. Любушкин А.В., Гурьянова И.Е., Дмитриев Е.В., Вертелко В.Р., Полякова Е.А., Волкова Л.И., Алейникова О.В. Молекулярно-генетическая диагностика в группе пациентов с гемофилией А в Республике Беларусь: 12 новых аллельных вариантов в гене *F8*. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (3): 48–57. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-48-57
  5. Дмитриев Е.В., Любушкин А.В. Факторы риска появления патологических ингибиторов свертывания у детей с тяжелой гемофилией А. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (3): 58–64. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-58-64
  6. Дмитриев Е.В., Волкова Л.И., Алейникова О.В., Любушкин А.В. Профилактика ингибиторной формы тяжелой гемофилии А у детей в Республике Беларусь: 12-летний опыт работы. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (3): 36–42. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-36-42
  7. Жарков П.А., Воронин К.А., Флоринский Д.Б., Андреева Т.А., Батдыева Д.Б., Горошкова М.Ю. и др. Применение эмицизумаба у детей с гемофилией А без ингибиторов в реальной клинической практике. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 96–101. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-96-101
  8. Юшкова Е.В., Подоплелова Н.А., Федорова Д.В., Хорева А.Л., Щербина А.Ю., Жарков П.А., Пантелеев М.А. Опыт использования иммунофлуоресцентного окрашивания мазков крови для диагностики наследственных тромбоцитопатий. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (3): 43–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-43-47
  9. Маркелов М.И., Плясунова С.А. Возможность использования гематологического показателя фракции незрелых тромбоцитов при назначении трансфузий тромбоцитарной массы. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (3): 88–93. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-88-93
  10. Попов А.М., Цаур Г.А., Румянцева Ю.В., Быданов О.И., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В. и др. Цитометрическое и цитоморфологическое определение достижения ремиссии у детей с В-линейным острым лимфо-бластным лейкозом. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 79–89. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-79-89
  11. Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Дёмина И.А., Михайлова Е.В., Семченкова А.А. и др. Диагностическое иммунофенотипирование острых лейкозов. Рекомендации российско-белорусской кооперативной группы по диагностике острых лейкозов у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (1): 165–77. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-165-177
  12. Михайлова Е.В., Илларионова О.И., Масчан М.А., Новичкова Г.А., Карачунский А.И., Попов А.М. Рекомендации по определению минимальной остаточной болезни методом проточной цитометрии при остром В-лимфобластном лейкозе в условиях применения CD19-направленной терапии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 175–84. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-175-184
  13. Попов А.М., Михайлова Е.В., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Пермикин Ж.В., Шман Т.В. и др. Определение минимальной остаточной болезни при В-линейном остром лимфобластном лейкозе методом проточной цитометрии. Рекомендации российско-белорусской кооперативной группы по диагностике острых лейкозов у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (3): 199–209. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-199-209
  14. Семченкова А.А., Илларионова О.И., Дёмина И.А., Михайлова Е.В., Зеркаленкова Е.А., Захарова Е.С. и др. Рекомендации по применению проточной сортировки клеток в диагностике и мониторинге острых лейкозов. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 186–205. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-186-205
  15. Волчков Е.В., Абугова Ю.Г., Мамедов И.З., Абрамов Д.С., Сенченко М.А., Андержанова Л.Х. и др. Определение минимальной диссеминированной болезни в костном мозге методом секвенирования нового поколения у детей с лимфомой Беркитта. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (1): 32–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-32-38
  16. Кривенцова Н.А., Терещенко Г.В. Оценка клеточности костного мозга методом магнитно-резонансной томографии при апластической анемии у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (1): 73–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-73-77
  17. Терещенко Г.В., Кривенцова Н.А., Куприянов Д.А., Абу Джабал М.И., Копанева А.Д., Мякова Н.В. и др. Количественная магнитно-резонансная томография костного мозга у пациентов с острым лимфобластным лейкозом. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (3): 80–6. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-80-86
  18. Рахманова Ж.З., Паина О.В., Бархатов И.М., Садыков А.М., Разумова С.В., Цветкова Л.А. и др. Молекулярно-генетические и цитофлуориметрические факторы прогноза в развитии рецидива острого миелоидного лейкоза у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 24–30. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-24-30
  19. Боровкова А.С., Паина О.В., Кожокарь П.В., Рахманова Ж.З., Осипова А.А., Цветкова Л.А. и др. Анализ эффективности профилактики реакции «трансплантат против хозяина» на основе посттрансплантационного циклофосфида у детей с острым миелоидным лейкозом после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от полностью и частично HLA-совместимых неродственных доноров. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 32–43. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-32-43
  20. Диникина Ю.В., Масчан А.А. Экстрамедуллярные поражения при остром миелобластном лейкозе у детей: особенности диагностики и лечения. Клинические примеры и обзор литературы. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 123–41. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-123-141
  21. Евстратов Д.А., Шутова А.Д., Дьяконова Ю.Ю., Радыгина С.А., Абугова Ю.Г., Андержанова Л.Х. и др. Опыт применения инотузумаба озогамцицина у детей с рецидивами и рефрактерным течением В-линейного острого лимфобластного лейкоза. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (1): 46–52. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-46-52
  22. Ядгаров М.Я. Киреева Е.Д., Кайлаш, Дунайкин М.М., Ликарь Ю.Н. Диагностическая роль позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой и скинтиграфии костей скелета у детей и молодых взрослых с костными саркомами: систематический обзор и метаанализ. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 158–69. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-158-169