

Возвращаясь к научной публикации 40 лет спустя

А.Г. Румянцев
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

Публикация статьи «Иммунологический контроль за действием вакцины БЦЖ при химиоиммунотерапии острого лейкоза у детей» в журнале «Советская медицина» в 1978 году (№ 11, стр. 35–38) спустя полтора года после ее поступления в редакцию из журнала «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», где в публикации было отказано, так как иммунологический феномен, описанный в статье, не укладывался в имеющиеся тогда представления ученых, неожиданно вызвала множественные отклики коллег за рубежом. Мы получили более 70 откликов, а спустя пять лет опубликованная работа вошла в анналы мировых исследований клинической онкологии.

В этой работе впервые адьювантный эффект вакцины БЦЖ при раке изучался с точки зрения динамики противовакцинного иммунитета, а не оценки специфических и неспецифических параметров, демонстрирующих активацию иммунных реакций, опосредованную макрофагами. К этому времени (исследования начались в 1972 году) эффекты гипериммунизации больных с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) вакциной БЦЖ в периоде ремиссии заболевания на фоне поддерживающей химиотерапии были опубликованы в России [1, 2] и за рубежом [3]. Исследование иммунного статуса у больных до, на фоне и по окончании курсов иммунизации демонстрировали лабораторное подтверждение стимуляции иммунных реакций живой вакциной как у пациентов с продолжающейся ремиссией, так и с рецидивами лейкоза, но ни один из лабораторных тестов не был прогностически значим для исхода заболевания. В последующих публикациях [4, 5] была подтверждена достоверная эффективность химиоиммунотерапии БЦЖ перед химиотерапией ремиссии ОЛЛ. К неожиданному вакцинному ответу у больных

мы не возвращались; гипотеза о возможном использовании теста на толерантность к вакцине в качестве контроля эффективности лечения больных ОЛЛ не обсуждалась, так как вакцинный штамм БЦЖ персистировал у больных постоянно.

В 1982 году нами было выполнено исследование эффективности официального адьюванта «Корине-бактериум парвум», содержащего суспензию оболочек бактерий-сапрофитов кожи человека в той же парадигме химиоиммунотерапии, что и ранее с живой вакциной БЦЖ. Удивительно, но оказалось, что уже не живой микроорганизм, а и оболочки бактерий, вызывают аналогичные эффекты [6]. Гипериммунизация адьювантом в химиоиммунотерапии контролировались специфическими иммунологическими реакциями на адьювант. Индукция толерантности к адьюванту сопровождалась стимуляцией специфических и неспецифических иммунных реакций хозяина, что коррелировало с клиническим эффектом – длительной ремиссией, граничащей с выздоровлением.

Итоги адьювантной химиоиммунотерапии ОЛЛ у детей были подведены в 1983 году [7]. Нами были обобщены результаты 32 возможных в те годы лабораторных тестов оценки иммунного ответа у больных и еще раз подтверждено существование феномена индукции толерантности к адьюванту как основания для использования эффекта в достижении длительных ремиссий у больных с ОЛЛ.

Сегодня, возвращаясь к первой публикации, считаю, что в условиях экспериментального клинко-лабораторного исследования химиоиммунотерапии ОЛЛ нам впервые в мире удалось открыть механизм адьювантного эффекта и предложить тест на толерантность к адьюванту как основной в прогнозе эффективной химиоиммунотерапии рака.

Литература

1. Румянцев А.Г., Акимов Г.В., Молочкина А.Е., Еремеев В.С., Бергольц В.М. Вакцина БЦЖ в комбинированной химиоиммунотерапии острых лимфобластных лейкозов у детей // Педиатрия, 1978, № 8, с. 24–26.
2. Кисляк Н.С., Бергольц В.М., Еремеев В.С., Румянцев А.Г., Акимов Г.В., Молочкина А.Е., Осипов С.Г. Химиоиммунотерапия (с применением вакцины БЦЖ) острого лейкоза у детей // Вопросы гематологии и переливания крови, 1977, № 3, с. 359–63.
3. Bergolz V.M., Kislyak N.S., Eremeev V.S., Rumyantsev A.G., Akimova G.V., Molochkina A.E., et al. Chemoimmunotherapy of acute in children. Neoplasma 1978; 3: 359–63.
4. Еремеев В.С., Румянцев А.Г., Акимов Г.В., Осипов С.Г., Кисляк Н.С., Бергольц В.М. Химиоиммунотерапия острого лимфобластного лейкоза у детей // Советская медицина, 1980, № 2, с. 54–57.
5. Eremeev V.S., Rumyantsev A.G., Akimova G.V., Osipov S.G., Kislyak N.S., Bergolz V.M. Long-Term Remission in Acute lymphoid leukemia patients on maintenance chemoimmunotherapy. Neoplasma 1981; 2: 219–21.
6. Румянцев А.Г., Кисляк Н.С., Байдун Л.В., Дорофеева Н.К., Изотова Т.А., Манин В.Н., и др. Клиническая эффективность и иммунологический контроль химиоиммунотерапии острого лейкоза у детей препаратом «Коринебактериум парвум» // Педиатрия, 1982, № 11, с. 23–7.
7. Румянцев А.Г. Острый лимфобластный лейкоз у детей (клинико-иммунологические параллели, состояние иммунитета, тактика лечения и реабилитация) // Автореф. доктор. дисс., М., 1983.

Иммунологический контроль за действием вакцины БЦЖ при химиоиммунотерапии острого лейкоза у детей

Проф. Н.С. Кисляк, М.М. Авербах, В.М. Бергольц, А.М. Мороз, В.С. Еремеев, А.Г. Румянцев, Г.В. Акимова, С.Г. Осипов

Кафедра факультетской педиатрии (зав. – проф. Н.С. Кисляк) II Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова, лаборатория экспериментальной патологии и иммунологии (зав. – проф. М.М. Авербах) Центрального научно-исследовательского института туберкулеза Министерства здравоохранения СССР, лаборатория экспериментальной терапии опухолей (зав. – проф. В.М. Бергольц) Московского научно-исследовательского института им. П.А. Герцена

РЕПРИНТ

Поступила 11 /V 1977 г.

Immunological control over the effect of the bcg vaccine in chemoimmunotherapy of acute leukemia in children

N.S. Kislyak, M.M. Averbakh, V.M. Bergolts, A.M. Moroz, V.S. Eremeev, A.G. Rummyantsev, G.V. Akimova, S.G. Osipov

In a clinico-immunological investigation with 25 children suffering from acute lymphoid leukemia the possibility of applying blast-transformation reaction with RRD and the reaction of the inhibited migration with BSG polyantigen was carried out to assess the effectiveness of the BCG vaccine immunotherapy. As established, with rising values of these reactions in dynamics of the immunotherapy – the latter proved ineffective. On the other hand, with the affection taking a favourable course the values of the described reactions remained almost always negative, both during the entire course of the immunotherapy and after its termination.

В последние годы при лечении острого лейкоза у детей и взрослых применяется вакцина БЦЖ, отдельно или в комбинации с химиопрепаратами. Накоплен большой материал, свидетельствующий о клинической эффективности адъювантной терапии, продлевающей ремиссию заболевания и жизнь большинства больных (А.Г. Румянцев и соавт., 1975, 1976; Mass и соавт.; Mathe и соавт., 1972, 1976; Powles и соавт.). В то же время в приведенных исследованиях имеются данные, что у части больных иммунотерапия БЦЖ была неэффективной независимо от методов введения вакцины и ее качественных характеристик. Попытки объяснения этого феномена путем иммунологического контроля за проводимой иммунотерапией не дали четких результатов.

Изучение состояния систем Т- и В-лимфоцитов у больных лейкозом, получавших иммунотерапию БЦЖ, с помощью неспецифических тестов (бласт-трансформация с ФГА, спектр иммуноглобулинов) свидетельствует о их нормализации (Bread и соавт.; Mass и соавт.; Mathe и соавт.; Schneider и соавт.). Отмечена также определенная стимуляция специфического гуморального противолейкозного иммуните-

та, выявляемого тестами гуморальной и клеточной цитотоксичности и иммунофлюоресценции (Baker и соавт.; Grosberg и соавт.; Weiner и соавт.). Стимуляция неспецифического и специфического противолейкозного иммунитета при применении вакцины БЦЖ отмечена у больных как с благоприятным, так и с неблагоприятным течением лейкоза, в связи с чем указанные иммунологические тесты не стали достаточно важными для оценки эффективности иммунотерапии или контроля за ней.

В то же время данные о состоянии специфического вакцинного (БЦЖ) иммунитета у больных лейкозом, получавших иммунотерапию БЦЖ, отсутствуют, хотя его оценка, по-видимому, может иметь большое значение как для контроля за эффективностью лечения, так и для профилактики возможных осложнений иммунотерапии.

Целью настоящей работы было изучение вакцинного иммунитета у больных острым лейкозом при применении иммунотерапии БЦЖ в сопоставлении с ее клинической эффективностью в группах больных с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания для оценки возможности использования

применявшихся методов исследования в качестве контроля за проводимой терапией.

Исследования проведены у 25 детей, больных острым лимфобластным лейкозом, в возрасте от 5 до 14 лет, в период ремиссии заболевания. Все больные в этот период получали химиопрепараты: 6-меркаптопурин в дозе 2,5 мг на 1 кг массы ежедневно и метотрексат в дозе 0,5–0,75 мг/кг 1 раз в неделю; терапию индукции (преднизолон в дозе 2 мг/кг в течение 7–10 дней, одно-, двукратное введение винкристина в дозе 0,05 мг/кг) 1 раз в 2–3 месяца.

Двенадцать больных наряду с химиопрепаратами получали иммунотерапию сухой вакциной БЦЖ курсовым методом (А.Г. Румянцев и соавт., 1975, 1976). Вакцину БЦЖ вводили внутрикожно 1 раз в неделю по 0,2 мл (0,1 мг сухой вакцины) в течение 5–6 месяцев. Всего на курс больные получили 20 введений вакцины, по окончании делали 5–6-месячный перерыв.

Полные курсы иммунотерапии получили 9 детей, из них 6 – повторные курсы вакцинаций. Все больные этой группы находятся в состоянии первой полной клинико-гематологической ремиссии. У 3 больных иммунотерапия БЦЖ была прервана на 3–4-м месяце лечения в связи с рецидивами заболевания. Больные этой группы умерли через 9, 11 и 15 месяцев после вынужденного перерыва в иммунотерапии в стадии генерализации лейкозного процесса.

У 13 больных, получавших только химиотерапию (контрольная группа), в различные сроки ремиссии и у 12, получавших химиоиммунотерапию до начала вакцинаций, на 2–3-м месяце и по окончании курса иммунотерапии БЦЖ, а также в различные сроки после полного и прерванного курса лечения, оценивали специфические показатели вакцинного иммунитета с помощью бласттрансформации с PPD и реакции торможения миграции лейкоцитов из капилляров на

Таблица

Показатели вакцинного иммунитета у больных острым лейкозом при применении иммунотерапии БЦЖ в динамике заболевания (M±m)

Заболевания	Число больных	Властные клетки, %			Индекс миграции лейкоцитов
		контроль	30 мкг PPD	150 мкг PPD	
Контрольная и опытная группы до иммунотерапии БЦЖ	25	0,55±0,05	1,5±0,3*	1,7±0,2*	0,95±0,07**
Больные в периоде иммунотерапии БЦЖ:					
на 2–3-м месяце иммунотерапии с благоприятным течением заболевания	9	0,55±0,05	0,9±1,18*	1,1±0,2*	0,91±0,06**
на 2–3-м месяце иммунотерапии с неблагоприятным течением заболевания (рецидив в ходе иммунотерапии)	3	0,6±0,09*	7,5±0,8***	9,6±1,1***	0,5±0,06***
на 5–6-м месяце иммунотерапии	9	0,6±0,03	1,8±0,1*	1,9±0,11*	0,94±0,03**
Больные в периоде окончания курса БЦЖ:					
в течение 2–6 мес. после вакцинации: больные, получившие 20 вакцинаций (благоприятное течение заболевания – 1)	7	0,6±0,05	3,6±0,7***	3,8±0,7***	0,98±0,06**
больные с неполным курсом БЦЖ (неблагоприятное течение заболевания – 1)	2	0,65±0,02	6,7±0,9***	3,3±1,1***	0,5±0,05***
Более 6 месяцев после окончания курса БЦЖ:					
I	6	0,6±0,04	0,8±1,1*	1,6±0,4*	1,1±0,05**
II	2	0,64±0,04	1,6±0,3*	2,8±0,6***	0,55±0,07***

* $p > 0,05$; ** $p > 0,05$ (за торможение миграции принимался индекс 0,75 и ниже); *** $p < 0,05$.

полиантиген БЦЖ. Методики исследований описаны М.М. Авербах и соавт.

При изучении реакции бласттрансформации с PPD и торможения миграции лейкоцитов с полиантигеном БЦЖ у больных контрольной и опытной (с иммунотерапией) групп (до лечения БЦЖ) во всех случаях не установлено статистически достоверных положительных результатов (см. таблицу).

В динамике иммунотерапии БЦЖ специфические клеточные реакции на введение вакцины были выявлены в группе больных с рецидивом заболевания в ходе иммунотерапии по обоим тестам (см. таблицу). У больных с благоприятным течением заболевания статистически достоверной стимуляции не наблюдалось. В этой группе больных некоторая стимуляция бласттрансформации наблюдалась только через 2–6 месяца после окончания курса иммунотерапии.

Появление положительных вакцинных реакций на 2–3-м месяце иммунотерапии (10–12 инъекций БЦЖ) у 3 детей совпало или предшествовало (за 2–3 нед.) обострению лейкоза. У всех больных иммунотерапия была прервана и назначена полихимиотерапия, вызвавшая развитие повторной ремиссии. Исследование клеточных вакцинных реакций после вынужденной отмены иммунотерапии выявило медленное, в течение 6 месяцев и более снижение их показателей с нормализацией на 8–10-м месяце после окончания вакцинаций. Повторные ремиссии у 2 детей были короткими (4 и 6 мес.), иммунотерапия БЦЖ у них больше не проводилась. У одного больного через 10 месяцев после вынужденной отмены иммуноте-

рапии и на 7-м месяце повторной ремиссии была предпринята попытка повторного курса иммунотерапии БЦЖ. Исследование показателей вакцинного иммунитета до начала повторного курса БЦЖ дало отрицательные результаты. На 3-м месяце повторного курса вакцинаций (10 вакцинаций) вновь отмечена стимуляция клеточных иммунных реакций, совпавшая с быстрым обострением заболевания.

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать вывод о возможности применения тестов *in vitro* с PPD и полиантигеном БЦЖ для контроля за эффективностью иммунотерапии у больных лейкозом. Хотя механизмы действия БЦЖ при иммунотерапии лейкозов точно не известны, вероятно, основным является ее адьювантный эффект (Morrison и Collins). Препарат в первую очередь воздействует на течение основного заболевания без заметной стимуляции системных иммунологических механизмов.

В то же время известно, что при выраженной депрессии иммунных механизмов БЦЖ «приобретает» свойства вирулентных микобактерий, не оказывая почти никакого протективного и адьювантного эффекта (Morrison и Collins). В таких случаях положительные тесты *in vitro* вакцинного иммунитета демонстрируют не адьювантный эффект, а персистенцию специфического возбудителя, при этом иммунотерапия БЦЖ, по-видимому, не показана и ее прогноз неблагоприятен. Подобное действие вакцины БЦЖ в случае неблагоприятного течения заболевания в настоящее время изучается.

Литература

1. Авербах М.М., Литвинов В.И. и др. Методические рекомендации по проведению иммунологических исследований при туберкулезе. – М., 1974, с. 7–15.
2. Румянцев А.Г., Акимов Г.В., Еремеев В.С. и др. В кн.: Иммунология опухолей. – Киев, 1975, с. 215–218.
3. Румянцев А.Г., Акимов Г.В., Молочкина А.Е. и др. // Педиатрия, 1976, № 8, с. 40–45.
4. Baker M.A., Falk J., Ramachander R., et al. Blood 1974; 44: 939–47.
5. Breard G., Weiner R.S., et al. Cancer Res 1974; 49: 56–60.
6. Brocker G., Clere M., et al. Lyon Med 1970; 2: 415–20.
7. Mathe G., Amiel G.L., Schwartzberg L., et al. Proc roy Soc Med 1972; 65: 266–9.
8. Mathe G., Schwartzberg L., Amiel G.L., et al. Ann intern Med 1976; 126: 107–14.
9. Morrison N.E., Collins F.M. Infect Immun 1975; 11: 1110–8.
10. Powles R.L., Lister T.A., Growthcr D., et al. Bibl hematol 1975; 40: 737–49.
11. Schneider M., Mathe G., Schwarzenberg L., et al. Cancer Res 1974; 47: 42–53.
12. Weiner R., Oldham R., Mathe G., et al. Exp hematol 1974; 2: 284–9.

Иммунологический механизм действия вакцины БЦЖ

А.В. Караулов

Академик РАН, заведующий кафедрой иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

БЦЖ-иммунотерапия применялась при лечении ряда опухолей как неспецифический иммуномодулятор. В настоящее время область применения БЦЖ ограничена внутрипузырным введением при поверхностном раке мочевого пузыря, при этом дозировка БЦЖ во много раз превышает вакцинальные режимы, хотя оптимальная доза препарата точно не установлена (полагают, что для эффективности внутрипузырной терапии БЦЖ требуется по крайней мере 10 млн живых организмов). Механизм действия БЦЖ до конца не ясен, поэтому и сорок лет назад, и сегодня попытки объяснения неэффективности терапии с использованием методов иммунологического контроля за проводимой иммунотерапией не дают однозначного ответа.

Отсутствуют и надежные прогностические критерии для предсказания эффективности БЦЖ-терапии, поэтому выбор метода лечения основан на клинических и морфологических параметрах, которые могли бы указать на вероятность рецидива и прогрессии. Лечение БЦЖ рекомендуется тем пациентам, у которых внутрипузырная химиотерапия по поводу высококодифференцированных опухолей с низкой стадией была неэффективной, а в отличие от химиотерапевтических средств, БЦЖ нельзя вводить немедленно после резекции опухоли из-за вероятности тяжелой системной инфекции. Вакцина работает только тогда, когда достигается контакт препарата со всей поверхностью мочевого пузыря при его внутрипузырном введении. Именно поэтому больному рекомендуется изменять положение тела через определенные промежутки времени, а чрезмерное использование лубрикантов для смазки катетера при проведении инстилляции может привести к клинически значимому снижению числа введенных жизнеспособных микобактерий и ухудшению контакта БЦЖ со слизистой мочевого пузыря. Совершенно очевидно, что эффект БЦЖ-терапии

при системном введении непредсказуем и чреват серьезными осложнениями. Более того, иммунный ответ на вакцину БЦЖ как по тестам *in vitro*, так и по клиническим проявлениям (гипертермия и др.) всегда вызывает настороженность у больных злокачественными заболеваниями, так как существует вероятность развития БЦЖ-сепсиса. Это тот случай, когда «иммунитет – не синоним здоровья».

Иммунотерапия БЦЖ при локальном применении, кроме снижения частоты рецидивов, может приводить к снижению частоты прогрессирования опухоли и увеличивать выживаемость пациентов с раком мочевого пузыря, и этот эффект не связан с системным ответом на БЦЖ.

Описанный в статье «парадокс» взаимоотношений «клинический эффект – иммунный ответ» может быть связан как с режимом введения вакцины, так и с неизученными эффектами применения вакцины у детей. Известно, что типичная кривая «доза–эффект» для БЦЖ, как и почти для всех классических модуляторов иммунного ответа, имеет колоколообразную форму, поэтому оптимальный ответ на лечение наступает при использовании промежуточных доз. Известно также, что эффект БЦЖ, так же как и эффект активного компонента – мурамилдипептида, зависит от применяемой дозы. Большие дозы приводят к появлению растворимых мембранных антигенов и антигенов гистосовместимости, образуемых в результате шеддинга, которые также могут приводить к подавлению отдельных ключевых механизмов противоопухолевого иммунитета, не изученных 40 лет назад. Иммунотерапия БЦЖ приводит к образованию цитокинов, включая ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухолей α и интерферон (ИФН) γ . Последующее эффективное уничтожение раковых клеток зависит от функции CD4⁺ и CD8⁺-Т-лимфоцитов, а также естественных киллеров (NK-клеток). Однако описаны и другие эф-

факты, в частности, местный иммунологический ответ Th2-типа, связанный с индукцией синтеза ИЛ-4. Наряду с этим возможно повышение и местного синтеза интерлейкина-10, который может подавлять клеточно-опосредованный иммунный ответ.

Последний эффект также связан с индукцией регуляторных клеток – этот механизм мы обсуждали еще с профессором Б.Д. Брондзом в 1979 году. Сегодня мы знаем, что все эти эффекты опосредованы рецепторами врожденного иммунитета, в частности, TLRs, которые также могут участвовать в регуляции T-reg. В микроокружении опухоли они могут индуцировать активность этих клеток, подавлять противоопухолевый ответ и оказывать негативное влияние на результаты иммунотерапии. В далекие 1970-е годы мы использовали другие тесты для оценки иммунитета. В частности, тест по Авербаху отражает только способность образовывать бласты в ответ на стимуляцию PPD – это лишь степень готовности к иммунному ответу.

Возможно много вариантов развития событий, среди которых требует проверки гипотеза о том, что ответ на БЦЖ может быть сопряжен с усилением пролиферации злокачественных клеток с формированием резистентности как к киллерному действию эффекторных клеток, так и химиопрепаратам. Поэтому появление положительных вакцинных реакций на 2–3-м месяце иммунотерапии у трех детей совпадает с обострением лейкоза, а повторный курс вакцинаций (10 вакцинаций), проведенный на 3-м месяце, вновь сопровождается

усилением процессов распознавания, увеличением показателей *in vitro*, что закономерно приводит к быстрому обострению заболевания.

Собственно, авторы статьи сами справедливо отмечают, что при выраженной депрессии иммунных механизмов БЦЖ – это опасные вирулентные микобактерии, от которых не стоит ждать каких-либо протективных и адьювантных эффектов. В таких случаях положительные тесты *in vitro* вакцинного иммунитета демонстрируют не адьювантный эффект, а персистенцию специфического возбудителя, при этом иммунотерапия БЦЖ, по-видимому, не показана, и ее прогноз неблагоприятен. Прошло много лет, и мы понимаем, что не все связано только с иммунными реакциями. В частности, подвижность некоторых опухолевых клеток под действием БЦЖ может снижаться при помощи механизмов, в которых задействован, в частности, фибронектин. Возможны и другие биологические эффекты, которые предстоит исследовать, в том числе механизмы генерализации туберкулезной инфекции при применении вакцины.

Представленные данные в статье являются результатом одного из первых исследований в мире, доказывающих неоднозначную связь клинических и иммунологических последствий применения иммунотерапии. Безусловно, эта историческая работа, опубликованная сорок лет назад, и сегодня вызывает живой интерес врачей и ученых и представляет реальную ценность для клинической медицины. Во многом этому мы обязаны нашим замечательным ученым – авторам данной статьи.

Иммунотерапия острого лимфобластного лейкоза: ренессанс сорок лет спустя

А.А. Масчан

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
заместитель генерального директора
ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

С момента демонстрации в 1948 году возможности достижения полной клинико-гематологической ремиссии у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) при применении антиметаболитов и глюкокортикоидов, и до второй половины 60-х годов прошлого века окончательное излечение пациентов было невозможным, несмотря на добавление к инициальным режимам все новых препаратов – циклофосфамида, винкристина, даунорубицина, и существенное увеличение медианы длительности ремиссии. Только в конце 60-х годов внедрение ранней «профилактики нейрорлейкоза» и разработка режима длительной поддерживающей терапии 6-меркаптопурином и метотрексатом перевели излечение ОЛЛ из категории абсолютных утопий в реальность, которую сегодня старые гематологи все еще воспринимают как чудо, а молодые – как банальную данность.

В конце 1950-х – начале 1960-х годов Жоржем Мате с соавторами был продемонстрирован мощный антилейкемический эффект аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток как на мышиных моделях, так и у детей с ОЛЛ [1–6]. При этом Мате уже тогда ясно осознавал, что излечивающий эффект клеточной иммунотерапии может быть полностью реализован лишь при малом количестве резидуальных лейкемических клеток и оптимальном соотношении иммунных эффекторов и мишеней. Это привело Мате к идее о возможности излечения ОЛЛ путем индукции/стимуляции собственного противолейкемического иммунитета пациента, находящегося в ремиссии ОЛЛ. В своих исследованиях Мате с соавторами показали, что пациенты с ОЛЛ, которые получали регулярную вакцинацию БЦЖ с облученными донорскими лейкемическими клетками (без поддерживающей химиотерапии!) или без них, имели выживаемость существенно превышающую выживаемость реципиентов химиотерапии [7].

Идеи Мате приобрели большую популярность во многих странах, однако прогресс в понимании биологии ОЛЛ и, главное, революция в результатах эмпирической химиотерапии привели к тому, что постепенно интерес к иммунотерапии ОЛЛ практически полностью угас.

В Советском Союзе в 1970–1980-х годах вероятность выздоровления детей с ОЛЛ была примерно в десять раз меньше, чем в передовых странах, и даже в лучших центрах не превышала 25–30%. В конце 1970-х годов идеи Мате были развиты и применены в лечении пациентов с ОЛЛ молодым ассистентом кафедры педиатрии №1 2-го Московского медицинского института Александром Григорьевичем Румянцевым с соавторами, одно из исследований которых журнал публикует в данном номере. Исследователи проводили еженедельную БЦЖ-вакцинацию у пациентов в ремиссии на фоне поддерживающей терапии 6-меркаптопурином, метотрексатом и «реиндукций» винкристином и преднизолоном и получили ряд весьма интересных клинических и лабораторных феноменов (см. комментарий А.Г. Румянцева). Вызвав огромный интерес в профессиональном сообществе, получив множественные отклики и запросы на репринты статей, авторы не смогли сделать результаты этих исследований достоянием международной науки, поскольку железный занавес был в те годы открыт только для балета и, отчасти, хоккея.

Почему же иммунотерапия, столь блестяще стартовав, вскоре была, как казалось, окончательно забыта? Прежде всего, конечно, из-за колоссального прогресса в результатах химиотерапии, благодаря которому сегодня стало реальностью излечение 85–90% пациентов. Кроме того, режимы неспецифической иммунотерапии (БЦЖ, *corinebacterium parvum*) были достаточно трудоемкими и инвазивными. Наконец, было очевидно, что, будучи достаточно эффективной, иммунотерапия не предотвращала большинства реци-

дивов, что было связано как с неспособностью аутологических лимфоцитов распознавать «лейкемические» антигены, так и с отсутствием костимуляторной активации или, что выяснилось совсем недавно, с активной блокадой лейкемическими клетками цитотоксического действия лимфоцитов посредством активации PD-рецептора [8, 9].

Осознание обоих механизмов резистентности вкупе с технологической революцией в области генной инженерии привело к созданию новых иммунотерапевтических подходов, которые, несомненно, в ближайшие десять лет приведут к коренным изменениям в терапии ОЛЛ. Отсутствие или невозможность распознавания специфических лейкемических антигенов привело к идее использовать в качестве мишени пан-В-клеточные антигены, которые экспрессируются на поверхности как лейкемических, так и нормальных В-клеток, а отсутствие костимуляторной активации – к идее добиваться активации лимфоцитов через вовлечение других активационных молекул. Этот класс препаратов получил название *Bi(specific)T(cell)Engaging*-антител. Первой ласточкой стал блинатумаб – одноцепочечное химерное анти-CD19/анти-CD3 антитело, которое интимно связывает мишени – лейкемические бласты и нормальные предшественники В-лимфоцитов с Т-лимфоцитами-эффекторами через рецептор CD3, вызывающий их активацию [10]. Уже достаточно многочисленные исследования показывают высокую эффективность блинатумаба в лечении ОЛЛ как у взрослых, так и у детей [11–13]. Более того, прямое сравнение эффективности блинатумаба в лечении пациентов с рецидивами или рефрактерными формами ОЛЛ показало преимущество препарата перед стандартной интенсивной химиотерапией как с точки зрения вероятности достижения ремиссии, так и в отношении общей выживаемости [14]. Ожидается, блинатумаб окажется наиболее эффективным при лечении MRD(+)-пациентов [15]. Более того, некоторые пациенты после лечения блинатумабом оставались в ремиссии, не получив более никакой другой антилейкемической терапии. Очень примечательно, что, в отличие от эффекта инфузии донорских лимфоцитов, под влиянием блинатумаба Т-лимфоциты становятся «серийными убийцами», и каждый из них способен уничтожить множество лейкемических клеток [16].

Вторым революционным новшеством в лечении ОЛЛ стало создание Т-лимфоцитов с химерным антигенным рецептором – CAR-T. В этих «биороботах», генерируемых путем генетической трансфекции предшественников Т-лимфоцитов, распознающая одноцепочечная экстрамембранная часть искусственного рецептора, имеющая анти-CD19-специфичность, соединена с внутримембранной частью, в которой последовательно воспроизведены две активирующие последовательности костимуляторных молекул CD3z и 41BB. В результате, после связывания искусственной Т-клетки с антигеном происходит активация лимфоцита и лизис клетки-мишени. Первые исследования эффективности CAR-T в лечении рефрактерных В-линейных ОЛЛ вызвали невероятный и, несомненно, обоснованный ажиотаж, поскольку одно-единственное введение этих клеток позволяет более чем у 90% пациентов достичь ремиссии, которая сохраняется в течение длительного времени (максимальное наблюдение составляет более 5 лет) у большинства пациентов, ранее обреченных на смерть от лейкоза! [17–19].

Сегодня инициировано большое количество исследований, результаты которых в скором времени дадут более обширную информацию в отношении эффективности новых подходов к иммунотерапии ОЛЛ. Ясно, однако, что в ближайшем будущем иммунотерапевтические подходы бросят решительный вызов стандартной химиотерапии, какими бы выдающимися ни были результаты последней. Химиотерапия тяжела в проведении и непосредственно опасна для пациента; она влечет за собой множественные отсроченные токсические эффекты, не только существенно снижающие возможность жить полноценной здоровой жизнью, но и напрямую сокращающие ее продолжительность. К сожалению, наблюдение за тысячами пациентов, получивших лечение от ОЛЛ, показывает, что, как и для пациентов с лимфомой Ходжкина, термин «выжившие» применим к ним в гораздо большей степени, чем «выздоровевшие». И здесь ожидания от иммунотерапии, которая сможет заменить собой, по крайней мере, значительную часть постремиссионной химиотерапии, весьма высоки. Об этом кстати, сорок лет назад впервые громко заявил выдающийся ученый и мыслитель Жорж Мате.

Литература

1. Mathé G., Bernard J. Essai de traitement par l'irradiation X suivie de l'administration de cellules médullaires homologues de souris AkR atteintes

- de leucémie spontanée très avancée. Bull Cancer 1958; 45: 289.
2. Mathé G., Bernard J. Essai de traitement de la leucémie greffée L1210 par l'irradiation X suivie de transfusion de

cellules hématopoïétiques normales (isologues ou homologues, lymphoïdes ou myéloïdes, adultes ou embryonnaires. Rev Franç Etud Clin Biol 1959; 4: 442.

3. Mathé G., Bernard J., Schwarzenberg L., Larrieu M.J., Lalanne C., Amiel J.L., et al. Essai de traitement de sujets atteints de leucémie aiguë par irradiation suivie de transfusion de moelle osseuse homologue. *Rev Franç Etud Clin Biol* 1959; 4: 675–704.
4. Mathé G., Bernard J., de Vries M.J., Schwarzenberg L., Larrieu M.J., Amiel J.L., et al. Nouveaux essais de greffe de moelle osseuse homologue après irradiation totale chez des enfants atteints de leucémie aiguë en rémission. Le problème du syndrome secondaire chez l'homme. *Rev Hématol* 1960; 15: 115.
5. Mathé G., Amiel J.L., Schwarzenberg L., Cattani A., Schneider M. Haemopoietic chimera in man after allogeneic (homologous) bone marrow transplantation. Control of the secondary syndrome. Specific tolerance due to chimerism. *Brit Med J* 1953; 5373: 1633.
6. Mathé G., Amiel J.L., Schwarzenberg L., Cattani A., Schneider M., de Vries M.J., et al. Successful allogeneic bone marrow transplantation in man. Chimerism induced specific tolerance and possible antileukemic effects. *Blood* 1965; 25: 179.
7. Mathé G., Amiel J.L., et al. First result of active immunotherapy in the treatment of acute lymphoblastic leukaemia in man. *Lancet* 1969; 1: 697.
8. Köhnke T., Krupka C., Tischer J., Knösel T., Subklewe M. Increase of PD-L1 expressing B-precursor ALL cells in a patient resistant to the CD19/CD3-bispecific T cell engager antibody blinatumomab. *J Hematol Oncol* 2015.
9. Feucht J., Kayser S., Gorodezki D., Hamieh M., Döring M., Blaeschke F., et al. T-cell responses against CD19+ pediatric acute lymphoblastic leukemia mediated by bispecific T-cell engager (BiTE) are regulated contrarily by PD-L1 and CD80/CD86 on leukemic blasts. *Oncotarget* 2016 Nov 22; 7 (47): 76902–19.
10. Cheadle E.J. MT-103 Micromet/MedImmune. *Curr Opin Mol Ther* 2006 Feb; 8 (1): 62–8.
11. von Stackelberg A., Locatelli F., Zugmaier G., Handgretinger R., Trippett T.M., et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2016 Dec 20; 34 (36): 4381–9.
12. Topp M.S., Gökbuget N., Stein A.S., Zugmaier G., O'Brien S., Bargou R.C., et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16 (1): 57–66.
13. Topp M.S., Gökbuget N., Zugmaier G., Klappers P., Stelljes M., Neumann S., et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014 Dec 20; 32 (36): 4134–40.
14. Kantarjian H., Stein A., Gökbuget N., Fielding A.K., Schuh A.C., Ribera J.M., et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2017 Mar 2; 376 (9): 836–47.
15. Gökbuget N., Zugmaier G., Klinger M., Kufer P., Stelljes M., Viardot A., et al. Long-term relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab for the treatment of patients with minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2017 Apr; 102 (4): e132–e135.
16. Roskopf C.C., Schiller C.B., Braciak T.A., Kobold S., Schubert I.A., Fey G.H., et al. T cell-recruiting triplebody 19-3-19 mediates serial lysis of malignant B-lymphoid cells by a single T cell. *Oncotarget* 2014 Aug 15; 5 (15): 6466–83.
17. Tasian S.K., Gardner R.A. CD19-redirected chimeric antigen receptor-modified T cells: a promising immunotherapy for children and adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Ther Adv Hematol* 2015 Oct; 6 (5): 228–41.
18. Lee D.W., Kochenderfer J.N., Stetler-Stevenson M., Cui Y.K., Delbrook C., Feldman S.A., et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2015 Feb 7; 385 (9967): 517–28.
19. Maude S.L., Frey N., Shaw P.A., Aplenc R., Barrett D.M., Bunin N.J., et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014 Oct 16; 371 (16): 1507–17.

Применение элтромбопага у детей и молодых взрослых с приобретенной апластической анемией

О.В. Горонкова¹, Т.Ю. Салимова¹, И.И. Калинина¹,
А.А. Масчан^{1,2}, Г.А. Новичкова^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

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

Стандартная иммуносупрессивная терапия (ИСТ) антилимфоцитарным глобулином (АТГ) и циклоsporином у пациентов с приобретенной апластической анемией (ПАА) позволяет достичь гематологического ответа у двух третей пациентов, при этом приблизительно у трети из них развивается рецидив заболевания. У трети пациентов отмечается рефрактерное к ИСТ заболевание, сохраняется тяжелая цитопения и глубокий дефицит гемопоэтических стволовых клеток. У пациентов с рефрактерным или рецидивирующим заболеванием возможно применение альтернативных иммуносупрессивных препаратов, однако их эффективность невысока. Недавние исследования продемонстрировали эффективность элтромбопага в лечении пациентов с рефрактерной апластической анемией, а также в первой линии терапии в сочетании с ИСТ. Было показано, что лечение элтромбопагом позволяет не только повысить уровень тромбоцитов, но и получить ответ со стороны других ростков кроветворения. В данном исследовании проанализировано применение элтромбопага у 15 детей и молодых взрослых с ПАА: у 11 пациентов с рефрактерным заболеванием, у одного пациента – в связи с рецидивом и у трех – в первой линии терапии в сочетании со стандартной ИСТ. Общая эффективность лечения составила 40% (6 из 15 пациентов); основным нежелательным явлением было умеренное и обратимое повышение печеночных трансаминаз – у 20% пациентов (у 3 из 15). Полный гематологический ответ был достигнут у 20% (у 3 из 15 пациентов), при этом у двух пациентов ответ сохраняется после отмены препарата. Терапия элтромбопагом эффективна у пациентов с ПАА, рефрактерной к стандартной ИСТ, и может быть альтернативой трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у пациентов, не имеющих совместимых доноров. Терапия элтромбопагом в первой линии в сочетании со стандартной ИСТ в нашей небольшой группе пациентов также показала эффективность и безопасность.

Ключевые слова: приобретенная апластическая анемия, элтромбопаг, иммуносупрессивная терапия, дети.

Контактная информация:

Горонкова Ольга Владимировна, врач-гематолог, старший научный сотрудник отдела депрессий кроветворения, миелоидных лейкозов, редких и наследственных заболеваний ННПЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: 8 (495) 287-6570, доб. 5527
E-mail: goronkova@yandex.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-2-17-25

The use of eltrombopag in children and young adults with acquired aplastic anemia

O.V. Goronkova¹, T.Yu. Salimova¹, I.I. Kalinina¹,
A.A. Maschan^{1,2}, G.A. Novichkova^{1,2}

¹ National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

² Department of Hematology, Oncology and radiotherapy Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

The standard immunosuppressive therapy (IST) with antithymocyte globulin (ATG) and cyclosporine in treatment of acquired aplastic anemia (AA) results to hematologic response in two thirds of patients, and approximately one third of the responding patients is relapsed. One third of patients have disease that is refractory to IST, with persistent severe cytopenia and a profound deficit in hematopoietic stem cells. In patients with refractory or recurrent disease, the use of alternative immunosuppressive drugs is possible, but the efficacy of the latter does not high. Recent studies have demonstrated the efficacy of eltrombopag in refractory aplastic anemia and in the first line of therapy in combination with IST. It has been shown eltrombopag not only restored the level of platelets, but was associated with multilineage clinical responses. In this study we analyzed the use of eltrombopag in 15 children and young adults with AA: 11 patients in refractory disease, one patient in relapse and three patients in the first line of therapy in combination with IST. The overall efficacy with treatment was 40% (6/15). The main adverse event was moderate and reversible increase of hepatic transaminases (3/15, 20%). A complete hematologic response was achieved in 3/15 patients (20%), and in 2 patients the response is continued after drug withdrawal. Eltrombopag is effective in patients with refractory AA, and it may be an alternative option in patients who do not have suitable donors for hematopoietic stem cells transplantation (HSCT). The first-line treatment with eltrombopag in combination with standard IST in our small group of patients also showed efficacy (60%) and safety.

Key words: acquired aplastic anemia, eltrombopag, immunosuppressive therapy, children.

Correspondence:

Olga V. Goronkova, MD. Department of hematopoiesis depressions, myeloid leukemias, rare and inherited diseases, National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev.
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
Tel.: +7 (495) 287-6570, ext. 5527
E-mail: goronkova@yandex.ru

Приобретенная апластическая анемия (ПАА) – редкое заболевание крови, характеризующееся панцитопенией различной выраженности, не имеющей тенденции к спонтанному восстановлению, и сниженной клеточностью костного мозга при отсутствии цитологических, цитогенетических и молекулярно-генетических признаков миелофиброза, острого лейкоза или миелодиспластического синдрома. По этиологическому принципу ПАА подразделяют на три основные группы: идиопатические (до 80%), когда причину развития апластической анемии (АА) установить не удается; гепатит-ассоциированные (до 20%), когда имеется связь с перенесенным за 0,5–6 месяцев аутоиммунным гепатитом, и лекарственные (1–2%). По степени тяжести ПАА подразделяют на сверхтяжелую, тяжелую и нетяжелую формы в соответствии с критериями, предложенными *B. Camitta* и *соавт.* в 1997 году [1–4].

В большинстве случаев ведущий механизм развития недостаточности костного мозга – иммуноопосредованная деструкция гемопоэтических клеток и клеток-предшественников [5]. Известно, что в костном мозге у пациентов с АА выявляется увеличение числа активированных цитотоксических Т-лимфоцитов. Эффекты цитотоксических Т-лимфоцитов опосредованы, в частности, за счет Fas-лиганд-индуцированного апоптоза гемопоэтических клеток-предшественников. Результатом атаки иммунной системы является выраженное уменьшение числа гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), вследствие чего развивается панцитопения в периферической крови [6]. К обычным клиническим проявлениям тяжелой апластической анемии (ТАА) относятся анемия, требующая трансфузий эритроцитной массы, серьезные кровотечения, требующие трансфузий тромбоцитного концентрата в результате тромбоцитопении, а также бактериальные или грибковые инфекции, развивающиеся в результате нейтропении.

Лечение апластической анемии необходимо назначать незамедлительно после установления диагноза. Современная терапия первой линии включает два метода лечения – аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от родственного HLA-совместимого донора (сиблинга) и иммуносупрессивную терапию (ИСТ) в случае отсутствия совместимого сиблинга. Предпочтительный метод лечения, особенно у молодых пациентов, – аллогенная ТГСК от HLA-совместимого сиблинга, которая позволяет излечить пациента и достичь выживаемости, по разным данным, от 75 до 90% [7]. Однако лишь менее 30% пациентов имеют совместимого брата или сестру, и реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) существенно влияет на долгосрочное качество жизни. Раннее применение ИСТ при отсутствии возможности трансплантации приво-

дит к улучшению течения заболевания у двух третей пациентов. На сегодняшний день стандарт лечения пациентов с впервые диагностированной ПАА – назначение лошадиного антиtimoцитарного глобулина (АТГ) и циклоспорина А [8–10]. Вероятность полного или частичного восстановления кроветворения через 120 дней после проведения курса АТГ составляет, по разным данным, от 50 до 70% [11–13]. Медиана интервала до достижения гематологического ответа (без необходимости заместительных трансфузий эритроцитной массой и тромбовзвесью) – около 90 дней, в течение этого срока пациенты нуждаются в регулярной трансфузионной терапии, а также профилактики и лечении инфекций, осложняющих тяжелую нейтропению. Общая выживаемость пациентов, которые получили ИСТ или ТГСК от родственного донора в первой линии терапии, сопоставима и составляет 70–80%, однако бессобытийная выживаемость пациентов после ИСТ существенно ниже – 30–40%. К основным событиям относится рефрактерность к первому курсу ИСТ (приблизительно у трети больных), рецидив заболевания (приблизительно у трети ответивших пациентов), а также клональные осложнения (ПНГ, МДС или ОМЛ) [14, 15].

С целью улучшения результатов ИСТ первой линии проводились различные исследования по добавлению к стандартной ИСТ других иммуносупрессивных агентов, таких как сиролимус, микофенолата мофетил, которые не показали значимого влияния на результаты ИСТ [16, 17]. Добавление к иммуносупрессивной терапии гемопоэтических цитокинов, таких как гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), эритропоэтин (ЭПО), гранулоцитарно-моноцитарный КСФ (ГМ-КСФ), не продемонстрировало дополнительных преимуществ в отношении гематологического ответа [18, 19]. По данным крупного рандомизированного исследования, проведенного EBMT, добавление гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ленограстима или филграстима) ежедневно в дозе 5–10 мкг/кг массы тела в сутки может сократить длительность «критической» нейтропении и снизить риск инфекционных осложнений, без влияния на сроки восстановления числа тромбоцитов и повышение уровня гемоглобина [20].

В настоящее время сохраняется потребность в новых препаратах, которые могли бы улучшить результаты терапии ПАА. В последние годы внимание исследователей привлекли агонисты рецепторов тромбопоэтина (ТПО), а именно препарат элтромбопаг (Револейд®, ГлаксоСмитКляйн, Великобритания), который прошел клинические испытания и успешно применяется в лечении взрослых пациентов и детей с иммунной тромбоцитопенией (ИТП) для повышения количества тромбоцитов. Другие гемопоэтические факторы роста (Г-КСФ, ЭПО) действуют только на

более детерминированные миелоидные или эритроидные клетки-предшественники, отсутствующие при ПАА, так как при этом заболевании нарушение процесса кроветворения формируется на ранних стадиях образования ГКС [21]. ТПО регулирует главным образом продукцию тромбоцитов, связываясь с рецептором с-MPL на мегакариоцитах, и приводит к созреванию и отшнуровке тромбоцитов. Гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники также экспрессируют на своей поверхности с-MPL; эксперименты по культивированию клеток у мышей показали, что добавление ТПО в культуру ГСК и клеток-предшественников гемопоэза приводило к их пролиферации [22]. Это позволило предположить, что применение агонистов рецепторов ТПО может быть эффективно при синдромах недостаточности костного мозга. У человека мутации в гене с-MPL приводят к развитию врожденной амегакариоцитарной тромбоцитопении, которая изначально выявляется у детей как изолированная тромбоцитопения и прогрессирующая панцитопения, вызванная уменьшением числа ГКС в костном мозге [23]. Таким образом, несмотря на высокий уровень эндогенного тромбопоэтина при ТАА, клиническую активность агонистов ТПО, а именно элтромбопага, стали изучать при приобретенной апластической анемии.

Элтромбопаг (Револейд®) – активный при приеме внутрь агонист рецептора тромбопоэтина, который получил одобрение и активно применяется во многих странах для лечения иммунной тромбоцитопении, а также одобрен в США, странах ЕС и России для лечения взрослых пациентов с тяжелой апластической анемией, имеющих неудовлетворительный ответ на стандартную иммуносупрессивную терапию. Элтромбопаг представляет собой синтетический агонист рецептора небелковой структуры, который селективно связывается с трансмембранного и юкстамембранного домена с-MPL-рецептора тромбопоэтина на участках, отличных от мест связывания эндогенного тромбопоэтина. Следовательно, элтромбопаг не конкурирует за участки связывания с нативной молекулой, обеспечивая дополнительные эффекты. Он стимулирует гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники в костном мозге, что может приводить к увеличению не только количества тромбоцитов, но и количества эритроцитов и нейтрофилов, то есть восстановлению гемопоэза у пациентов с аплазией костного мозга [24].

Терапия второй линии при рефрактерном течении или рецидиве заболевания включает повторный курс АТГ от того же или другого вида животного (лошадиный/кроличий АТГ), алемтузумаб, реже циклофосфамид, даназол и другие иммуносупрессивные агенты, однако эффективность этих вариантов альтернативной терапии без ТГСК не превышает 30–50%,

заболевание зачастую приобретает персистирующий характер [25–27]. Тактика ведения таких пациентов представляет сложную проблему. По результатам нерандомизированного проспективного исследования эффективности и безопасности элтромбопага Американской группы Национального института здоровья США (NIH), проведенного у взрослых пациентов с тяжелой апластической анемией, рефрактерной к стандартной ИСТ, лечение пероральным элтромбопагом в дозах ≤ 150 мг один раз в день в течение 12–16 недель приводило к достижению гематологического ответа со стороны одной, двух или трех клеточных линий у 40% пациентов [28]. Трехлинейный ответ был достигнут примерно у половины ответивших пациентов (20%); у пациентов с устойчивым ответом стабильные гематологические показатели сохранялись после прекращения лечения элтромбопагом. В целом пациенты хорошо переносили элтромбопаг; в качестве основного дозозимитирующего токсического проявления у 10% из них отмечали повышение уровня печеночных трансаминаз, полностью обратимое при прекращении приема элтромбопага [29]. Это исследование показало, что у пациентов с АА стимулятор рецептора тромбопоэтина элтромбопаг – это потенциально эффективный препарат не только для ускорения восстановления числа тромбоцитов до клинически безопасных значений, но и для повышения вероятности достижения полной и частичной трехлинейной гематологической ремиссии.

Обсуждаемым в экспертной среде риском применения стимуляторов гемопоэза является развитие вторичных клональных гемопатий – миелодиспластических синдромов и острых миелоидных лейкозов. Этот риск у реципиентов комбинированной иммуносупрессивной терапии без ростовых факторов оценивается в 10–15% при сроках наблюдения до 10 лет [30]. Взаимосвязь клональной эволюции и приема элтромбопага у пациентов с ПАА до конца не изучена. В клиническом исследовании NIH применения элтромбопага при рефрактерной ПАА у 18% пациентов были выявлены новые цитогенетические аномалии в среднем через 6 месяцев (от 3 до 30 месяцев) от начала лечения. По оценочным данным, большинство из этих пациентов не достигли ответа на лечение. Наиболее часто наблюдались изменения 7 хромосомы (моносомия, делеция), а также трисомия 8, 21 и делеция 13q. Все пациенты, у которых была выявлена клональная прогрессия, досрочно прекратили прием элтромбопага. Лишь у одного пациента с моносомией 7 произошла трансформация в миелоидный лейкоз, остальным пациентам с нарушениями по 7 хромосоме была проведена успешная аллогенная трансплантация стволовых клеток. В одном случае аномальные клоны появлялись транзиторно и исчезали после прекращения лечения. Ни у одного

пациента с гематологическим ответом при морфологическом и стандартном цитогенетическом анализе костного мозга каждые 6 месяцев не было признаков клональной эволюции с изменением 7 хромосомы, и лишь у двух пациентов, достигших ответа на терапию элтромбопагом, через 9 и 13 месяцев была выявлена делеция 13q, которая расценивается как прогностически благоприятная цитогенетическая аномалия у пациентов с МДС, возникшим на фоне ТАА [31]. У одного из этих пациентов ответ сохранялся и после отмены препарата. Гипотеза клональной эволюции состояла в том, что стимуляция фактором роста вызвала дестабилизацию генома посредством стимуляции пролиферации ГСК, что приводило к ускорению истощения теломер и последующему появлению клонального гемопоэза [32]. Следует отметить, что рефрактерность к терапии – это отдельный фактор риска прогрессирования, хотя истинная частота клональной эволюции в этой группе остается неизвестной. Стойкий гематологический ответ на проведение ИСТ ассоциируется с лучшими результатами долгосрочной выживаемости и снижением риска клональной эволюции [33]. Таким образом, наряду с предотвращением развития краткосрочных осложнений ТАА, а именно инфекционных осложнений и кровотечений, добавление элтромбопага к ИСТ также могло бы служить методом профилактики клональных осложнений.

Успех применения элтромбопага у пациентов с рефрактерной ТАА побудил ряд дальнейших исследований элтромбопага при апластической анемии, в том числе в первой линии в сочетании с ИСТ. Американская группа NIH в 2012 году инициировала проведение нерандомизированного проспективного исследования по применению элтромбопага в первой линии терапии у взрослых пациентов с ТАА в качестве дополнения к лошадиному АТГ и циклоспорино, которое продолжается до настоящего времени [34]. Пациентов, вошедших в исследование, разделили на три когорты: в 1-й когорте пациенты получали элтромбопаг с 14-го дня АТГ, лечение продолжалось до 6 месяцев; во 2-й когорте лечение элтромбопагом начинали с 14-го дня АТГ и продолжали до 3 месяцев; в 3-й когорте пациенты получали элтромбопаг с 1-го дня АТГ до 6 месяцев. Первичной конечной точкой этого исследования была частота достижения гематологического ответа через 3 и 6 месяцев от начала лечения АТГ. Промежуточные результаты этого исследования свидетельствовали о том, что добавление элтромбопага к стандартной ИСТ в первой линии улучшает гематологический ответ на 20% в сравнении с историческим контролем – стандартной ИСТ (с 65 до 84% через 6 месяцев терапии) [35]. Кроме того, была отмечена более высокая частота общего гематологического ответа в 3-й когорте – с более

ранним (с 1-го дня ИСТ) началом лечения элтромбопагом (в 3-й когорте – 95%, а в 1-й и 2-й когортах – 84%); при этом частота полного гематологического ответа в 3-й когорте составила 60%.

Применение элтромбопага в первой линии терапии ПАА активно изучают в клинических исследованиях по всему миру как в сочетании с АТГ и/или циклоспорином, так и в качестве монотерапии при нетяжелой АА. В нашем центре элтромбопаг применяют у детей и молодых взрослых с ПАА, рефрактерной к первому или второму курсу АТГ, есть небольшой опыт применения этого препарата в первой линии терапии.

Опыт применения элтромбопага у детей и молодых взрослых с приобретенной апластической анемией в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

В нашем центре проведен анализ применения элтромбопага у 15 пациентов с ПАА (табл.). У 11 из этих пациентов была констатирована рефрактерность к 1–2 курсу комбинированной ИСТ антитимоцитарным глобулином и циклоспорином А с Г-КСФ или без него; один пациент получал элтромбопаг в сочетании с циклоспорином по поводу рецидива ПАА; три пациентки получали элтромбопаг в первой линии терапии в сочетании с комбинированной ИСТ антитимоцитарным глобулином, циклоспорином А и Г-КСФ (рис. 1). У 10 из этих пациентов был установлен диагноз «идиопатическая АА», у пяти – «гепатит-ассоциированная АА». По степени тяжести АА у девяти пациентов диагностирована сверхтяжелая форма, у четырех – тяжелая форма и у двух – нетяжелая ее форма. Рефрактерность определялась при отсутствии гематологического ответа в течение 90–120 дней от начала курса АТГ и циклоспорином А. Соотношение по полу составляло 1,1:1 (8 мальчиков и 7 девочек). Медиана возраста пациентов на момент назначения элтромбопага – 14,8 года (от 7,3 до 23 лет). Статус АА у 11 рефрактерных к ИСТ пациентов на момент начала применения элтромбопага распределялся следующим образом: пять пациентов получили элтромбопаг в связи с рефрактерностью к одному курсу АТГ (трое из них – через 10–14 дней от начала второго курса АТГ); четыре пациента – в связи с рефрактерностью к двум курсам АТГ и еще два пациента – в связи с достижением лишь минимального ответа на первый курс АТГ. Сопутствующую терапию циклоспорином А получали 14 из 15 пациентов, и 13 из 15 пациентов получали Г-КСФ. Циклоспорин не получал один пациент с минимальным ответом на первый курс АТГ в связи с отменой препарата по причине нефротоксичности и необходимости проведения противогрибковой терапии по поводу генерализованной грибковой инфекции. Г-КСФ не получали две пациентки с нетяжелой ПАА. Прочие сопутствующие

Таблица

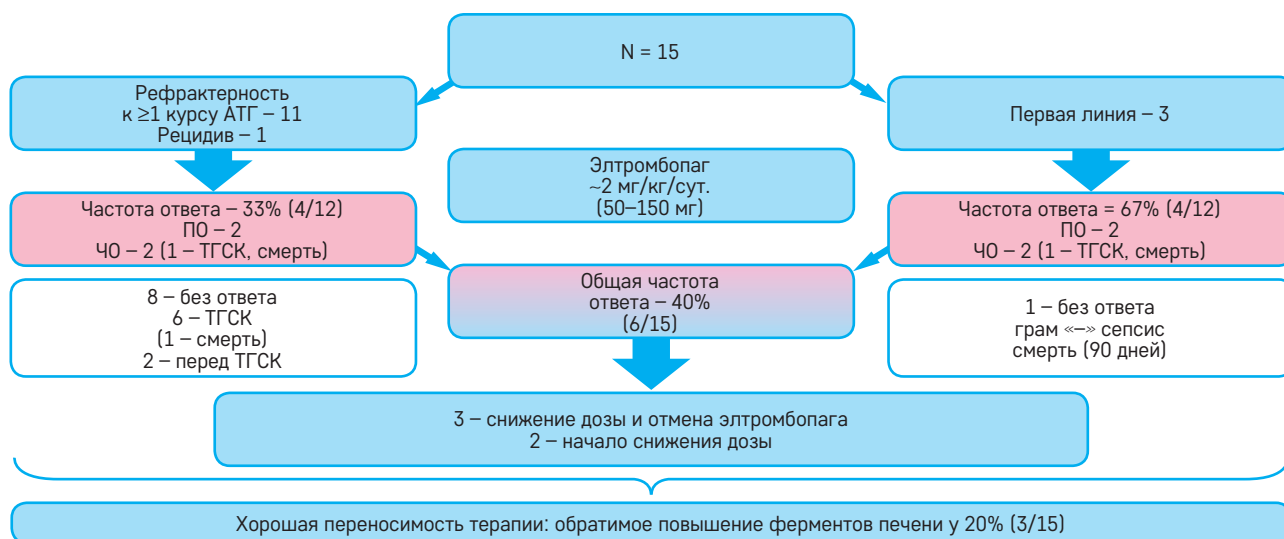
Применение элтромбопага у детей и молодых взрослых с ПАА (собственный опыт, 2012–2017 гг.)

№	Пол/возраст (годы)	Диагноз/интервал ИСТ – элтромбопаг	Предшествующая ИСТ	Ответ на ИСТ	Доза/длит. терапии элтр.	Ответ/время до ответа (дни)	Токсичность	Исход/длительность наблюдения
1	М/14	СТААи 0,5 мес	2 АТГ + ЦсА	Нет	150 мг 7,7 мес	Нет	Нет	Жив/ТГСК гапло + 19,5 мес
2	М/14	СТААи 8,3 мес	АТГ + ЦсА	Нет	50–150 мг 3,5 мес	Нет	Нет	Жив/ТГСК нерод. + 12,5 мес
3	М/16	ТААг 5,1 мес	2 АТГ + ЦсА	Нет	50–150 мг 3,3 мес	Нет	Нет	Жив/ТГСК нерод. + 15 мес
4	М/8	ТААг 3 мес	2 АТГ + ЦсА	Нет	50–100 мг 3,3 мес	Нет	Нет	Жив/ТГСК нерод. + 7,6 мес
5	М/18	СТААи 3,5 мес	2 АТГ + ЦсА	Нет	150 мг 3 мес	Нет	Нет	Жив/ТГСК нерод. + 15 мес
6	Ж/12	СТААг 0,6 мес	2 АТГ + ЦсА	Нет	100–150 мг 3,3 мес	Нет	Нет	Умерла/ТГСК гапло
7	Ж/7	СТААг 0,5 мес	2 АТГ + ЦсА	Нет	50–100 мг 11 мес	Да 156	Нет	Жива/ПО + 2,5 мес
8	Ж/11	СТААи 3 мес	2 АТГ + ЦсА	Нет	100–150 мг 6 мес	Да 64	Нет	Жива/ПО + 2,5 мес
9	М/12	ТААи 2,5 мес	АТГ + ЦсА	Нет	50–75 мг 10 мес	Нет	Печеночная	Жив/НО план. ТГСК
10	Ж/15	НТААи 4,2 мес	АТГ + ЦсА	Мин	50–150 мг 2,1 мес	Нет	Нет	Жива/НО
11	М/23	СТААи 4 мес	АТГ + ЦсА	Мин + генер. асперг.	50–150 мг 3 мес	Да 42	Печеночная	Жив / ЧО + 1,1 года
12	М/20	ТААи рецидив 9 мес / ПО 2 АТГ	ЦсА + ЭЛТ	ЧО	100–150 мг 12 мес	Да 52	Печеночная	Умер/ТГСК нерод./ отторжение / ТГСК гапло
13	Ж/18	СТААи 55 дней	лАТГ + ЦсА	Первая линия	50–150 мг 7 мес	Да 98	Нет	Жива/ЧО 9 мес
14	Ж/17	НТАА 4 дня	лАТГ + ЦсА	Первая линия	150 мг 91 день	Да 38	Нет	Жива/ПО 3,5 мес
15	Ж/17	СТААи 57 дней	лАТГ + ЦсА	Первая линия	150 мг 64 дня	Нет	Нет	Умерла 90-й день от лАТГ

Сокращения: ИСТ – иммуносупрессивная терапия; М – мужской пол; Ж – женский пол; СТАА – сверхтяжелая апластическая анемия; ТАА – тяжелая апластическая анемия; НТАА – нетяжелая апластическая анемия; лАТГ – лошадиный антилимфоцитарный глобулин; ЦсА – циклоспорин А; ЭЛТ – элтромбопаг; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; НО – нет ответа; гапло – гаплоидентичный донор; нерод. – неродственный донор.

Рисунок 1

Анализ применения элтромбопага у пациентов с ПАА (собственный опыт, 2012–2017 гг.).



Примечание: АТГ – антилимфоцитарный глобулин; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

препараты: позаконазол принимали 10 пациентов, вориконазол – 2, флуконазол – 1, деферазирокс – 2, гормональные контрацептивы – 4 пациента.

Результаты оценки токсичности. У 3 (20%) из 15 пациентов были отмечены токсические проявления в виде повышения уровня печеночных трансаминаз ≥ 3 ВГН при приеме максимальной дозы (150 мг/сут), их расценивали как связанные с приемом элтромбопага. Эти пациенты получали следующие сопутствующие препараты: пациент № 9 – позаконазол, деферазирокс, Г-КСФ и циклоsporин А; пациент № 11 – вориконазол и Г-КСФ; пациент № 12 – циклоsporин А. Эти проявления были обратимы и полностью разрешились после перерыва в приеме элтромбопага в течение 5–7 дней. В дальнейшем все три пациента продолжили прием препарата и достигли парциального гематологического ответа (пациенты № 11 и № 12) и минимального тромбоцитарного ответа (пациент № 9). Следует отметить, что при применении элтромбопага в первой линии (пациентки № 13–15) признаков печеночной токсичности не наблюдалось, несмотря на сопутствующую терапию потенциально гепатотоксичными препаратами (позаконазол, деферазирокс, гормональные контрацептивы).

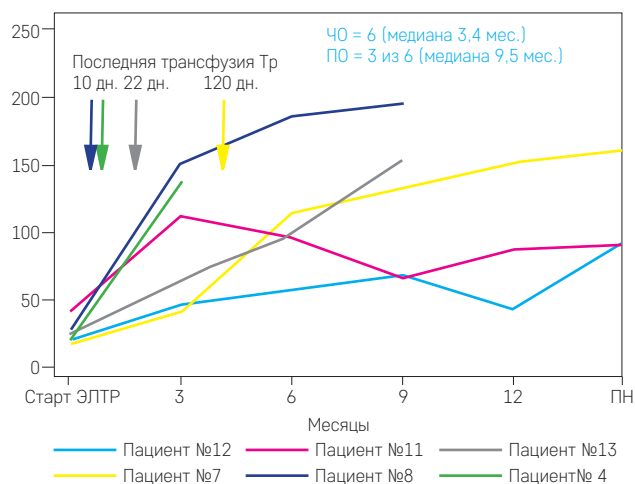
Результаты оценки эффективности. В целом у 6 (40%) из 15 пациентов был достигнут трехлинейный парциальный/полный гематологический ответ. Из этих шести пациентов двое получали элтромбопаг в связи с рефрактерностью к двум курсам ИСТ (пациенты № 7 и № 8); один – в связи с минимальным ответом на первый курс ИСТ и генерализованной грибковой инфекцией (пациент № 11); один пациент с идиопатической тяжелой АА получал элтромбопаг и циклоsporин А по поводу рецидива ТАА (пациент № 12). Две пациентки (№ 13 и № 14) в возрасте 17–18 лет получали элтромбопаг в сочетании с комбиниро-

ванной ИСТ в первой линии терапии. Частота ответа в группе пациентов с рефрактерным/рецидивирующим заболеванием составила 33% (у 4 из 12 пациентов), а в первой линии терапии – 67% (у 2 из 3 пациентов). Медиана времени до достижения парциального ответа на лечение в группе всех пациентов – 63 дня (от 42 до 156 дней). Доза, на которой был достигнут трехлинейный ГО, – 100–150 мг (2 мг/кг) в сутки. Пациент № 11, 20 лет, с рецидивом АА, достигший парциального гематологического ответа, в дальнейшем получил ТГСК от неродственного HLA-совместимого донора и умер в результате отторжения трансплантата и неудачи повторной ТГСК от гаплоидентичного донора. У двух пациентов (№ 12 и № 14) с частичным гематологическим ответом элтромбопаг был успешно отменен, ответ сохранялся в течение соответственно 1 года и 1 месяца наблюдения. Еще у двух пациенток (№ 7 и № 8) с рефрактерной к двум курсам АТГ СТАА через 64 и 156 дней соответственно был достигнут частичный гематологический ответ, а через 5,4 и 12,1 месяца – полный гематологический ответ, снижение дозы элтромбопага начато при сохранении стабильных показателей гемограммы. Динамика уровня тромбоцитов и гранулоцитов у шести пациентов с гематологическим ответом представлена на рисунках 2, 3.

У пациента № 9 через 60 дней от начала приема элтромбопага был отмечен минимальный ответ со стороны тромбоцитарного роста в виде увеличения уровня тромбоцитов более 10 тыс./мкл, уменьшения геморрагического синдрома и трансфузионной зависимости. Этот пациент продолжает терапию элтромбопагом в дозе 50 мг/сут (1 мг/кг) в связи с непереносимостью более высоких доз из-за печеночной токсичности. В ближайшее время ему планируется проведение ТГСК от альтернативного донора.

Рисунок 2

Динамика числа тромбоцитов на фоне лечения элтромбопагом у пациентов с гематологическим ответом (n=6)



Примечание: ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ; Тр — тромбоциты; ЭЛТПР — элтромбопаг; дн. — дни; мес. — месяцы; ПН — последующее наблюдение.

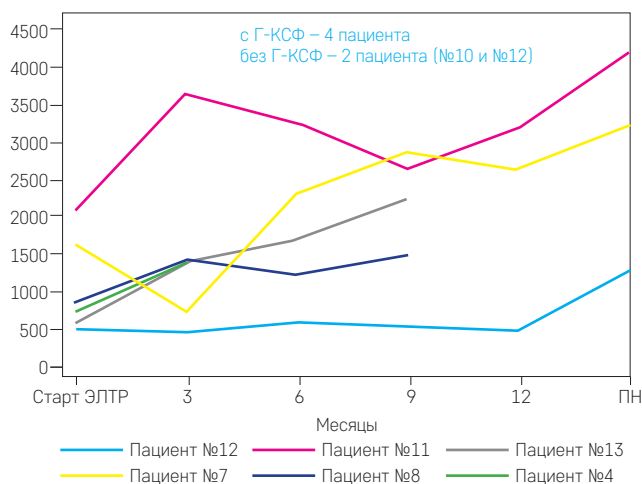
У 9 (60%) из 15 пациентов гематологический ответ достигнут не был. Медиана лечения элтромбопагом у неответивших пациентов составила 102 дня (от 63 до 231 дня). Шесть пациентов в дальнейшем получили ТГСК от альтернативных доноров и находятся на разных сроках после ТГСК с удовлетворительной функцией костного мозга. Еще один пациент остается зависимым от трансфузий и ожидает ТГСК от альтернативного донора. В этой группе две пациентки со сверхтяжелой идиопатической ПАА умерли от граммотрицательного сепсиса: пациентка № 15 получала элтромбопаг в первой линии в сочетании с комбинированной ИСТ, гематологический ответ не был достигнут, умерла через 2 месяца от начала терапии элтромбопагом; пациентка № 6 получала элтромбопаг в связи с рефрактерностью к двум курсам АТГ, умерла в результате инфекционных осложнений после ТГСК (см. табл.).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наш опыт применения элтромбопага у 15 пациентов с ПАА свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности применения этого препарата у детей и молодых взрослых, что соответствует данным, полученным в других клинических исследованиях, проведенных у взрослых пациентов с ИТП и рефрактерной апластической анемией. Данные по эффективности (достижение трехлинейного ГО у 40% пациентов) также соответствуют данным проведенных клинических исследований [18, 19], однако их интерпретация затруднена из-за небольшого размера выборки, неоднородности группы и невозможности объяснения достижения ГО исключительно действием элтромбопага у рефрактерных пациентов с учетом того факта, что четыре пациента из этой

Рисунок 3

Динамика числа гранулоцитов на фоне лечения элтромбопагом у пациентов с гематологическим ответом (n=6)



Примечание: Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ЭЛТПР — элтромбопаг; мес. — месяцы; ПН — последующее наблюдение.

группы получили элтромбопаг до 90–120-го дня от начала последнего курса АТГ; медиана интервала от последнего курса АТГ до начала терапии элтромбопагом — 3 месяца (от 0,5 до 8,3 месяца).

Тем не менее терапия элтромбопагом у 6 из 15 пациентов оказалась эффективной: у пациента № 11 с минимальным ответом на первый курс ИСТ и генерализованной грибковой инфекцией был достигнут стойкий парциальный ответ и контроль грибковой инфекции; у двух пациенток (№ 7 и № 8) с ПАА, рефрактерной к двум курсам ИСТ, достигнут полный гематологический ответ, что позволило избежать ТГСК от неродственного/гаплоидентичного донора; у пациента № 12 с рецидивом ПАА достигнут парциальный ответ, это помогло дождаться ТГСК от неродственного HLA-совместимого донора; в двух случаях, у пациенток № 13 и № 14 в возрасте 17 и 18 лет, применение элтромбопага в первой линии в комбинации с ИСТ ускорило достижение соответственно парциального и полного ответов, что позволило выписать их из Центра под наблюдение взрослого гематолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате оценки применения элтромбопага у наших пациентов с рефрактерной ПАА остается ряд неясных вопросов. Во-первых, обусловлено ли достижение гематологического ответа непосредственно ответом на элтромбопаг, или это было результатом комбинированного воздействия ИСТ и элтромбопага? Во-вторых, может ли терапия элтромбопагом у пациентов, рефрактерных к двум и более курсам ИСТ, быть альтернативой ТГСК от неродственного/гаплоидентичного донора?

По нашим данным, имеются интересные наблюдения в отношении сроков ТГСК от альтернативных

доноров и длительности терапии элтромбопагом. В соответствии с протоколом Аплазия-2008, принятым в нашем Центре для лечения пациентов с ПАА, при неудовлетворительном ответе на первый курс ИСТ через 90–120 дней пациентам проводят второй курс и параллельно начинается поиск неродственного HLA-совместимого донора в международном регистре. Из 11 пациентов с неудовлетворительным ответом на первый курс ИСТ у 10 пациентов с тяжелой и сверхтяжелой ПАА был инициирован поиск неродственного HLA-совместимого донора (одной пациентке с нетяжелой ПАА проведение ТГСК не планировали, была продолжена терапия циклоспином А и элтромбопагом). Для 6 из 10 пациентов альтернативный донор был найден, эти пациенты получили второй курс ИСТ и терапию элтромбопагом, не ответили на проводимую терапию через 3–7,7 месяца (медиана 3,3 месяца) и получили ТГСК от альтернативного донора (4 – от неродственного донора, 2 – от гаплоидентичного донора). У 4 пациентов неродственный совместимый донор в международном регистре найден не был, родители этих пациентов имели противопоказания к донорству, этим детям продолжали терапию элтромбопагом в течение более длительного времени (медиана – 6 месяцев, диапазон 3–11 месяцев); у троих из них был достигнут трехлинейный гематологический ответ на элтромбопаг, у одного – тромбоцитарный ответ. Отметим, что у двух пациентов с трехлинейным ответом впоследствии был достигнут полный гематологический

ответ, который сохраняется после отмены препарата (медиана наблюдения после достижения ответа – 2,5 месяца), необходимость в ТГСК в настоящее время отсутствует.

И наконец, третий вопрос, который волнует экспертов в области гематологии по всему миру, – отдаленные последствия терапии элтромбопагом, а именно, существует ли риск развития клональных осложнений АА при терапии элтромбопагом. До сих пор неизвестно, приводит ли терапия элтромбопагом в первой линии к развитию клональных аномалий, поэтому проводить такую терапию следует исключительно в рамках клинических исследований с регулярной оценкой анализов крови, морфологическим и цитогенетическим анализом костного мозга. Для оценки эффективности и безопасности применения элтромбопага в первой линии терапии ПАА необходимо проведение хорошо спланированных, рандомизированных исследований у взрослых и детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

О.В. Горонкова <http://orcid.org/0000-0001-8571-5395>

Е.В. Сунцова <http://orcid.org/0000-0001-8404-1800>

Г.А. Новичкова <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

1. Camitta B.M. Criteria for severe aplastic anaemia. *Lancet* 1988; 1 (8580): 303–4.
2. Marsh J.C.W., Ball S.E., Cavenagh J. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2009; 147 (1): 43–70.
3. Dezern A.E., Brodsky R.A. Clinical management of aplastic anemia. *Expert Rev Hematol* 2011; 4 (2): 221–30.
4. Новичкова Г.А., Масчан М.А., Байдильдина Д.Д., Богачева Н.Ю., Жарикова Л.И., Кравченко Е.Г., Шнейдер М.М., Масчан А.А. Клинико-лабораторные варианты течения и результаты терапии гепатит-ассоциированных апластических анемий у детей // *Тер. Архив*, 2007, № 7, с. 57–61.
5. Young N.S., Bacigalupo A., Marsh J.C.W. Aplastic Anemia: pathophysiology and treatment. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2010; 16 (1): S119–S125.
6. Maciejewski J.P., Selleri C., Sato T., Anderson S., Young N.S. Increased expression of Fas antigen on bone marrow CD34+ cells of patients with aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1995; 91 (1): 245–52.
7. Storb R., Blume K., O'Donnell M. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin to condition patients with aplastic anemia for allogeneic marrow transplantations: The experience in four centers. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2001; 7 (1): 39–45.
8. Scheinberg P., Nunez O., Weinstein B., Biancotto A., Wu C.O., Young N.S. Horse versus rabbit anti-thymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 2011; 365 (5): 430–8.
9. Maschan M.A., Novichkova G.A., Baydildina D.D., Suntzova E.V., Kravchenko E.G., Goronkova O.V., Zharikova L.Y., Bogacheva N.Y., Maschan A.A. Horse ATG (ATGAM) vs rabbit ATG (Fresenius) for treatment of aplastic anemia in children: results prospective double blind randomized single-center trial. *Bone marrow transplantation* 2004; 33 (suppl): S27 abstr 0163.
10. Shin S.H., Lee S.E., Lee J.W. Recent advances in treatment of aplastic anemia. *Korean J Intern Med* 2014; 29 (6): 713–26.
11. Marsh J.C.W., Ball S.E., Cavenagh J., et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2009; 147 (1): 43–70.
12. Young N.S., Calado R.T., Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006; 108 (8): 2509–19.
13. Баранбаева П.З., Омарова К.О., Новичкова Г.А., Масчан М.А., Литвинов Д.В., Жарикова Л.И., Сунцова Е.В., Масчан А.А. Сравнительная эффективность монотерапии циклоспином А и комбинированной иммуносупрессивной терапии антитимоцитарным глобулином и

- циклоспорином А у детей с приобретенной апластической анемией // Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии, 2006; 5 (1): 10–14.
14. Scheinberg P., Young N.S. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood* 2012; 120 (6): 1185–96.
 15. Новичкова Г.А. Иммуносупрессивная терапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в лечении детей с приобретенной апластической анемией // Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук /Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава, М., 2009.
 16. Scheinberg P., Nunez O., Wu C., Young N.S. Treatment of severe aplastic anaemia with combined Immunosuppression: anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil. *Br J Haematol* 2006; 133: 606–11.
 17. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O. Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective randomized study. *Haematol* 2009;94:348–354.
 18. Gurion R., Gafter-Gvili A., Paul B. Hematopoietic growth factors in aplastic anemia patients treated with immunosuppressive therapy-systematic review and meta-analysis. *Hematol* 2009; 94 (5): 712–9.
 19. Marsh J.C., Ganser A., Stadler M. Hematopoietic growth factors in the treatment of acquired bone marrow failure states. *Semin Hematol* 2007; 44 (3): 138–47.
 20. Tichelli A., Schrezenmeier H., Socie G. A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving anti-thymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2011; 117 (17): 4434–41.
 21. Rizzo S., Scopes J., Elebute M.O., Papadaki H.A., Gordon-Smith EC, Gibson FM. Stem cell defect in aplastic anemia: reduced long term culture-initiating cells (LTC-IC) in CD34+ cells isolated from aplastic anemia patient bone marrow. *J Hematology* 2002; 3 (5): 230–6.
 22. Kaushansky K., Lok S., Holly R.D., Broudy V.C. Promotion of megakaryocyte progenitor expansion and differentiation by the c-Mpl ligand thrombopoietin. *Nature* 1994; 369 (6481): 568–71.
 23. Ihara K., Ishii E., Eguchi M. Identification of mutations in the c-mpl gene in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96 (6): 3132–6.
 24. Desmond R., Townsley D.M., Dunbar C.E., Young N.S. Eltrombopag in aplastic anemia. *Semin Hematol* 2015; 52 (1): 31–7.
 25. Townsley D.M., Desmond R., Dunbar C.E., Young N.S. Pathophysiology and management of thrombocytopenia in bone marrow failure: possible clinical applications of TPO receptor agonists in aplastic anemia and myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* 2013; 98: 48–55.
 26. Новичкова Г.А., Кравченко Е.Г., Масчан М.А., Байдильдина Д.Д., Сунцова Е.В., Горонкова О.В., Жарикова Л.И., Богачева Н.Ю., Масчан А.А. Эффективность и безопасность повторного применения лошадиного анти-тимоцитарного глобулина в лечении приобретенных апластических анемий у детей // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2004; 3 (3): 76–78.
 27. Литвинов Д.В., Новичкова Г.А., Масчан А.А., Самочатова Е.В., Байдильдина Д.Д., Солопова Г.Г., Хачатрян Л.А. Результаты иммуносупрессивной терапии у детей с апластической анемией, рефрактерных к 1-му курсу лечения в течение 6 месяцев // Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии, 2006; 5 (4): 14.
 28. Olnes M.J., Scheinberg P., Calvo K.R., Desmond R., Tang Y., Dumitriu B., Parikh A.R., Soto S., Biancotto A., Feng X., Lozier J., Wu C.O., Young N.S., Dunbar C.E. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med* 2012; Jul 5; 367 (1): 11–9.
 29. Desmond R., Townsley D.M., Dumitriu B., Olnes M.J., Scheinberg P., Bevans M., Parikh A.R., Broder K., Calvo K.R., Wu C.O., Young N.S., Dunbar C.E. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood* 2014; Mar 20; 123 (12): 1818–25.
 30. Maciejewski J.P., Selleri C. Evolution of clonal cytogenetic abnormalities in aplastic anemia. *Leuk lymphoma* 2004; 45 (3): 433–40.
 31. Maciejewski J.P., Risitano A., Sloan E.M., Nunez O., Young N.S. Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia. *Blood* 2002; 99 (9): 3129–35.
 32. Rosenfeld S., Follmann D., Nunez O., Young N.S. Anti-thymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. *JAMA* 2003; 289 (9): 1130–5.
 33. Scheinberg P., Wu C.O., Nunez O., Young N.S. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2009; 144 (2): 206–16.
 34. Clinicaltrials.gov NCT01623167. Доступно: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01623167&Search=Search> (ссылка активна на 01.04.2017)
 35. Townsley D.M., Winkler T. Nontransplant therapy for bone marrow failure. *Hematology* 2016; (1): 83–9. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.83

Результаты терапии сарком Юинга в Республике Беларусь

Л.П. Киселёв, О.В. Алейникова

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава РБ, Минск, Республика Беларусь

Контактная информация:

Киселёв Леонид Петрович, кандидат мед. наук, заведующий онкогематологическим отделением № 3 Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава РБ, Минск, Республика Беларусь.
Адрес: 223053, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43
Тел.: +375 (17) 265-40-84
+375 (29) 663-78-33
E-mail: leonslight@mail.ru

Полихимиотерапия и локальный контроль – обязательные компоненты лечения пациентов с саркомой Юинга (СЮ). Цель исследования: оценка показателей долгосрочной выживаемости и анализ исходов пациентов с СЮ для установления отличий в клинико-патологических характеристиках пациентов с благоприятными и неблагоприятными результатами терапии. Использованы данные пациентов с СЮ ($n = 108$), полученные из детского канцер-регистра Республики Беларусь, включенного в Интернациональное агентство исследования рака (IARC). Бессобытийная выживаемость для всей когорты пациентов – 49,2%, при локализованных и метастатических формах – соответственно 64,5 и 19,5%. Такие характеристики пациентов, как пол, возраст, уровень лактатдегидрогеназы, размер и локализация опухоли, имели широкий диапазон и не позволяли однозначно определять группы благоприятного или неблагоприятного исхода заболевания. Представленные результаты свидетельствуют о том, что выживаемость пациентов детского возраста с СЮ в Республике Беларусь соответствует этому показателю в странах с развитой системой здравоохранения. Новые подходы необходимы для курации большинства случаев с метастатическими и трети случаев с локализованными формами заболевания.

Ключевые слова: выживаемость, дети, лечение, локализованные формы, метастатические формы, саркома Юинга.

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-2-26-32

The treatment results of Ewing's sarcomas in children in Belarus Republic

L. Kisialeu, O. Aleinikova

Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus

Correspondence:

Leanid Kisialeu, MD, PhD.
Chief of Oncology and Hematology dept. for Older Children, Belarusian Research Center for Pediatric Oncology Hematology and Immunology
Address: 223053 Minsk Region, Belarus, Frunzenskaya 43, v. Boroveryany.
Phone: +375 172 654222
+375 (29) 663-78-33
Fax: +375 172 654222
E-mail: leonslight@mail.ru
www.oncology.by

Chemotherapy and local control are mandatory components of treatment for patients with Ewing's sarcoma (ES). The aim of the study where the survival rates and clinical and pathological characteristics of patients with ES in the Belarus Republic (RB) over a 15-year. Data of ES patients ($n=108$) obtained from the RB children's cancer-registry (included in the International Agency for Research on Cancer, IARC) were used in the work. Event-free survival was superior for localized EES compared with metastatic forms (64,5% vs 19,5%; $p < 0.0001$). Patient characteristics: sex, age, level of lactate dehydrogenase, tumor size and location were characterized by a wide range and did not allow distinguish groups of favorable or unfavorable outcome. Treatment results for RB patients with ES are similar to generally accepted standards. Patients with metastatic status need new treatment strategies. Also new approaches are needed for identification and curate for third of patients with localized ES forms and unfavorable outcomes.

Key words: children, Ewing sarcoma, localized forms, metastatic forms, survival, treatment.

Саркома Юинга (СЮ) – вторая по частоте встречаемости опухоль костной ткани; в популяции младше 18 лет частота встречаемости СЮ составляет примерно три случая на 1 млн детского населения. Необходимое условие для всеобъемлющей оценки результатов терапии – формирование канцер-регистров для регистрации пациентов, стадирования и посттерапевтического наблюдения пациентов [1–4]. Прimitивная периферическая нейроэктодермальная опухоль (пПНЭО) отличается от классической СЮ наличием маркеров нейрональной дифференцировки, ранее она рассматривалась как отдельная нозология [4–5]. Поскольку значительную часть пациентов с пПНЭО лечили по схемам, отличным от классической СЮ, все случаи с пПНЭО исключены из данного исследования.

От четверти до трети пациентов с СЮ имеют метастатическое распространение и соответственно IV стадию онкологического процесса. Легкие – наиболее частое место обнаружения метастазов, затем следуют кости и костный мозг [5–6]. Наличие метастатического распространения рассматривается как наиболее значимый фактор прогноза, большинство исследователей стратифицируют пациентов на группы риска, учитывая только этот признак [7–8]. Около 40 лет назад, до начала эры химиотерапии, выживало не более 10% пациентов с СЮ. Пациенты погибали в течение двух лет от субклинических метастазов заболевания, что обусловило необходимость применения системной терапии для курации болезни. В результате при использовании современных мультимодальных терапевтических режимов, включаю-

щих комбинацию химиотерапии, хирургии и лучевой терапии, уровень излечиваемости локализованных форм СЮ достигает сегодня 60–70% [8–9]. Однако эти достижения не привели к увеличению количества положительных исходов для пациентов с наличием метастазов на момент постановки диагноза; показатели выживаемости для них не превышают 15–25%, несмотря на использование высокоинтенсивных химиотерапевтических режимов [8–9]. В работе приведены результаты лечения 108 пациентов в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦДОГИ) Республики Беларусь за 15-летний период.

Цель исследования: оценка показателей долгосрочной выживаемости пациентов с СЮ и анализ клинико-патологических характеристик пациентов с благоприятными и неблагоприятными результатами терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использованы данные Детского канцер-регистра (включен в Интернациональное агентство исследования рака – IARC) [10]. С 1999 по 2014 год были зарегистрированы 108 пациентов с СЮ, диагностированные в РНПЦДОГИ – единственном учреждении для лечения детей и подростков в Республике Беларусь до 18-летнего возраста. Исследование одобрено локальным этическим комитетом РНПЦДОГИ. Для постановки диагноза использовали следующие методы: гистологический, иммуногистохимический и молекулярно-биологический (установление посредством полимеразной цепной реакции в реальном времени наличия в ткани опухоли и костном мозге транслокаций, связанных с 22-й хромосомой: $t(11;22)$, $t(21;22)$, $t(7;22)$, $(17;22)$, $t(2;22)$).

Пациентам проводили локальный контроль (операция, операция + лучевая терапия, только лучевая терапия) и программное системное лечение. Использовали четыре режима системной химиотерапии. Режим А базировался на рекомендациях Европейского общества онкологов после 1992 года: применяли винкристин, доксорубицин, дактиномицин, этопозид, а также алкилирующие агенты – ифосфамид и циклофосфамид [11]. Индукционная схема режима В соответствовала рекомендациям североамериканских детских онкологов для костной СЮ и подразумевала применение в альтернирующем режиме блоков винкристин/доксорубицин/циклофосфамид и этопозид/ифосфамид [12]. Консолидирующую терапию режима В проводили посредством высоких доз бусульфона и мелфалана с аутотрансплантацией периферических стволовых клеток [13]. Режим С базировался на рекомендациях Европейского общества онкологов после 1999 года: четырехкомпонентные индукцион-

ные блоки (винкристин, доксорубицин, ифосфамид и этопозид) и трехкомпонентная консолидирующая терапия (винкристин, ифосфамид, актиномицин Д) [14–15]. Режим D: при постановке диагноза пациентам с локализованными формами СЮ уровень экспрессии мРНК TFPI2 (ингибитор путей тканевого фактора) и соотношение изоформ фактора роста сосудов VEGFA165/VEGFA189 в ткани опухоли исследовали в проспективном режиме. В качестве молекулярной комбинации неблагоприятного прогноза (МКНП) ранее нами был определен уровень экспрессии мРНК гена TFPI2 $\leq 0,8$ и соотношение изоформ VEGFA165/VEGFA189 $\leq 1,0$ в ткани опухоли перед началом терапии [16]. При наличии МКНП стандартную терапию усиливали, назначая препарат бевацизумаб в дозе 7,5 мг/кг в 1-й день каждого блока химиотерапии. Для пациентов с молекулярной комбинацией благоприятного прогноза антиангиогенную терапию не проводили. Таким образом, для селективных пациентов режима D наряду с четырехкомпонентной индукцией и трехкомпонентной консолидацией применяли блокаду ангиогенеза препаратом бевацизумаб на основании уровней маркеров ангиогенеза в ткани опухоли перед системной терапией.

По окончании лечения пациенты находились под наблюдением Детского канцер-регистра Республики Беларусь с постоянным обновлением статуса. Длительность бессобытийной выживаемости (БСВ), общей выживаемости (ОВ) и кумулятивной частоты рецидива (КЧР) исчисляли с момента постановки инициального диагноза.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы *R-statistics*, версия 3.2.0; *R Foundation for Statistical Computing*, лицензия GNU GPL. Оценку статистической значимости различий между сравниваемыми количественными показателями проводили с использованием U-критерия теста Манна–Уитни; сравнение в группах по индивидуальным параметрам – с помощью χ^2 теста. Кривые ОВ и БСВ выстраивали по методу Каплана–Мейера (*Kaplan–Meier*); для сравнительной оценки достоверности различий использовали логранговый критерий (*log-rank test*). Кумулятивную частоту возникновения событий рассчитывали методом конкурирующих рисков; различия кумулятивных частот оценивали с использованием теста *Gray*. Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 108 пациентов у 5 (4,6%) (у 1 – с локализованной формой заболевания и у 4 – с метастатической) констатировали отрицательные события, не связанные с возвратом заболевания. Смерть от инфекци-

онных осложнений без признаков наличия рецидива отмечена в четырех случаях (1 – локализованная форма, 3 – метастатическая); у одного пациента с метастатической формой обнаружена вторая опухоль (остеосаркома) после окончания лечения основного заболевания.

Таким образом, в исследование клиничко-патологических характеристик больных в зависимости от наличия (сохранения) ремиссии либо рецидива за-

болевания вошли 103/108 (95,4%) пациентов: 71/72 (98,6%) – с локализованными и 32/36 (88,8%) – с метастатическими формами заболевания.

Учитывая, что наличие метастатического поражения на момент постановки диагноза – наиболее значимый фактор прогноза, клиничко-патологические характеристики пациентов с локализованными и метастатическими формами СЮ оценивали отдельно.

Клиничко-патологические характеристики паци-

Таблица 1

Клиничко-патологические характеристики пациентов с локализованными формами саркомы Юинга

Характеристика	Пациенты с рецидивом n = 23		Пациенты без рецидива n = 48		p
	n	%	n	%	
Пол					
Мужской	13	56,5	19	39,6	0,1795
Женский	10	43,5	29	60,4	
Возраст, годы					
≤ 14	16	69,6	31	64,6	0,6779
> 14	7	30,4	17	35,4	
ЛДГ, ед/мл медиана (мин.-макс.)	450 (144–779)	–	427 (166–1028)	–	0,4323
Анатомическая локализация					
Бедренная кость	6	26,7	9	18,9	0,4785
Большеберцовая кость	4	17,2	10	22,3	0,7330
Малоберцовая кость	3	13,1	0	0	0,0105
Стопа	2	8,6	2	4,2	0,4386
Ключица	0	0	2	4,2	0,3207
Лопатка	1	4,3	1	2,1	0,5894
Ребро	0	0	3	6,3	0,2205
Плечевая кость	1	4,3	7	14,7	0,2018
Кости предплечья	2	8,6	0	0	0,0382
Кисть	0	0	1	2,1	0,4857
Череп	2	8,6	1	2,1	0,1949
Позвонки	0	0	3	6,3	0,2205
Тазовые кости	2	8,6	9	18,9	0,2732
Размер опухоли, см медиана (мин.-макс.)	8,9 (2,4–20,0)	–	8,4 (3,0–20,0)	–	0,8697
Объем опухоли, мл медиана (мин.-макс.)	124 (11–330)	–	114 (18–754)	–	0,4547
Операция					
Широкая резекция	6	26,1	16	34,1	0,5366
Частичная резекция	4	17,4	11	22,3	0,6830
Не выполнялась	13	56,5	21	43,6	0,4782
Локальный контроль					
Только операция	7	33,3	15	31,3	0,9446
Операция и облучение	3	14,3	12	25,0	0,2481
Только облучение	11	52,4	21	43,7	0,7467
Гистологический ответ					
Некроз ≥ 90%	5	83,4	16	76,2	0,3165
Некроз < 90%	1	16,6	5	23,8	0,3896
Режим химиотерапии					
Режим А	3	13,0	2	4,2	0,1713
Режим В	12	52,3	16	33,6	0,1285
Режим С	6	26,0	14	28,6	0,7872
Режим D	2	8,7	16	33,6	0,0255

ентов с локализованными формами СЮ представлены в *таблице 1*. Пациенты были разделены на две группы на основании наличия или отсутствия рецидива/продолженного роста заболевания. Мужской пол преобладал в группе с рецидивами (56,5% vs 39,6%), однако относительные значения количества пациентов в возрасте старше 14 лет были больше в группе с благоприятными исходами заболевания (30,4% vs 35,4%). Уровень ЛДГ наряду с размерами опухолево-

го очага варьировался в широком диапазоне и значимо не отличался при оценке медианных значений. Наиболее частой локализацией первичного опухолевого очага в обеих группах были конечности. В группе пациентов с наличием ремиссии отмечен больший процент локализации опухоли в костях таза.

Все случаи локализации патологического процесса в позвонках имели благоприятный исход заболевания. Интересен тот факт, что все случаи лока-

Таблица 2

Клинико-патологические характеристики пациентов с метастатическими формами саркомы Юинга

Характеристика	Пациенты с рецидивом n = 24		Пациенты без рецидива n = 8		p
	п	%	п	%	
Пол					
Мужской	18	75,0	4	50,0	0,1864
Женский	6	25,0	4	50,0	
Возраст, годы					
≤ 14	11	45,8	8	100	0,0069
> 14	13	54,2	0	0	
ЛДГ, ед/мл медиана (мин.-макс.)	622 (260–2910)	–	603 (290–808)	–	0,5749
Анатомическая локализация					
Бедренная кость	7	29,4	2	25,0	0,8204
Большеберцовая кость	1	4,2	1	12,5	0,3991
Малоберцовая кость	1	4,2	1	12,5	0,3991
Стопа	0	0	0	0	0
Ключица	0	0	0	0	0
Лопатка	0	0	0	0	0
Ребро	0	0	0	0	0
Плечевая кость	0	0	0	0	0
Кости предплечья	0	0	0	0	0
Кисть	0	0	0	0	0
Череп	0	0	0	0	0
Позвонки	3	12,6	1	12,5	0,9886
Тазовые кости	12	49,6	3	37,5	0,5395
Размер опухоли, см медиана (мин.-макс.)	9,6 (3,0–30,0)	–	11,3 (5,0–14,0)	–	0,1157
Объем опухоли, мл медиана (мин.-макс.)	114,0 (18,0–3852,0)	–	192,9 (28,4–514,2)	–	0,2670
Операция					
Широкая резекция	2	8,4	3	37,5	0,0491
Частичная резекция	1	4,2	0	0	0,5575
Не выполнялась	21	87,4	5	62,5	0,1167
Локальный контроль					
Только операция	0	0	3	37,5	0,0016
Операция и облучение	3	14,3	0	0	0,2935
Только облучение	18	85,7	5	62,5	0,4959
Гистологический ответ					
Некроз ≥ 90%	3	100,0	2	100,0	0,3991
Некроз < 90%	0	0	0	0	
МТС изолированно в легкие	5	20,1	5	62,5	0,0277
Другие	19	79,9	3	37,5	
Режим химиотерапии					
Режим А*	0	0	0	0	0
Режим В	15	62,5	5	62,5	0,9986
Режим С	0	0	1	12,5	0,0784
Режим D	9	37,5	2	25,0	0,5191

лизации опухоли в малоберцовой кости и предплечье оказались в группе рецидивов. Относительное количество оперативных вмешательств в объеме широкой резекции не отличалось в сравниваемых группах, так же как и относительное количество пациентов, которым в качестве локального контроля было выполнено хирургическое вмешательство.

Лучевая терапия в качестве единственного метода местного контроля была выполнена в 52,4% случаев в группе с рецидивами и в 43,7% – в группе с благоприятными исходами заболевания локализованной СЮ. Отмечен больший удельный вес (13,0 vs 4,2%) случаев использования протокола химиотерапии образца 1992 года в группе с неблагоприятными исходами заболевания. Благоприятный исход заболевания значимо чаще констатировали при использовании режима химиотерапии D. Гистологический ответ оценивали, как правило, только у пациентов с полным хирургическим удалением новообразования (в группе с отсутствием рецидива – у 5 пациентов с частичной резекцией опухоли) – суммарно в 27 (38,0%) из 71 проанализированного случая. В сравниваемых группах не отмечено значимой разницы в относительном количестве пациентов с выраженным патоморфозом (менее 10% витальных опухолевых клеток).

Клинико-патологические характеристики пациентов с метастатическими формами СЮ представлены в таблице 2. В соответствии с плохим ожидаемым прогнозом у 24 (75%) из 32 пациентов этой когорты был констатирован рецидив заболевания. Отмечено преобладание лиц мужского пола в группе с рецидивами метастатической СЮ. При этом среди пациентов старше 14 лет не было ни одного случая благоприятного исхода заболевания. За 15-летний период не было случаев метастатического распространения при условии локализации опухолевого очага в скелете плечевого пояса и свободных верхних конечностей (ключица, лопатка, плечо, предплечье, кисть). Пациенты, которым выполнили хирургическое удаление опухоли, локализовались в группу с благоприятным исходом заболевания. Процент использованных режимов химиотерапии был сопоставим в сравниваемых группах. Среди выживших пациентов с метастатической СЮ большинство (62,5%) составили случаи с изолированным поражением легких. В группе с рецидивами наблюдалась обратная картина – большая часть (79,9%) случаев с поражением костей, костного мозга или мультисистемным метастатическим распространением.

Были оценены показатели БСВ, ОВ и КЧР за 15-летний период наблюдения как для всей когорты пациентов с СЮ, так и отдельно для метастатических и локализованных форм заболевания: БСВ (рис. 1) всей когорты СЮ – 49,2%, для пациентов с

Рисунок 1

Бессобытийная выживаемость пациентов с саркомой Юинга в зависимости от распространенности процесса

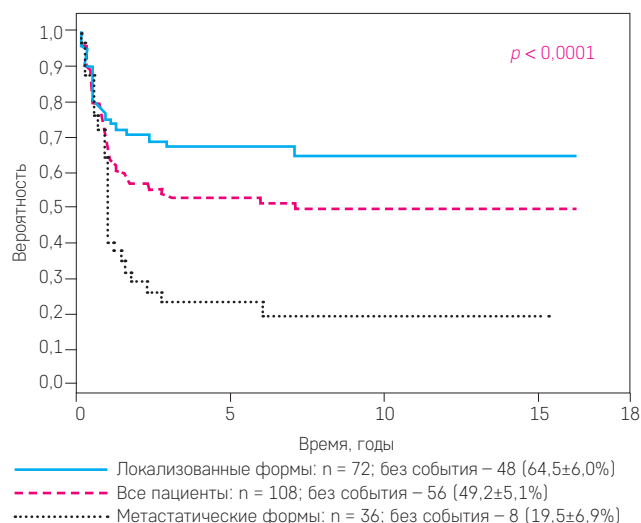


Рисунок 2

Общая выживаемость пациентов с саркомой Юинга в зависимости от распространенности процесса

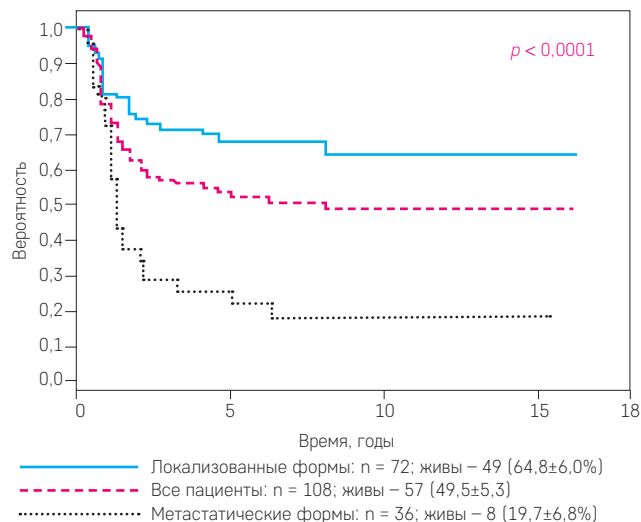
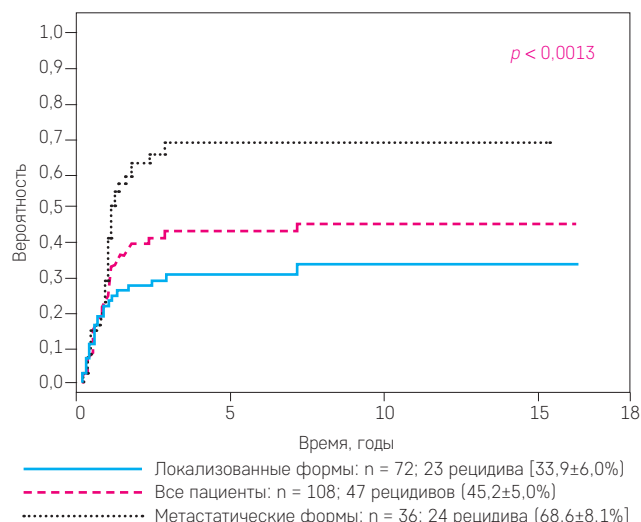


Рисунок 3

Кумулятивная частота развития рецидивов у пациентов с саркомой Юинга в зависимости от распространенности процесса



метастатическими и локализованными формами – соответственно 19,5 и 64,5%. ОВ (рис. 2) для всей когорты – 49,5%, для пациентов с метастатическими и локализованными формами – 19,7 и 64,8%. КЧР (рис. 3) для всей когорты – 45,2%, для пациентов с метастатическими и локализованными формами – 68,6 и 33,9%.

Курация пациентов с СЮ предусматривает местный контроль (операция и/или лучевая терапия) и системную полихимиотерапию. До сих пор не определена оптимальная стратегия системного лечения: в Северной Америке и Западной Европе имеются отличия в используемых терапевтических планах. На протяжении последних десятилетий достигнуто плато в показателях выживаемости; даже максимально токсичные схемы не позволяют достигнуть прогресса в терапии у подавляющего большинства пациентов с метастатическим поражением и около трети – с локализованными формами заболевания [14–15].

В Республике Беларусь в соответствии с историческим этапам использовали различные подходы в терапии пациентов с СЮ. В настоящем исследовании представлены результаты лечения за 15-летний период наблюдения и проведен анализ клинико-патологических характеристик пациентов с благоприятными и неблагоприятными исходами заболевания. По результатам оценки характеристик пациентов с локализованной СЮ при рецидиве заболевания и пациентов, находящихся в ремиссии, констатирована сопоставимость сравниваемых групп по большинству параметров. Такие параметры, как активность ЛДГ и размер новообразования, варьируют в большом диапазоне и не могут однозначно характеризовать ту или иную сравниваемую когорту при локализованных формах заболевания. В группе с неблагоприятными исходами заболевания преобладали пациенты мужского пола. Принадлежность к старшей возрастной группе не оказала влияния на результат терапии. Наиболее частой локализацией первичного опухолевого очага в обеих группах были конечности. Обращает на себя внимание больший процент локализации опухоли в костях таза в группе пациентов с наличием ремиссии. Относительное количество случаев с выраженным посттерапевтическим патоморфозом было меньше в группе с рецидивом заболевания. Можно констатировать, что при локализованных формах заболевания имеется значительная вариабельность в оценке клинических характеристик, они имеют ограниченное влияние на предсказание неудовлетворительного исхода и формирование плана инициальной химиотерапии. В базовых современных протоколах лечения индукционная терапия, как правило, идентична у всех первичных пациентов [6, 7, 12, 14]. Поиск новых прогностических маркеров, вероятно, связанный с молекулярно-биологиче-

скими маркерами новообразования, необходим для возможности стратификации пациентов этой когорты на группы риска перед началом терапии [6, 7, 15].

Наличие метастатического поражения остается неоспоримым фактором плохого клинического исхода заболевания, эта ситуация практически не меняется в течение нескольких десятилетий курации пациентов с СЮ [8–9]. В нашем исследовании констатировано отсутствие благоприятного исхода у пациентов старше 14 лет с метастатическими формами заболевания. В группе пациентов с ремиссией у большинства были изолированные метастазы в легких, что подтверждает лучший прогноз выживаемости для этой когорты по сравнению с метастазами других локализаций [6–7].

При объединенной оценке клинических исходов 1519 пациентов с классической СЮ *Appelbaum* с соавт. констатировали 62,6% вероятность общей выживаемости для локализованных форм [9]. Данные европейских и североамериканских авторов свидетельствуют, что результаты безрецидивной и общей выживаемости при локализованных формах заболевания колеблются в диапазоне 60–70%, но остаются неудовлетворительными (< 25%) у пациентов с метастатическим поражением на момент постановки диагноза [8–9]. По результатам объединенного анализа, около половины всех пациентов с диагностированным СЮ выживают, согласно данным регистров США (*SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results*, 2014) и Европы (*ACCIS, Automated Childhood Cancer Information System*, 2007) [5, 8]. Анализ долгосрочных показателей выживаемости пациентов в Республике Беларусь показал, что уровень БСВ и ОВ как в общей когорте пациентов (соответственно 49,5 и 49,7%), так и при локализованных формах, оцененных отдельно (64,5 и 64,8%), сопоставим со стандартами стран с развитой системой здравоохранения. Можно предположить, что централизация диагностических и лечебных мероприятий в одном высокоспециализированном учреждении позволяет увеличить вероятность благоприятных исходов для всех педиатрических пациентов страны. Однако при изучении эффективности новых лекарственных агентов и терапевтических подходов целесообразна мультицентровая и мультистрановая кооперация.

По результатам проведенного анализа можно сделать вывод, что современные планы терапии достигли максимальной токсичности, но не могут превысить определенного уровня эффективности. Поиск новых технологий диагностики и лечения, связанных, вероятно, с молекулярными опухолевыми биомаркерами, необходим сегодня для раннего выявления пациентов, которые будут резистентны к терапии и разовьют рецидив болезни в ближайшее время от начала лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатели выживаемости педиатрических пациентов с СЮ в Республике Беларусь за 15-летний период соответствуют стандартам стран с развитой системой здравоохранения. Метастатические формы заболевания требуют дальнейшего поиска новых лекарственных агентов и терапевтических подходов. Молекулярные маркеры необходимы для раннего прогнозирования резистентности к стандартным схемам лечения у трети пациентов с локализованными формами болезни.

Авторы выражают искреннюю признательность медицинскому статистику Быданову Олегу Ивановичу за помощь в подготовке статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Л.П. Киселёв <http://orcid.org/0000-0003-2071-8143>

О.В. Алейникова <http://orcid.org/0000-0003-0143-1921>

Литература

- Алейникова О.В., Потапнев М.П., Сыцкевич О.Н., Петрович С.В., Исмаил-заде Р.С., Стронгин Ю.С. и др. Достижения детской онкологии и гематологии в Республике Беларусь. Актуальные вопросы детской онкологии и гематологии: Материалы VIII Междунар. симпозиума. Минск, 2000; 3–8.
- Румянцев А.Г., Варфоломеева С.Р., Грачев Н.С., Карачунский А.И., Новичкова Г.А. Принципы и инструменты доказательной медицины в детской гематологии/онкологии. Доктор.Ру 2015; 10 (111): 6–13.
- Schaefer K.L., Eisenacher M., Braun Y., Brachwitz K., Wai D.H., Dirksen U., et al. Microarray analysis of Ewing's sarcoma family of tumours reveals characteristic gene expression signatures associated with metastasis and resistance to chemotherapy. Eur J Cancer 2008; 44: 699–709.
- Padhye B., McCowage G. Chemotherapy regimens in newly diagnosed and recurrent ewing sarcoma in children and young adults. Cancer Forum 2010; 34: 3.
- Smith M.A., Altekruse S.F., Adamson P.C., Reaman G.H., Seibel N.L. Declining childhood and adolescent cancer mortality. Cancer 2014; 120: 2497–506.
- Cotterill S.J., Ahrens S., Paulussen M., Jurgens H.F., Voute P.A., Gadner H., et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. J Clin Oncol 2000; 18: 3108–14.
- Rodriguez-Galindo C., Navid F., Liu T., Billups C.A., Rao B.N., Krasin M.J. Prognostic factors for local and distant control in Ewing sarcoma family of tumors. Ann Oncol 2008; 19: 814–20.
- Arndt V., Lacour B., Steliarova-Foucher E., Spix C., Znaor A., Pastore G., et al. Up-to-date monitoring of childhood cancer long-term survival in Europe: tumours of the sympathetic nervous system, retinoblastoma, renal and bone tumours, and soft tissue sarcomas. Ann Oncol 2007; 18: 1722–33.
- Applebaum M.A., Worch J., Matthay K.K., Goldsby R., Neuhaus J., West D.C., Dubois S.G., et al. Clinical features and outcomes in patients with extraskelletal Ewing sarcoma. Cancer 2011; 117 (13): 3027–32.
- Petrovich S., Aleynikova O., Shumikhina T. Epidemiological aspects of childhood onco-hematological morbidity in the Republic of Belarus. Vopr Onkol 2002; 48 (3): 301–5.
- Paulussen M., Craft A.W., Lewis I., Hackshaw A., Douglas C., Dunst J., et al. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment-cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. J Clin Oncol 2008; 26: 4385–93.
- Granowetter L., Womer R., Devidas M., Krailo M., Wang C., Bernstein M., et al. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumours: a Children's Oncology Group study. J Clin Oncol 2009; 27: 2536–41.
- Oberlin O., Rey A., Desfachelles A.S., Philip T., Plantaz D., Schmitt C., et al. Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumours: a study by the Societe Francaise des Cancers de l'Enfant. J Clin Oncol 2006; 24: 3997–4002.
- Juergens C., Weston C., Lewis I., Whelan J., Paulussen M., Oberlin O., et al. Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumours in the EURO-E.W.I.N.G. 99 clinical trial. Pediatr Blood Cancer 2006; 47: 22–9.
- Neerav S., Joshua D., Schiffman D. R., Davis I.J., Womer R.B., Lessnick S.L., Lawlor E.R. The COG Ewing Sarcoma Biology Committee. Biomarkers in Ewing sarcoma: the promise and challenge of personalized medicine. A report from the Children's Oncology Group. Frontiers in oncology. 2013; 3: 1–13.
- Киселёв Л.П., Савицкая Т.В., Липай Н.В., Алейникова О.В. TFPI2, VEGFA165 и VEGFA189 как независимые факторы прогноза локализованных форм саркомы Юинга // Онкологический журнал (Минск, Республика Беларусь), 2016; 10: 93–100.

Аневризмальная костная киста у детей и подростков

Д.В. Рогожин^{1,2}, Д.М. Коновалов^{1,2,3}, Н.А. Большаков²,
А.Г. Талалаев^{1,2}, А.С. Козлов¹, А.С. Кузин¹

¹ ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва

Аневризмальная костная киста (АКК) – это локально деструктивное доброкачественное неопластическое поражение кости, состоящее из множества кистозных полостей, заполненных кровью. АКК – один из распространенных вариантов первичного поражения кости у детей и подростков. Используя воспроизводимые клинические параметры (возраст, локализация образования в кости, модель изменения кости и тип периостальной реакции), это новообразование нетрудно диагностировать, кроме его солидного варианта. Проведен анализ собственных наблюдений с целью оптимизации диагностики и лечения пациентов с АКК. С января 2009 по октябрь 2016 года мы диагностировали 863 случая опухолей костей у детей и подростков. АКК была обнаружена в 58 (6,72%) случаях, в 13 из них патологический перелом кости был первым клиническим проявлением. Правильный клинический диагноз АКК до гистологического исследования был установлен только в 22,41% случаев. Микроскопически классический (кистозный) вариант АКК наблюдался у 50 пациентов, солидный вариант – у восьми. Телеангиэктатическая остеосаркома имеет много общих характеристик с АКК (клинических, радиологических и гистологических), что существенно затрудняет дифференциальную диагностику. Необходим мультидисциплинарный подход при диагностике опухолей костей, в частности, АКК.

Ключевые слова: аневризмальная костная киста, дифференциальная диагностика, дети и подростки.

Контактная информация:

Рогожин Дмитрий Викторович,
канд. мед. наук, заведующий
патологоанатомическим отделением
РДКБ МЗ РФ.

Адрес: 119571, Москва,
Ленинский проспект, 117
E-mail: Pathol.777@mail.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-2-33-39

Aneurysmal bone cyst in children and adolescents

D.V. Rogozhin^{1,2}, D.M. Konovalov^{1,2,3}, N.A. Bolshakov², A.G. Talalaev^{1,2}, A.S. Kozlov¹, A.S. Kuzin¹

¹ Russian Children's Clinical Hospital Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Aneurysmal bone cyst (ABC) is a destructive, expansive, benign neoplasm of the bone composed of multiloculated blood-filled cystic spaces. ABC is one of the common variant of primary bone lesion in children and adolescents. Using the reproducible clinical settings (age, location in the bone, pattern of bone alteration and type of periosteal reaction) it is not difficult to diagnose this neoplasm except its solid variant. Clinical and histological data were analyzed in order to improve the diagnostic and treatment of children and adolescents with ABC. From January 2009 to October 2016 there were 863 cases of bone tumors in children and adolescents. ABC was found in 58 cases (6,72%). In 13 cases, a pathological bone fracture was the first clinical sign. The correct clinical diagnosis of ABC before histological examination was made only in 22,41% cases. Microscopically, the classic (cystic) variant of ABC was observed in 50 patients, solid variant in 8 cases. The most difficult differential diagnosis of the aneurysmal bone cyst was with the teleangiectatic osteosarcoma, which has many clinical, radiological and histological similarities. ABC should be diagnosed and treated by a multidisciplinary approach by their clinical, radiological, and histological features.

Key words: aneurysmal bone cyst, differential diagnostic, children and adolescents.

Correspondence:

Dmitry V. Rogozhin, MD, head of
the pathology department, Russian
Children's Clinical Hospital Ministry of
Healthcare of The Russian Federation,
Moscow

Address: Russia 119571, Moscow,
Leninsky prospekt, 117
E-mail: Pathol.777@mail.ru

Аневризмальная костная киста (АКК) – это локально деструктивное доброкачественное неопластическое поражение кости, состоящее из множества кистозных полостей, заполненных кровью [1]. Частота выявления АКК в общей популяции – 0,14 на 100 000 населения. В структуре всех новообразований костей на АКК приходится от 1% [2] до 9,1% [3]. Впервые АКК была описана в 1942 году H.L. Jaffe и соавт. [4]. Этиология и патогенез данной опухоли до конца не изучены. Существует несколько

теорий возникновения АКК, учитывающих влияние различных предрасполагающих факторов (локальных сосудистых, травматических и генетических). Выделяют первичную и вторичную АКК. Первичной считается АКК, в которой не выявлены признаки иной опухоли; вторичная АКК является лишь элементом в структуре другой опухоли кости (например, вторичная АКК при гигантоклеточной опухоли, остеобластоме и др.) [5]. На долю первичной АКК приходится от 50 до 70% случаев, доля вторичной – 30–50% [6].

В данной статье речь пойдет о первичной АКК как о самостоятельной нозологической единице.

АКК может наблюдаться во всех возрастных периодах, однако чаще встречается у детей и подростков (до 80%), несколько реже – у детей младше 5 лет. Часть авторов пишет о незначительном преобладании лиц женского пола среди заболевших – 1:1,3 [2].

Несмотря на то что в патологический процесс могут быть вовлечены любые кости скелета, АКК чаще (в 50–60% случаев) возникает в метафизарной зоне длинных трубчатых костей (бедренная, большеберцовая и плечевая кости). Нередко можно встретить поражение задних элементов позвонков (20–30%), мелких костей кистей и стоп [7, 8], а также плоских костей скелета (кости таза, лопатка). В костях черепа и челюстях АКК регистрируют редко. Есть единичные описания обнаружения АКК мягких тканей (экстраскелетная локализация) [9].

При рентгенологическом исследовании при АКК выявляется эксцентрический литический очаг, как правило, распространяющийся за нормальные анатомические границы кости, определяется истончение кортикального слоя, на большом протяжении удается проследить склеротический «ободок» (перистостальная реакция) (рис. 1). Толщина данного «ободка» зависит от темпов роста опухоли: чем медленнее рост, тем больше толщина, и наоборот. При локально агрессивном поведении АКК можно наблюдать разрушение кортикального слоя кости, а также участки «потери» границ опухоли в прилежащих мягких тканях. В некоторых случаях хорошо видна септированность образования, поэтому некоторые авторы применяют для описания рентгенологической картины термин «мыльные пузыри» [3]. При больших объемах поражения опухоль может разрушать ростковую пластинку, распространяясь на эпифиз с последующей деструкцией суставного хряща. Такой «агрессивный» характер поведения требует дифференцирования АКК с гигантоклеточной опухолью (ГКО) и остеосаркомой.

При КТ-исследовании более четко видны границы и распространенность опухоли, что позволяет детально стадировать патологический процесс (*Enneking staging system*) [10]. При МРТ-исследовании в режиме T2 характерно обнаружение множественных уровней жидкости разной плотности (*fluid-fluid levels*) (рис. 2).

При макроскопическом исследовании АКК выглядит как мультикистозное образование, полости которого заполнены кровью. Границы образования относительно четкие. На отдельных участках образование может разрушать кортикальный слой кости, выходя за ее нормальные анатомические границы. Встречаются солидные участки, которые следует обязательно брать на гистологическое исследование в полном

Рисунок 1

Рентгеновский снимок АКК проксимального метафиза и эпифиза левой плечевой кости: хорошо ограниченное симметричное, септированное образование, «вздувающее» кость

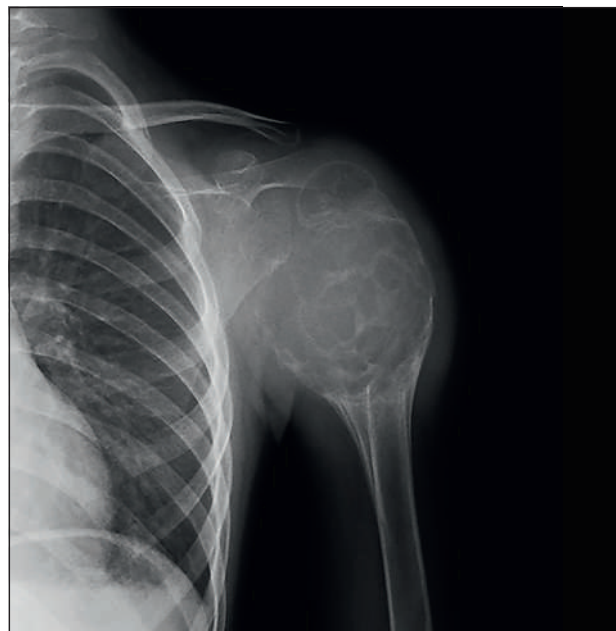
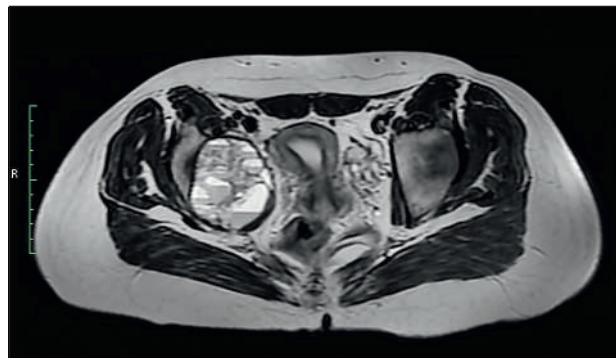


Рисунок 2

МРТ в режиме T2: АКК седалищной кости; видны характерные уровни жидкости (*fluid-fluid levels*)



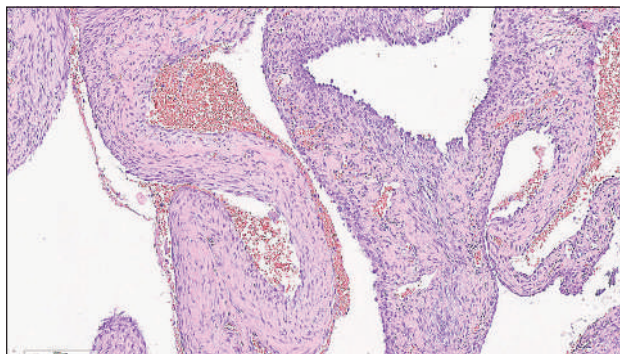
объеме для возможного обнаружения иной опухоли и исключения вторичного характера АКК. В редких случаях может преобладать солидный компонент, преобладание которого над кистозным представляет значительные сложности в диагностике.

Выделяют два гистологических варианта АКК: классический – кистозный (порядка 95% случаев) и солидный (5%) в зависимости от преобладания того или иного компонента [2].

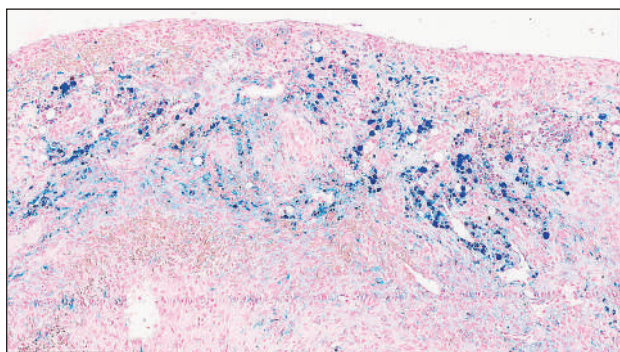
При гистологическом исследовании опухоль хорошо ограничена, состоит из кистозных полостей, заполненных эритроцитами. Стенки таких полостей не содержат эндотелиальных клеток. Септы представлены зрелой соединительной тканью, состоящей из вытянутых фибробластоподобных клеток (рис. 3). Митотическая активность может быть от минимальной до умеренной, но при этом не обнаруживают патологических фигур митоза. Выявляются очаги «реактивного» остеогенеза в виде незрелых трабекул грубоволокнистой костной ткани неправильной

Рисунок 3

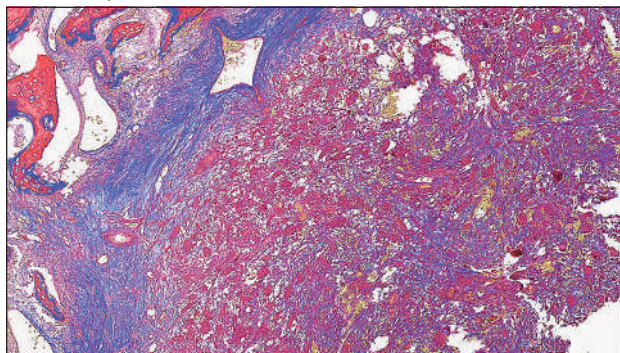
АКК, классический (кистозный) вариант: множественные кистозные полости ограничены септами, которые состоят из вытянутых фибробластоподобных клеток; гематоксилин и эозин (скан, $\times 100$)

**Рисунок 4**

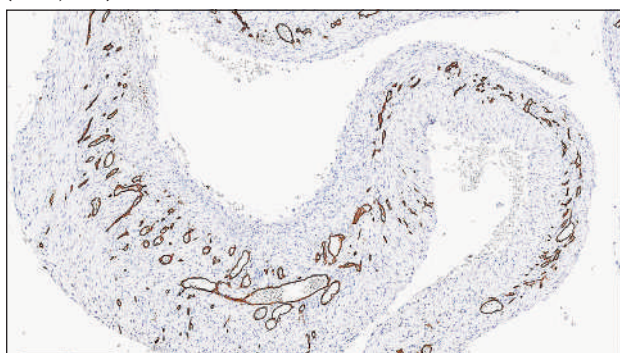
Стенка АКК; множественные депозиты гемосидерина (окраска на железо по Перлсу, скан, $\times 120$)

**Рисунок 5**

Солидный вариант АКК. Преобладает солидный компонент с большим количеством многоядерных остеокластоподобных клеток (окраска по Массон, скан, $\times 130$)

**Рисунок 6**

Иммуногистохимическая реакция с антителом CD34; стенки кистозных полостей при АКК не содержат эндотелиальных клеток; позитивным контролем служит эндотелий капилляров (скан, $\times 90$)



формы. В одной трети случаев обнаруживают структуры неравномерной минерализации – так называемые «blue bone». Такая находка не является строго специфичной для АКК, так как встречается при других опухолях. Практически во всех наблюдениях можно выявить депозиты гемосидерина и небольшие скопления гемосидерофагов (они лучше видны при окраске на железо по Перлсу), а также очаговые кровоизлияния (рис. 4). Очаги некроза могут быть выявлены при наличии в анамнезе патологического перелома. Один из постоянных гистологических признаков АКК – выявление гигантских многоядерных остеокластоподобных клеток.

Впервые термин «солидный вариант АКК» применил в 1982 году N.G. Sanerkin с соавт. [11] для описания четырех случаев (три – с поражением позвонков и один – решетчатой кости), в которых морфологическая картина напоминала по строению солидный компонент АКК, но при этом практически отсутствовал кистозный (рис. 5).

При иммуногистохимическом исследовании для АКК не выявлено специфического иммунофенотипа (как и для большинства других первичных опухолей костей). Однако косвенно подтверждает АКК отсутствие эндотелиальных клеток на поверхности кистозных полостей (негативная реакция с CD34, CD31), при этом внутренним позитивным контролем служат эндотелиоциты сосудов и капилляров септ и солидного компонента АКК (рис. 6). Гигантские многоядерные остеокластоподобные клетки позитивны в отношении CD68. Сложнее интерпретировать данные при солидном варианте АКК, в таких новообразованиях могут полностью отсутствовать кистозные структуры, лишенные эндотелиоцитов, при одновременной интенсивной васкуляризации солидного компонента с большим количеством гигантских многоядерных клеток.

При цитогенетическом исследовании для первичной АКК в 70% случаев характерно обнаружение t(16;17) с перестройкой USP6 (TRE2 или TRE17) гена (fusion genes). Первое сообщение о такой находке представил в 1999 году G. Panoutsakopoulos и соавт. [12]. Позднее было показано, что чаще всего при АКК определяется перестройка генов партнеров CDH11 – USP6, однако описаны и другие варианты. Было обнаружено, что при вторичных АКК данная перестройка не выявляется [6]. Впервые эти данные были опубликованы M. Andre с соавт. в 2004 году [13]. Следовательно, для АКК характерна клonalная неопластическая пролиферация, обусловленная активацией онкогена, локализованного на коротком плече 17-й хромосомы.

Дифференциальная диагностика АКК проводится прежде всего с телангиэктатической остеосаркомой, простой костной кистой, гигантоклеточной опухолью,

гигантоклеточной репаративной гранулемой и неосифицирующей фибромой.

Телангиэктатическая остеосаркома имеет много общих характеристик с АКК, в частности, клинические проявления, рентгенологические характеристики, макроскопические особенности, а также очень напоминает АКК при малом увеличении микроскопа (ув. $\times 40$). Однако при тщательном анализе можно обнаружить, что телангиэктатическая остеосаркома в большинстве случаев имеет более агрессивное клиническое поведение. При оценке данных лучевой диагностики выявляются очевидные признаки локальной агрессивности процесса: разрушение кортикального слоя на большом протяжении, периостальная реакция, прерывистая по типу козырька Кодмана (один из типов периостальной реакции, характерный для локально агрессивных и злокачественных патологических процессов в костной ткани; напоминает форму козырька за счет смещения надкостницы опухолью; чаще встречается при остеосаркоме и саркоме Юинга) или спикурообразная, иногда очаговый «облаковидный» инфильтрат, свидетельствующий о продукции опухолью костного матрикса. При анализе гистологической картины, помимо множественных кистозных полостей, как при АКК, можно увидеть, что опухоль плохо отграничена от прилежащих тканей, есть признаки инвазивного роста. Достаточно легко обнаружить признаки клеточной атипии и полиморфизма неопластических клеток. Митотическая активность, как правило, очень высокая, в том числе за счет многочисленных патологических мультиполярных форм. Могут выявляться очаги некроза опухоли.

Простая костная киста чаще протекает бессимптомно (при отсутствии патологического перелома). При анализе данных лучевой диагностики поражение более симметрично в сравнении с АКК, как правило, меньше выражена деформация, не разрушен кортикальный слой (хотя он может быть истончен), не распространяется на ростковую пластинку и прилежащие мягкие ткани, меньше выражена септированность. Содержимое простой костной кисты – прозрачная желтоватая серозная жидкость. При гистологическом исследовании состоит из полостей, которые ограничены тонкими гипоклеточными соединительнотканными септами, в которых часто можно обнаружить гомогенные депозиты фибрина и гемосидерин. Ситуация осложняется при наличии патологического перелома – появляются зоны репарации костной ткани, имитирующие очаги грубоволокнистой костной ткани при АКК, а также очаги скопления гигантских многоядерных клеток и кровоизлияния.

Гигантоклеточная опухоль встречается в более старших возрастных группах (3–5-я декада жизни), при закрытых зонах роста (зрелый скелет). Чаще локализуется в метафизарно-эпифизарной зоне

длинных трубчатых костей в виде плохо ограниченного литического очага с частым разрушением кортикального слоя и вовлечением в патологический процесс прилежащих мягких тканей. При гистологическом исследовании состоит из двух клеточных компонентов – мононуклеарного и гигантоклеточного. При типичной гистологической картине в комплексе с вышеперечисленными данными не вызывает каких-либо сложностей в дифференциальной диагностике. Однако ГКО часто сопровождается кистозными изменениями (вторичная АКК), а при локализации в длинных трубчатых костях мононуклеарный компонент местами может выглядеть как веретеночлещный, что вызывает диагностические сложности. В таких ситуациях, кроме комплекса всех прочих признаков, может помочь обнаружение перестройки гена *USP6* (характерной для АКК).

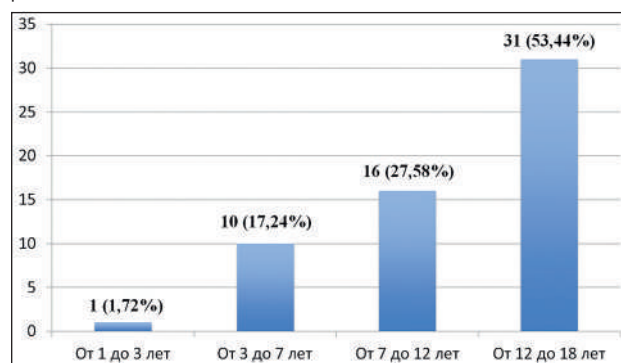
Солидный вариант АКК и гигантоклеточную репаративную гранулему кости (ГКРГ) многие авторы рассматривают как абсолютные синонимы, так как не существовало работ, позволяющих обнаружить какие-либо дифференциальные признаки. Считалось, что ГКРГ чаще встречается в челюстях и мелких костях кистей и стоп. В 2014 году *Narasimhan P. Agaram* и соавт. исследовали АКК и ГКРГ на предмет перестройки гена *USP6* [14]. Было обнаружено, что ГКРГ мелких костей кистей и стоп имеет перестройку гена *USP6*, а ГКРГ с поражением челюстных костей – нет. Был сделан вывод, что ГКРГ костей кистей и стоп следует переключить в солидный вариант АКК. В свою очередь, локализация ГКРГ стала еще более ограниченной (верхняя и нижняя челюсть). Таким образом, единственный способ отличить солидный вариант АКК от ГКРГ – это цитогенетическое исследование на предмет перестройки гена *USP6*.

Неосифицирующая фиброма/метафизарный фиброзный дефект (НОФ/МФД) часто встречается у детей и подростков в виде кортикального, четко ограниченного литического очага, локализуется в зоне метафизов длинных трубчатых костей (подавляющее большинство случаев – около коленного сустава). Иногда содержит кистозный компонент по типу вторичной АКК. При этом выявляется веретеночлещный штормиформный компонент. Клетки без признаков атипии, митотическая активность низкая или не выявляется. Почти всегда видны кластеры крупных ксантомных клеток, а также гемосидерофаги, что позволяет поставить диагноз.

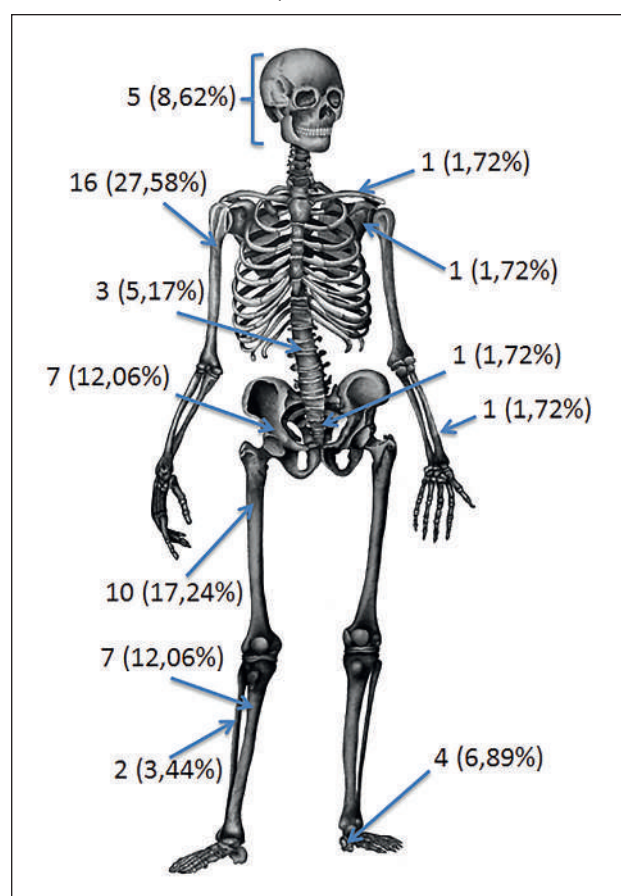
В настоящее время применяется несколько лечебных опций для пациентов с АКК. Один из радикальных методов лечения – резекция *en block*, если это возможно (малоберцовая кость, ребра) [15]. Частота локального рецидива при этом минимальна. Чаще в хирургической практике используется кюретаж с обработкой различными химическими агентами [16] и

Рисунок 7

Возрастное распределение пациентов с АКК среди детей и подростков (собственные данные)

**Рисунок 8**

Распределение случаев АКК среди детей и подростков в зависимости от локализации поражения (собственные данные)



последующим заполнением образовавшейся полости специальным материалом или костной тканью. Частота рецидива при таком методе хирургического лечения достигает 50% [17]. Используется также метод селективной эмболизации сосудов, в частности, при лечении АКК позвонков, с разным количеством сеансов в зависимости от локального эффекта и возникающих осложнений [18]. Есть сообщения об эффективности чрезкожных инъекций кальцитонина и стероидов в АКК под местным контролем КТ [19].

Цель работы: анализ собственных наблюдений для оптимизации диагностики и лечения пациентов с АКК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С января 2009 по октябрь 2016 года в отделении патанатомии РДКБ было диагностировано 863 случая опухолей костей у детей и подростков; АКК была выявлена у 58 (6,72%) из них. Мы проанализировали данные анамнеза (пол, возраст, локализация, жалобы, проведенное лечение) у всех пациентов, данные рентгенологического (КТ, МРТ) исследования (при наличии) и гистологический материал. Всем этим больным было проведено хирургическое лечение (пункция, кюретаж или тотальная резекция образования).

Возраст пациентов варьировал от 2 до 18 лет (рис. 7); пик встречаемости АКК – период от 12 до 18 лет (53,44%). Различий по полу практически не было (30 девочек, 28 мальчиков).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди клинических проявлений АКК дети чаще предъявляли жалобы на спонтанные болевые ощущения, боль при пальпации, увеличение объема конечности, иногда отмечалось ограничение амплитуды движений в суставе, близком к очагу поражения. Изменение длины конечностей при локализации АКК в длинных трубчатых костях было зарегистрировано у 11 пациентов (укорочение – 8 случаев, удлинение – 3). Амплитуда движений в прилежащем к опухоли суставе была ограничена у 7 детей. Манифестация заболевания с патологического перелома при травмах выявлена в 13 (22,41%) наблюдениях. Указания на пункцию образования с диагностической или лечебной целью до хирургического вмешательства обнаружены в анамнезе у 11 (18,96%) пациентов.

Чаще АКК встречалась в метафизарно-диафизарной зоне плечевой (27,58%), бедренной (17,24%) и большеберцовой (12,06%) костей (рис. 8).

Клинический диагноз АКК при направлении материала на гистологическое исследование фигурировал только в 13 (22,41%) случаях. Направляющий диагноз «костная киста» встретился в 15 (25,86%) наблюдениях, «простая костная киста» – в 3 (5,17%). У 10 (17,24%) пациентов в клиническом диагнозе фигурировала «гигантоклеточная опухоль». В 10 случаях содержательная часть направления ограничивалась словом «опухоль» без какого-либо дальнейшего уточнения. Телангиэктатическая остеосаркома была клинко-рентгенологически заподозрена у 4 (6,89%) пациентов. Остеомиелит фигурировал в клиническом диагнозе в 2 (3,44%) случаях, фиброзная дисплазия – в 1 (1,72%).

Результаты инструментальной рентгенологической диагностики были доступны для оценки только

в 28 (48,27%) случаях, в остальных ориентировались на предоставленное описание рентгенологической картины (КТ/МРТ).

Информация о размерах опухоли была доступна в 32 (55,17%) случаях, в остальных направлениях такая информация отсутствовала. Размер опухоли варьировал в значительных пределах – от 1,4 до 12 см в наибольшем измерении.

Следует особо подчеркнуть, что необходимое стадирование патологического процесса при АКК не было проведено ни в одном из наших случаев.

При гистологическом исследовании в 50 случаях была выявлена типичная морфологическая картина, характерная для АКК (классический кистозный вариант), а у остальных 8 пациентов был диагностирован солидный вариант АКК (13,79%).

Локальный рецидив был выявлен у 9 (15,51%) пациентов с АКК, при этом повторно был выполнен юретаж.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

АКК – одна из самых частых первичных доброкачественных опухолей костей у детей и подростков [3]. Часть таких поражений долгое время может оставаться бессимптомными, их обнаруживают либо при появлении клинической симптоматики (увеличение объема пораженной части тела либо появление болевых ощущений, ограничение объема движений в близлежащем суставе), либо при манифестации заболевания с патологического перелома. Учитывая характерный набор клинических и рентгенологических признаков (возраст, локализация, хорошо ограниченное септированное поражение), комплексная диагностика АКК (клиническая, лучевая и морфологическая) не должна вызывать затруднений. Исключением является так называемый солидный вариант АКК [2]. При данном варианте, как правило, опухоль демонстрирует более «агрессивные» характеристики при рентгенологическом исследовании (очаговое истончение и разрушение кортикального слоя, фокальное отсутствие ограничивающей поражение периостальной реакции в виде ободка, вовлечение в патологический процесс прилежащих мягких тканей), возникает необходимость дифференциальной диагностики с остеосаркомой (чаще

телангиэктатической) или гигантоклеточной опухолью. При морфологической диагностике классического кистозного варианта АКК, как правило, затруднений нет. Сольный вариант АКК диктует необходимость дифференцировать данное заболевание с локально агрессивными и злокачественными патологическими процессами, увеличивая вероятность диагностической ошибки. При этом только тщательный анализ клинической информации, сопоставление с данными лучевой диагностики и морфологическим исследованием могут значительно увеличить достоверность диагноза АКК и максимально исключить вероятность ошибочной диагностики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По нашим наблюдениям, диагностика АКК по-прежнему представляет трудности даже для специалистов. АКК следует дифференцировать с телангиэктатической остеосаркомой, простой костной кистой, гигантоклеточной опухолью и гигантоклеточной репаративной гранулемой. Несмотря на то что она является одной из самых частых доброкачественных опухолей костей у детей и подростков (6,72% в структуре всех костных новообразований), осведомленность врачей различных специальностей (хирургов, онкологов, травматологов, специалистов лучевой диагностики, патологоанатомов) относительно этого диагноза у детей и подростков остается крайне низкой. Отсутствие правильного обследования пациентов затрудняет адекватное планирование хирургического вмешательства и других лечебных опций. Решением этой проблемы может быть только осознание необходимости мультидисциплинарного подхода в диагностике опухолей костей, в частности, АКК.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Д.В. Рогожин <http://orcid.org/0000-0003-0777-9152>

Литература

1. Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W., Mertens F. WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. 4th Edition, 2013: p. 302–4, p. 281–96.
2. Rădulescu R., Bădilă A., Manolescu R., Sajin M., Japie I. Aneurysmal bone cyst – clinical and morphological aspects. Rom J Morphol Embryol 2014; 55 (3): 977–81.
3. Hakim D.N., Pelly T., Kulendran M., Caris J.A. Benign tumours of the bone: A review. J Bon Oncol 2015; 4: 37–41.
4. Jaffe H.L., Lichtenstein L. Solitary unicameral bone cyst: with emphasis on the Roentgen picture, the pathologic appearance and the pathogenesis. Arch Surg 1942; 44 (6): 1004–25.
5. Hongtao Hu, Jianxin Wu, Liang Ren, Xianze Sun, Feng Li, Xiaojian Ye. Destructive osteoblastoma with

- secondary aneurysmal bone cyst of cervical vertebra in an 11-year-old boy: case report. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7 (1): 290–5.
6. Folpe A.L., Inwards C.Y. Bone and Soft Tissue Pathology. A volume in the series "Foundation in Diagnostic Pathology", 2010, p. 428: 401–7.
 7. Singer A.D., Datir A., Tresley J., Langley T., Clifford P.D., Jose J., Subhawong T.K. Benign and malignant tumors of the foot and ankle. *Skeletal Radiol* 2016; 45: 287–305.
 8. Jiangyinzi Shang, Runsheng Guo, Ping Zhan, Chuwen Chen, Jing Kan, Hucheng Liu, Min Dai. Aneurysmal bone cyst of the metatarsal: A case report. *Oncology Letters* 2016; 12: 2769–71.
 9. Jacquot C., Szymanska J., Nemana L.J., Steinbach L.S., Horvai A.E. Soft-tissue aneurysmal bone cyst with translocation t(17;17) (p13;q21) corresponding to COL1A1 and USP6 loci. *Skeletal Radiol* 2015; 44: 1695–9.
 10. Picci P., Manfrini M., Fabbri N., Gambartotti M., Vanel D. Atlas of Musculoskeletal Tumors and Tumorlike Lesions. The Rizzoli Case Archive, 2014.
 11. Sanerkin N.G., Mott M.G., Roylance J. An Unusual Intraosseous Lesion with Fibroblastic, Osteoclastic, Osteoblastic, Aneurysmal and Fibromyxoid Elements. "Solid" Variant of Aneurysmal Bone Cyst. *Cancer* 1983; 51: 2278–86.
 12. Panoutsakopoulos G., Pandis N., Kyriazoglou I., Gustafson P., Mertens F., Mandahl N.: Recurrent t(16;17) (q22;p13) in aneurysmal bone cysts. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 26: 265–6.
 13. Oliveira A.M., Perez-Atayde A.R., Inwards C.Y., Medeiros F., Derr V., Bae-Li Hsi, Gebhardt M.C., Rosenberg A.E., Fletcher J.A. USP6 and CDH11 Oncogenes Identify the Neoplastic Cell in Primary Aneurysmal Bone Cysts and Are Absent in So-Called Secondary Aneurysmal Bone Cysts. *Am J Pathol* 2004; 165 (5): 1773–80.
 14. Agaram N.P., LeLoarer F.V., Lei Zhang, Sinchun Hwang, Athanasian E.A., Hameed M., Antonescu C.R. USP6 Gene Rearrangements Occur Preferentially in Giant Cell Reparative Granulomas of the Hands and Feet but not in Gnathic Location. *Hum Pathol* 2014; 45 (6): 1147–52.
 15. Juntang Guo, Chaoyang Liang. A giant aneurysmal bone cyst of the rib: Case report. *Oncology Letters* 2014; 7: 267–9.
 16. Novais E.N., Zimmerman A.K., Lewallen L.W., Rose P.S., Sim F.H., McIntosh A.L. Functional outcomes and quality of life following surgical treatment of aneurysmal bone cysts of the pelvis in children. *J Child Orthop* 2014; 8: 281–8.
 17. Mehmet Zileli, Hasan Serdar Isik, Fatih Ersay Ogut, Merih Is, Sedat Cagli, Cem Calli. Aneurysmal bone cysts of the spine. *Eur Spine J* 2013; 22: 593–601.
 18. Amendola L., Simonetti L., Simoes C.E., Bandiera S., De Iure F., Boriani S. Aneurysmal bone cyst of the mobile spine: the therapeutic role of embolization. *Eur Spine J* 2013; 22: 533–41.
 19. Chang C.Y., Kattapuram S.V., Huang A.J., Simeone F.J., Torriani M., Bredella M.A. Treatment of aneurysmal bone cysts by percutaneous CT-guided injection of calcitonin and steroid. *Skeletal Radiol* 2016.

Модель организации доступа к медицинским данным пациентов нескольких учреждений здравоохранения в соответствии с требованиями обеспечения их информационной безопасности

А.В. Павлюк^{1,2}, Ю.В. Старичкова^{1,2}, Ю.В. Ольшанская¹, А.Г. Румянцев^{1,3}

¹ ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО «Московский технологический университет», Москва

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

Контактная информация:

Павлюк Алексей Владимирович, начальник отдела развития информационных технологий Национального научно-практического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1, Тел.: 8 (495) 287-6570, доб. 2254 E-mail: alexey.pavlyuk@fnkc.ru

В материале представлены примеры мультицентровых исследований, организованных крупнейшими мировыми сообществами профильных специалистов в области онкологических, гематологических и иммунологических заболеваний, а также преимущества применения медицинских информационных систем в процессах их организации. На примере регистрационного исследования «Первичная диагностика острого миелобластного лейкоза у детей», организованного в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, выделены особенности структуры его идентификационных и медицинских данных. Приведена модель работы с персональными данными пациентов и организации доступа к ним на уровне нескольких учреждений здравоохранения в соответствии с требованиями информационной безопасности.

Ключевые слова: организация научно-клинических и регистрационных исследований, медицинские информационные системы, идентификационные и медицинские данные пациентов, острый миелобластный лейкоз, информационная безопасность в учреждениях здравоохранения.

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-2-40-44

The model of access organization to medical data of patients from several healthcare institutions in accordance with the requirements of ensuring their information security

A.V. Pavlyuk^{1,2}, Yu.V. Starichkova^{1,2}, Yu.V. Olshanskaya¹, A.G. Rumyantsev^{1,3}

¹ National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

² Moscow Technological University (MIREA).

³ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

The material provides examples of multicentre clinical studies organized by the world's largest community of specialized professionals in the field of oncological, hematological and immunological diseases, as well as the advantages of using medical information systems in their organizational process. For instance, registration study "Primary diagnosis of acute myeloblastic leukemia in children" holds in the National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Health of the Russian Federation the features of its structure identification and medical data. The model of work with patient's personal data and organization of access to them at several healthcare facilities in accordance to the information's security requirements

Key words: organization of clinical research and registration studies, medical information systems, identification and medical data of patients with acute myeloblastic leukemia, information security in health care institutions.

Correspondence:

Alexey V. Pavlyuk, Head of the Department of information technologies' development, National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Healthcare of Russian Federation Address: 1 Samory Mashela str., 117997, Moscow, Russian Federation Tel.: +7 (495) 287-6570, ext. 2254 E-mail: alexey.pavlyuk@fnkc.ru

Организация научно-клинических исследований, распространение и повышение качества клинических рекомендаций и научно обоснованных практик требуют как на мировом уровне формирования и взаимодействия крупнейших международных сообществ профильных специалистов различных областей здравоохранения, так и на национальном уровне взаимодействия учреждений систе-

мы здравоохранения и решения ряда задач. Одна из таких задач — адекватный учет и регистрация групп пациентов, включая сбор идентификационных и медицинских данных пациентов из нескольких учреждений системы здравоохранения.

В качестве области исследования выбраны компоненты оказания высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) [1, 2] пациентам детского возраста с

гематологическими, онкологическими заболеваниями и иммунодефицитами, включая научно-клинические и регистрационные исследования. Основным результатом научно-клинических и регистрационных исследований являются клинические рекомендации и научно обоснованные практики – источники стандартизации и систематизации процессов оказания ВМП наряду с международными и национальными стандартами [3].

Основным средством накопления и хранения лабораторно-диагностических и клинических данных является отдельный класс информационных систем (ИС) – медицинские информационные системы (МИС), автоматизирующие процессы оказания медицинской помощи и проведения научных исследований [4–6]. На сегодняшний день существует около 300 МИС, предназначенных для автоматизации процессов оказания медицинской помощи в области онкологии и гематологии, предлагаемых зарубежными разработчиками [7], российскими разработчиками представлены около 30 МИС различного назначения [8].

В отдельный класс МИС выделены «Регистры» – ИС мониторинга заболеваемости, которые можно разделить на два типа: популяционные и научно-клинические. Популяционные регистры предназначены для регистрации и учета пациентов различных нозологических групп на национальном уровне [9]. Научно-клинические регистры разрабатывают специально под задачи конкретного исследования и внедряют на уровне его участников. Основная цель разработки и внедрения подобных ИС – поддержка научно-клинического исследования в части обеспечения сбора и накопления данных пациентов с акцентом на особенности нозологической группы и/или конкретного метода лечения в соответствии с задачами исследования.

Цель нашей работы – разработка модели организации доступа к медицинским данным пациентов нескольких учреждений здравоохранения в соответствии с требованиями обеспечения их информационной безопасности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования являются научно-клинические и регистрационные исследования, в которых источником идентификационных и медицинских данных пациентов являются несколько учреждений. Сбор и накопление идентификационных и медицинских данных пациентов, включенных в исследование, реализованы на уровне одного учреждения системы здравоохранения Российской Федерации.

В ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

(ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России) [10] совместно с благотворительным фондом «Подари жизнь» проводится регистрационное исследование «Первичная диагностика острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) у детей», в которое включены пациенты из 66 учреждений здравоохранения регионов Российской Федерации. Основная цель исследования «Первичная диагностика острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) у детей» – улучшение долгосрочной выживаемости детей с ОМЛ путем применения дифференцированной интенсивной полихимиотерапии и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) на основании первичной диагностики [11–13].

За период с 21.06.2013 по май 2015 года получен биологический материал от 199 пациентов из 62 городов Российской Федерации; с мая 2015 по май 2016 года – 97 образцов из 66 городов Российской Федерации. За весь период зарегистрированы 296 образцов биологического материала пациентов из 66 городов Российской Федерации. Диагноз «первичный ОМЛ» подтвержден у 230 пациентов, у 21 пациента установлен диагноз «острый лимфобластный лейкоз», у 45 – другие гематологические диагнозы. Дальнейшую детализацию и последующий анализ медицинских данных пациентов с ОМЛ проводили по морфологическим, иммунофенотипическим и молекулярно-генетическим характеристикам ОМЛ, учитывали использование различных протоколов терапии заболевания и ее результаты, проведение и результаты ТГСК.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первичные данные пациентов, включенных в исследование, поступают в ИС на уровне учреждения системы здравоохранения, которое организует исследование и проводит первичную диагностику, но в дальнейшем актуализация данных результатов лечения реализуется на уровне учреждения их госпитализации. Реализация такого механизма сбора и накопления данных требует организации работы с персональными данными пациентов нескольких учреждений с применением стандартов обеспечения информационной безопасности в строгом соответствии с требованиями нормативно-законодательной базы, регламентирующей работу с персональными данными в учреждениях системы здравоохранения.

При работе с идентификационными и медицинскими данными пациентов, структура которых является основой исследования (рис. 1), требуется обеспечение их конфиденциальности и доступности в соответствии с федеральными законами. В настоящее время принят ряд законодательных актов для защиты персональных данных пациента, ограничи-

вающих доступ к медицинской информации или ее использование. Основопологающими в этой сфере являются федеральные законы от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных» и от 27.07.2006 № 149-ФЗ «Об информации, информационных технологиях и о защите информации». Оба закона предъявляют жесткие требования к порядку получения, хранения, использования, уничтожения информации, содержащей данные о конкретных лицах, защите данных и предусматривают ответственность за нарушение этого порядка. В связи с этим обязательным условием сбора данных при проведении научно-клинических и регистрационных исследований является защита канала передачи информации.

С целью обеспечения защиты информации при работе по открытым каналам связи (Интернет) используется расширение протокола HTTP, а именно – HTTPS, предоставляющее криптографическую защиту при передаче информации между пользователем и сервером.

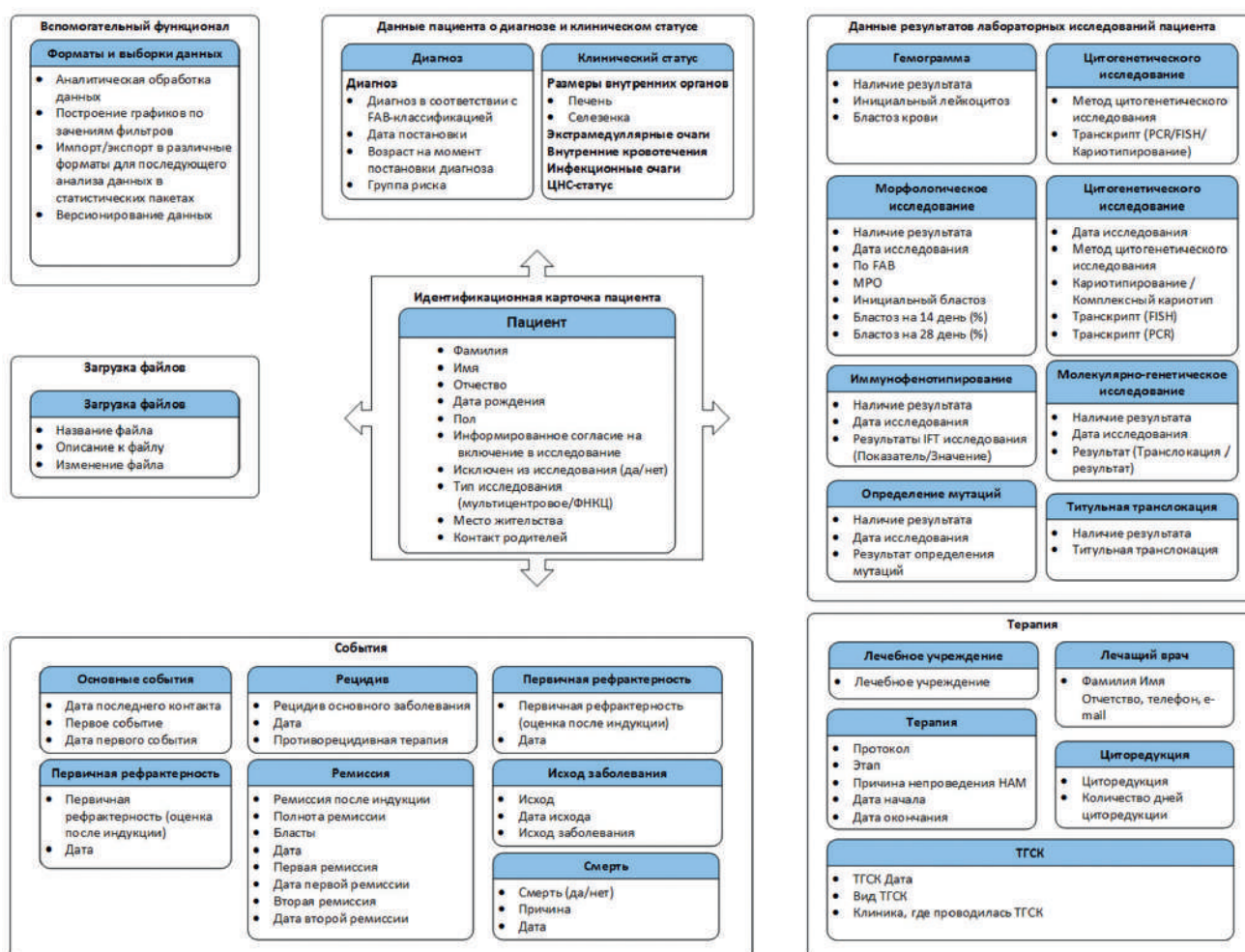
Протокол HTTPS осуществляет двустороннюю криптографическую аутентификацию и вырабатывает уникальный сеансовый ключ шифрования. Это обеспечивает невозможность подмены сервера

ра фальшивым, надежно защищает передаваемые данные от «подслушивания» или подмены. По умолчанию браузеры и веб-серверы, поддерживающие HTTPS, не предусматривают использование сертифицированной российской криптографии. В связи с этим требуется использование дополнительных сертифицированных средств защиты, реализующих российские алгоритмы, соответствующие действующим ГОСТам.

Для защиты информации при работе с HTTP используется сертифицированное решение, состоящее из серверной и клиентской частей. Серверная часть включает компоненты, осуществляющие формирование криптографических ключей и сертификатов, необходимых для работы HTTPS и обеспечивающих взаимодействие по протоколу HTTPS с компьютерами пользователей. Клиентская часть не требует ее установки на автоматизированное рабочее место (АРМ) пользователя и может запускаться со съемного носителя (USB-накопителя). Клиентская часть решения обеспечивает взаимодействие между сервером и любым браузером по протоколу HTTPS, установленным на АРМ пользователя ИС.

Рисунок 1

Структура данных регистрационного исследования



Сотрудник учреждения системы здравоохранения, входящего в исследование, делает запрос через *web*-портал и авторизуется в ИС, одновременно заполняя форму на получение удаленного доступа. После проверки администратором ИС администратор информационной безопасности ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России создает учетную запись для подключения пользователя по защищенному каналу. Вся информация хранится в личном кабинете пользователя ИС (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

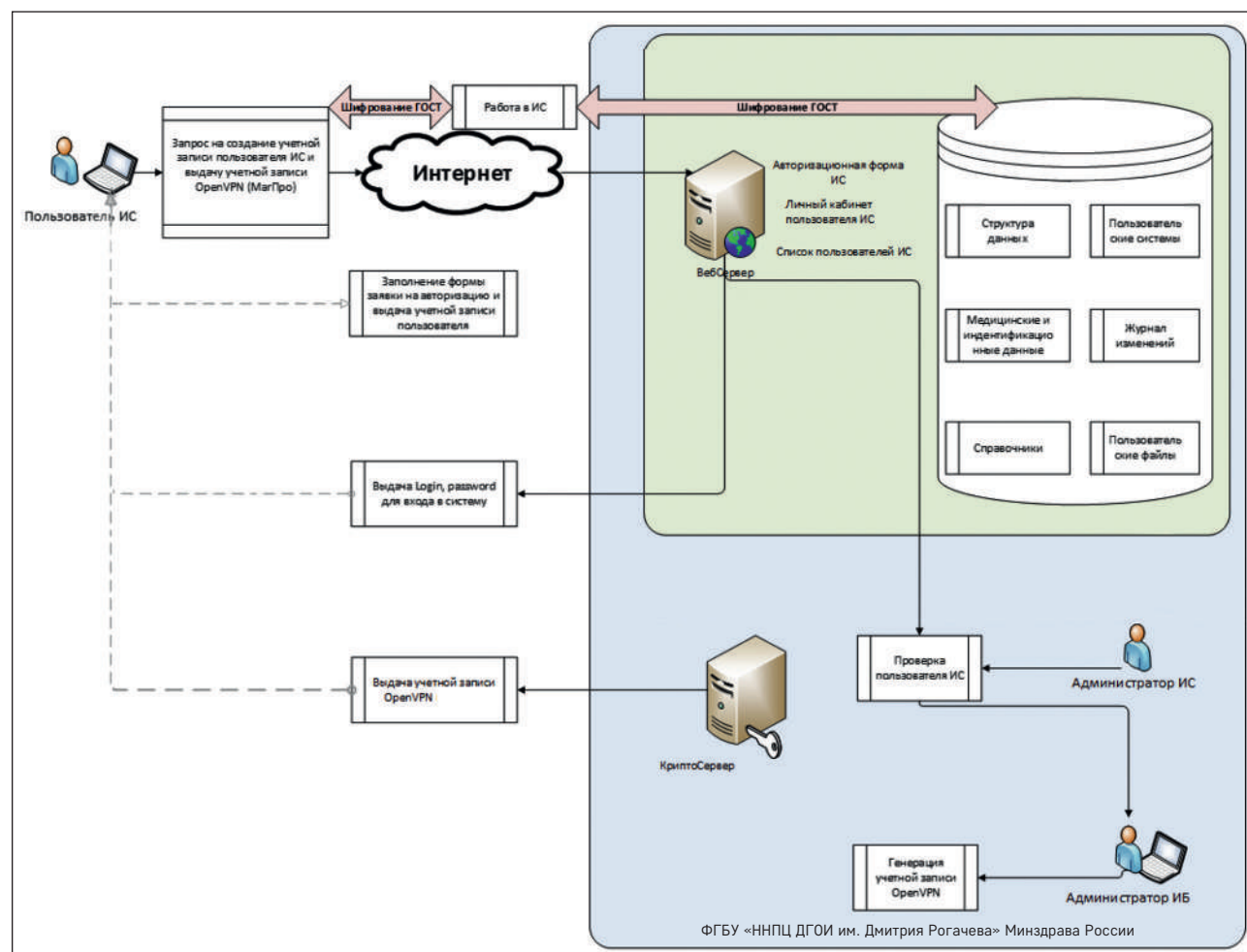
Опыт организации и проведения мультицентровых исследований крупнейшими мировыми сообществами профильных специалистов в области онкологических, гематологических и иммунологических заболеваний: Национальный регистр пациентов детского возраста со злокачественными новообразованиями и болезнями системы кроветворения [14]; Регистр пациентов со злокачественными новообразованиями, Американское онкологическое общество и Национальный институт рака [15]; Немецкий регистр детских онкологических заболе-

ваний, Институт медицинской биостатистики, эпидемиологии и информатики, г. Майнц, Германия [16]; Европейский и американский регистры трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, Европейская группа по трансплантации крови и костного мозга (*EBMT*), Центр международных исследований крови и пересадки костного мозга (*CIBMTR*) [17, 18] и др. Приведенные научно-клинические исследования объединяют сотни медицинских учреждений здравоохранения и тысячи пациентов путем организации международных и национальных реестров. Например, в *EBMT* входит 680 научно-клинических и медицинских учреждений Европы [17], в *CIBMTR* – более 175 медицинских центров США и более 42 центров из других стран [18]. В мультицентровом реестре *CIBMTR* зарегистрировано около 74 000 трансплантаций костного мозга и пуповинной крови, а в реестре трансплантаций *EBMT* – более 45 000 ТГСК [17, 18].

Проведенный анализ требований законодательных актов Российской Федерации по защите персональных данных пациентов, ограничивающий доступ к медицинской информации или ее использование, показал, что внедрение зарубежных информаци-

Рисунок 2

Схема обеспечения удаленного доступа к данным исследования



ных систем на уровне нескольких учреждений здравоохранения не представляется возможным.

Разработанная нами модель организации доступа и обеспечения информационной безопасности медицинских данных пациентов при проведении научно-клинических и регистрационных исследований удовлетворяет законодательным требованиям Российской Федерации к порядку получения, хранения, использования и уничтожения информации, содержащей данные о конкретных лицах, и защите этих данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленная модель, внедряемая в процессы накопления данных регистрационного исследования

«Первичная диагностика ОМЛ у детей», организованного в ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, позволит применить методологию сбора идентификационных и медицинских данных пациентов, аналогичную международным мультицентровым исследованиям.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

А.В. Павлюк <http://orcid.org/0000-0002-6532-6875>

Ю.В. Старичкова <http://orcid.org/0000-0003-1804-9761>

Литература

1. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 31.12.2010 № 1248н «О порядке формирования и утверждении государственного задания на оказание в 2011 году высокотехнологической медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета».
2. Приказ Минздрава России от 22.08.2013 № 588н «Об утверждении формы заявки медицинской организации и критериях отбора медицинских организаций на включение в перечень медицинских организаций, оказывающих высокотехнологическую медицинскую помощь за счет бюджетных ассигнований, предусмотренных в федеральном бюджете Министерству здравоохранения Российской Федерации».
3. Всемирная организация здравоохранения (WHO). URL: <http://www.who.int> (дата обращения: 10.09.2015 г.).
4. Healthcare Information and Management Systems Society. «Annual Report of the U.S. Hospital IT Market, HIMSS Analytics». URL: <http://apps.himss.org/foundation/docs/2013HIM> (дата обращения: 20.09.2014 г.).
5. Health Technology review. URL: <http://www.healthtechnologyreview.com/> (дата обращения: 10.01.2016 г.).
6. Гаспарян С.А. Классификация медицинских информационных систем // Информационные технологии в здравоохранении, 2001. № 10–12, с. 4–5.
7. Compare Medical Office Software. URL: <http://www.softwareadvice.com/> (дата обращения: 10.01.2016).
8. Ассоциация развития медицинских информационных технологий (АРМИТ). URL: <http://www.armit.ru/> (дата обращения: 10.01.2016).
9. Muir C.S., Demaret E., Boyle P. The cancer registry in cancer control: an overview. In: The role of the registry in cancer control. D.M. Parkin, G. Wagner, C.S. Muir eds. Lyon: IARC Scientific Publications no. 66, 1985. p. 13–26.
10. ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. URL: <http://www.fnkc.ru> (дата обращения: 10.01.2016).
11. Салимова Т.Ю., Калинина И.И., Горонкова О.В., Павлюк А.В., Старичкова Ю.В., Новичкова Г.А. «Программный комплекс управления данными мультицентрового исследования в области острых миелоидных лейкозов у детей» // Сборник трудов VI Международной конференции «ИТ-Стандарт 2015». – М.: 2015, с. 342–353.
12. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Управление клиническими данными мультицентрового исследования в области острых миелоидных лейкозов у детей/Салимова Т.Ю., Калинина И.И., Горонкова О.В., Павлюк А.В., Старичкова Ю.В., Новичкова Г.А. «Программный комплекс управления данными мультицентрового исследования в области острых миелоидных лейкозов у детей/Салимова Т.Ю., Калинина И.И., Горонкова О.В., Павлюк А.В., Старичкова Ю.В., Ольшанская Ю.В., Масчан М.А., Масчан А.А., Новичкова Г.А. (№ 2015662790; опубликовано 01.12.2015).
13. Румянцев А.Г., Варфоломеева С.Р., Грачёв Н.С., Карачунский А.И., Новичкова Г.А. Принципы и инструменты доказательной медицины в детской гематологии/онкологии // Доктор.Ру, 2015, № 10, с. 6–13.
14. Desandes E., Clavel J., Berger C., Bernard J.L., Blouin P., Lumley L., et al. Cancer incidence among children in France, 1990–1999, 2000–2004.
15. Robison L.L., Green D.M., Hudson M., Meadows A.T., Mertens A.C., Packer R.J., et al. Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. 2005.
16. Немецкий реестр детских онкологических заболеваний, Институт медицинской биостатистики, эпидемиологии и информатики, Майнц, Германия. URL: www.kinderkrebsregister.de (дата обращения: 15.09.2016).
17. Европейская группа по трансплантации костного мозга (EBMT). URL: <http://www.ebmt.org/> (дата обращения: 15.09.2016).
18. Центр международных исследований крови и пересадки костного мозга (CIBMTR). URL: <https://www.cibmtr.org> (дата обращения: 15.09.2016).

Клинический случай химиолучевой терапии недифференцированной плеоморфной саркомы параменингеальной локализации у ребенка

А.Ю. Усычкина, Д.А. Кобызева, В.В. Горностаев, А.А. Логинова, Д.Ю. Качанов, С.Р. Варфоломеева, В.Ю. Рощин, А.В. Нечеснюк

ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ) у детей – редкая опухоль из группы нерабдомиосаркомных сарком с крайне агрессивным течением, высоким риском метастазирования; общая 5-летняя выживаемость – 65–70%. Морфологические особенности ЗФГ могут встречаться среди большинства недифференцированных сарком. Диагностика саркомы мягких тканей (СМТ), выбор адекватного сочетания системной терапии и методов локального контроля – актуальная проблема детской онкологии. В статье представлен клинический случай недифференцированной плеоморфной саркомы параменингеальной локализации у ребенка 7 лет, которому в качестве локального контроля проведена адаптивная конформная лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT) в динамической арке (VMAT). Курс лучевой терапии завершен полностью в СОД 54 Гр. В процессе радиотерапии у ребенка отмечали острые лучевые реакции, не превышающие 2-й степени (по шкале RTOG) со стороны слизистой полости рта и кожи. По окончании курса химиолучевой терапии у ребенка наблюдался хороший частичный ответ. Сложности гистологической верификации требуют иммуногистохимического и цитогенетического исследования. Агрессивная хирургическая тактика – метод выбора локального контроля при параменингеальных СМТ. В данном клиническом случае адаптивная лучевая терапия стала единственным методом достижения локального контроля опухоли при существенном снижении дозовой нагрузки на близлежащие здоровые органы и ткани.

Ключевые слова: лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT) у детей, VMAT, саркомы мягких тканей у детей, злокачественная фиброзная гистиоцитома параменингеальной локализации, недифференцированная плеоморфная саркома.

Pediatric clinical case of parameningeal undifferentiated pleomorphic sarcoma treated with chemoradiotherapy

A.Y. Usyckina, D.A. Kobyzeva, V.V. Gornostaev, A.A. Loginova, D.Y. Kachanov, S.R. Varfolomeeva, V.Y. Roshin, A.V. Nechesnyuk

National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

Malignant fibrous histiocytoma (MFH) is a rare "NON-RMS-LIKE" pediatric tumor with highly malignant clinical behavior, high metastatic potential and overall 5-year survival around 65–70%. Soft tissue sarcoma diagnostic work-up and optimal combination of systemic therapy and local therapy approaches are one of the most challenging issues in modern pediatric oncology. To present a clinical case of parameningeal undifferentiated pleomorphic sarcoma in 7-year old child treated with adaptive conformal radiotherapy aimed at local tumor control. We describe a method of combined treatment of patient with parameningeal UPS consisting of the intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in the form of volumetrically-modulated arc-therapy (VMAT) aimed at local tumor control. The radiotherapy course was completed at the planned total dose of 54 Gy. Acute skin and mucosal toxicity not more than Grade 2 (RTOG scale) was noted during the treatment. A good partial response was recorded after chemoradiotherapy course had been finished. Histological verification of UPS diagnosis is complicated as substantial amount of tumor tissue material is required for immunohistochemical and cytogenetical studies. An aggressive surgical approach is a method of choice for local control in parameningeal soft-tissue sarcomas. However the adaptive radiotherapy was the only possible treatment method of local tumor control with significant decrease of high doses to adjacent normal organs and tissues.

Key words: Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in children, VMAT, soft-tissue sarcomas in children, parameningeal malignant fibrous histiocytoma, undifferentiated pleomorphic sarcoma.

Контактная информация:

Усычкина Анастасия Юрьевна, врач – детский онколог отделения лучевой терапии ННПЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1. Тел.: +7 (916)-695-0460. E-mail: usyckina@gmail.com

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-2-45-49

Correspondence:

Anastasia Yu. Usyckina, MD, pediatric oncologist Department of Radiation Therapy, National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Healthcare of Russian Federation Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1. Tel.: +7 (916)-695-0460. E-mail: usyckina@gmail.com

Злокачественные новообразования у детей встречаются значительно реже по сравнению с пациентами старшего возраста, но занимают третье место в структуре детской смертности после травм и отравлений, а по заболеваемости среди солидных опухолей саркомы мягких тканей (СМТ) у детей находятся на третьем месте, уступая лишь опухолям ЦНС и новообразованиям нейрогенной природы [1].

СМТ относятся к наиболее быстро делящимся солидным опухолям: удвоение опухолевой массы происходит порой менее чем за 14 дней. При отсутствии капсулы эти опухоли глубоко инфильтрируют окружающие ткани и характеризуются высокой частотой раннего метастазирования, прежде всего в легкие, а также формированием так называемых *skip*-метастазов («прыгающих» метастазов), то есть поражением более отдаленных лимфатических коллекторов при отсутствии метастазов в ближайших лимфатических узлах. По данным исследования IRS-IV (*Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group*), 5-летняя выживаемость пациентов с СМТ выросла с 25% в 1970-х годах до 73% в 2000-х. Рост выживаемости в последние годы достигнут за счет развития высокотехнологичных методов диагностики, применения интенсивных режимов химиотерапии, современных возможностей хирургического лечения, в том числе использования микрохирургических технологий и реконструктивных операций. Тем не менее основной причиной неудач терапии остается высокая частота местных рецидивов [1].

Злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ) – это мягкотканная саркома из группы нерабдомиосаркомных сарком. Впервые она описана *O'Brien* и *Stout* в 1964 году, а в 1980-х годах была признана одной из самых распространенных мягкотканых сарком у взрослых. У детей встречается редко – около 2–6% всех СМТ [2–6].

В эпоху развития иммуногистохимических исследований стало очевидным, что морфологические особенности ЗФГ могут встречаться среди большинства недифференцированных сарком [7]. В классификации опухолей костей и мягких тканей Всемирной организации здравоохранения в 2002 году изменилась номенклатура: новое название ЗФГ – недифференцированная плеоморфная саркома (НПС). На сегодняшний день диагноз может быть установлен только на основании исключения других нозологий, имеющих специфические маркеры и цитогенетические перестройки [8].

Клинически НПС – крайне агрессивная опухоль с высоким риском метастазирования, общей 5-летней выживаемостью около 65–70%. Неблагоприятные прогностические факторы этой опухоли – мужской пол, подростковый возраст, первичная локализация в костях, а также глубокая инвазия в ткани [2].

Рисунок 1

МСКТ до начала лучевой терапии

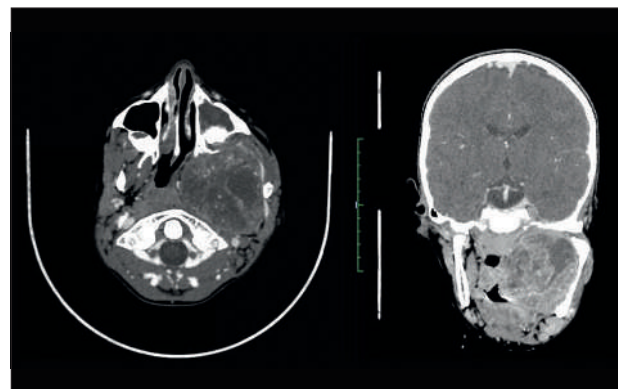


Рисунок 2

Гистологическое исследование, окраска H&E, x40, x400

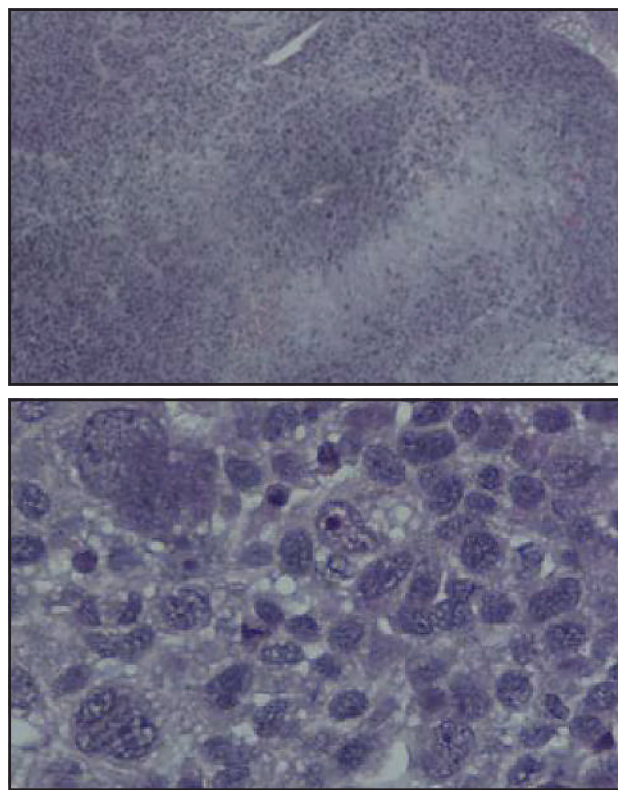
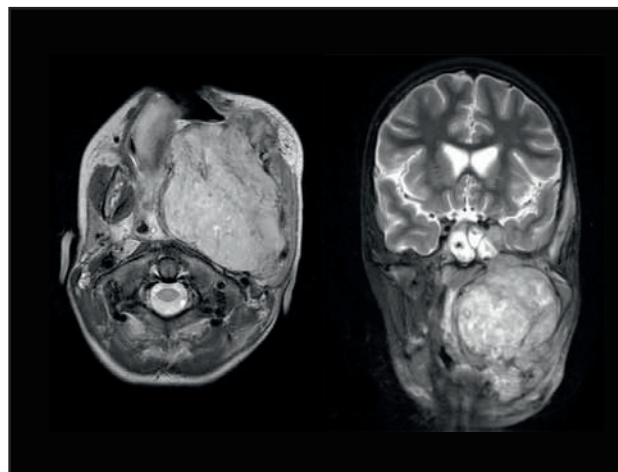


Рисунок 3

МРТ перед началом лучевой терапии



Диагностика СМТ, выбор адекватного сочетания системной терапии и методов локального контроля – одна из актуальных проблем в современной детской онкологии. При параменингеальной локализации опухоли и ограниченных возможностях хирургических методов в этих условиях роль радиотерапии может стать определяющей [9, 10].

Представляем клинический случай недифференцированной плеоморфной саркомы параменингеальной локализации у ребенка 7 лет, которому была проведена адаптивная конформная лучевая терапия в качестве локального контроля.

Клинический случай

У мальчика 6 лет заболевание манифестировало появлением опухолевидного образования в области нижней челюсти слева. В течение двух месяцев на фоне проводимой по месту жительства антибактериальной и симптоматической терапии, физиотерапии образование увеличивалось в размерах.

На момент поступления в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева ребенку исполнилось 7 лет; обращала на себя внимание выраженная деформация лица за счет объемного образования плотнотканной консистенции, распространявшегося от скуловой кости слева в сторону ротовой полости, рото- и гортаноглотки, оттеснявшего нижнюю челюсть влево. Объемное образование занимало 2/3 ротовой полости. Отмечалось выраженное ограничение подвижности нижней челюсти.

При инициальной компьютерной томографии (КТ) было выявлено объемное образование по внутренней поверхности ветви нижней челюсти слева, распространяющееся за пределы ротовой полости в щечную область, крылонебную и подвисочную ямки, с четкими неровными контурами, неоднородное по своей структуре за счет наличия гиподенсивных участков (полостей распада), размером до 7,8×7,8×9,1 см (рис. 1).

Для гистологической верификации выполнена биопсия образования, осложнившаяся развитием кровотечения. Материал представлен грануляционной тканью и участками некрозов. Проведена повторная биопсия образования. Был получен диагностический материал. Дифференциальную диагностику проводили между эпителиоидной саркомой, рабдоидной опухолью и синовиальной саркомой. Несмотря на отсутствие четкого гистологического диагноза, учитывая быстрое увеличение размера образования, высокий риск развития обструкции верхних дыхательных путей, по жизненным показаниям ребенку была начата неoadъювантная специфическая терапия по схеме VAC (Винкристин, Актиномицин, Циклофосфан) в соответствии с рекомендациями протокола CWS 2009 (*Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe*).

При повторном гистологическом исследовании выявлена неопластическая ткань, состоящая из полей резко полиморфных клеток с выраженной аплазией ядер. Клетки крупного размера со средним ядерно-цитоплазматическим соотношением. Ядра полигональной или неправильной формы, содержат гиперхромный или вакуолизированный хроматин. Цитоплазма без четких контуров, амфифильная с множественными мелкими вакуолями. Обращало на себя внимание огромное количество митозов, в том числе патологических. В неопластической ткани – множество очагов некрозов. Иммуногистохимическое исследование не выявило специфических реакций: клетки опухоли позитивны к антителам *Desmin*, *CD56*, *PGP 9.5*, *Vimentin*, *INI-1*, очаговые позитивные реакции с антителами *S100*, *Myf4*, *CD34*, отрицательные реакции с антителами *PCK AE1/AE3*, *SMA*, *CD31*, *CD30*, *AFP*, *MelanA*, *MSA*, *GFAP*, *CD57*, *Flt-1*. Пролиферативная активность по уровню экспрессии *Ki67* составила 60%. Заключительный диагноз: «недифференцированная плеоморфная саркома» (рис. 2).

На фоне лекарственной терапии у ребенка отмечено ухудшение состояния – появилась неврологическая симптоматика: сонливость, заторможенность, нарастание головных болей. По экстренным показаниям выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: выявлено увеличение размера объемного образования до 9,2×8,9×6,5 см по внутренней поверхности ветви нижней челюсти слева с вовлечением костной структуры, распространяющегося за пределы ротовой полости в щечную область, крылонебную и подвисочную ямки с прорастанием в среднюю черепную ямку (рис. 3).

Учитывая гистологический вариант опухоли, увеличение размера образования после курса химиотерапии, нарастание риска развития асфиксии, по жизненным показаниям была наложена трахеостомия. Несмотря на тяжелый соматический статус пациента, потребовавший пребывания в отделении интенсивной терапии, было принято решение о продолжении программной терапии для группы нерабдомиосаркомных сарком пациентов высокого риска (Винкристин, Актиномицин, Доксорубин, Ифосфамид) одновременно с проведением лучевой терапии. В связи с ожидаемой острой лучевой токсичностью пациенту превентивно установили гастростому.

Подготовка пациента к облучению включала проведение КТ-разметки с использованием индивидуальных средств фиксации (вакуумный матрас *BodyFix*, термопластическая маска с микроперфорацией *HeadStep*). Сканирование выполняли на компьютерном томографе (*LightSpeed, General Electric*) с толщиной среза 2,5 мм. Оконтурирование проводили в системе *FOCAL (Elekta)*; расчет лечебного плана выполнен в системе *MONACO*, версия 3.20.02.

После ввода контуров определяемой опухоли (GTV – *Gross Tumor Volume*) в систему планирования отмечен дальнейший рост образования в сравнении с данными последней визуализации, что требовало дополнительной коррекции.

При планировании лечения к объему определяемой опухоли (GTV) был добавлен отступ 1 см для учета микроскопической опухолевой инфильтрации (CTV – *Clinical Target Volume*) и дополнительный отступ 0,4 см для учета погрешностей укладки (PTV – *Planning Target Volume*) в соответствии с разработанными внутренними стандартами нашей клиники.

Запланированная суммарная очаговая доза (СОД) – 54 Гр при разовой очаговой дозе (РОД) 1,8 Гр за 30 фракций. Объем GTV составил 318 см³; объем PTV – 766 см³. Лечение проводили по методике лучевой терапии (ЛТ) с модуляцией интенсивности (IMRT – *Intensity-Modulated Radiotherapy*) в динамической арке (VMAT – *Volumetric Modulated Arc Therapy*) (рис. 4). Благодаря такой технической возможности мы снизили дозовую нагрузку на критические органы. Средние дозы на противолежащие опухоли структуры: правое внутреннее ухо – 27,3 Гр; правый хрусталик – 6,1 Гр; ствол головного мозга – 42,3 Гр, что не превышает толерантные дозы на эти органы. Улитка височной кости слева получила полную предписан-

Рисунок 4

Дозовое распределение в лечебном плане

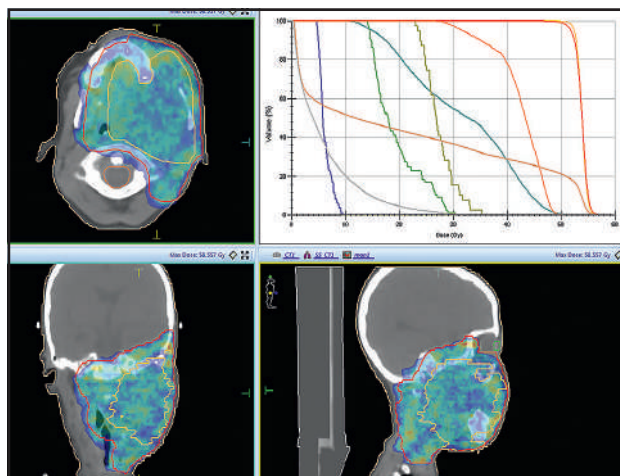
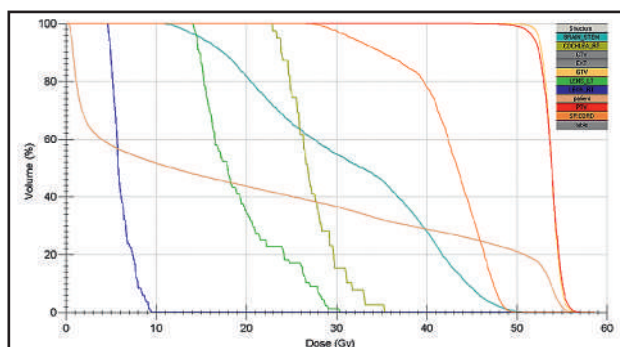


Рисунок 5

Гистограмма доза–объем



ную дозу, так как находилась внутри мишени (рис. 5). Облучение проводили в режиме классического фракционирования: 1 раз в день, 5 дней в неделю.

При достижении СОД 26,8 Гр клинически было отмечено значительное уменьшение опухоли, что подтверждено повторной визуализацией непосредственно перед сеансом очередного облучения на линейном ускорителе методом СВСТ (КТ в конусном пучке), поэтому появилась необходимость в изготовлении новой термопластической маски, коррекции объема облучения и повторном расчете лечебного плана, адаптированного к изменениям опухолевого объема и близлежащих анатомических структур (рис. 6).

Запланированный курс ЛТ завершен полностью в СОД 54 Гр без перерывов в лечении. В процессе радиотерапии у ребенка отмечали острые лучевые реакции, не превышающие 2-й степени (по шкале RTOG – *Radiation Therapy Oncology Group*) со стороны слизистой полости рта и кожи, что в первую очередь можно связать с применением методики VMAT, позволившей снизить дозы на нормальные органы и ткани.

Лекарственная терапия включала 9 курсов паллиативной химиотерапии (ПХТ) по протоколу CWS 2009 и поддерживающую терапию Винорельбином и Циклофосфаном.

Рисунок 6

Измерение анатомии образования во время проведения лучевой терапии

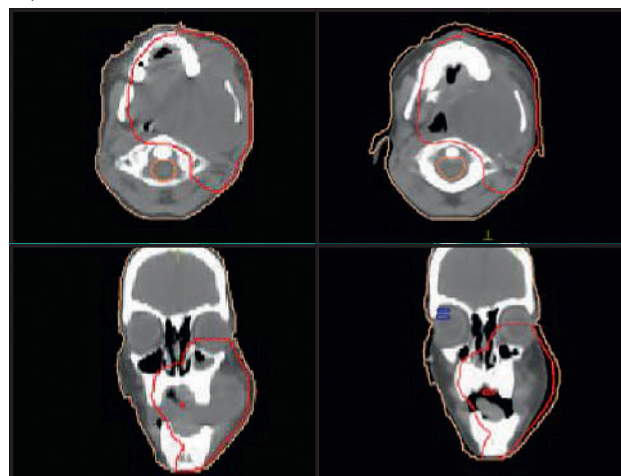
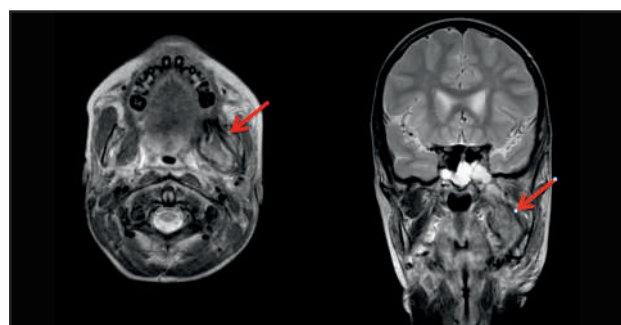


Рисунок 7

МРТ после завершения комбинированной терапии (красная стрелка указывает на остаточный объем опухоли)



По окончании курса химиолучевой терапии у ребенка наблюдался хороший частичный ответ, по данным контрольной МРТ (рис. 7). В настоящее время (через 24 месяца после завершения химиолучевой терапии) сохраняется незначительная асимметрия лица без клинических признаков отклонений со стороны критических органов (хрусталиков, внутреннего уха, слюнных желез, ствола головного мозга, слизистой полости рта). Принимая во внимание локализацию и малый размер остаточной опухоли (2,7×2,0×1,6 см), предполагаемый инвалидизирующий характер хирургического лечения по ее удалению, данная опция зарезервирована на случай прогрессии заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тактика терапии пациентов с саркомами мягких тканей определяется гистологическим вариантом опухоли, ее локализацией, объемом инициального хирургического вмешательства и распространенностью процесса.

Сложности гистологической верификации требуют забора адекватного количества материала с обязательным иммуногистохимическим исследованием. В нашем случае материал, полученный при первичной биопсии образования, оказался не информативен: обильная васкуляризация опухоли привела к развитию интраоперационного кровотечения, это помешало получению достаточного количества материала. Несмотря на высокий риск развития жизнеугрожающих осложнений, до начала специфической терапии была выполнена повторная биопсия с целью верификации диагноза и определения тактики лечения.

Агрессивная хирургическая тактика – метод выбора локального контроля при параменингеальных СМТ. Однако хирургическое лечение в объеме

радикального удаления опухоли при СМТ в области головы и шеи зачастую приводит к инвалидизации пациента и резкому снижению качества его жизни. В данном клиническом случае, учитывая относительную химиорезистентность опухоли, одновременная химиолучевая терапия была единственным возможным методом достижения ее локального контроля. При этом значительное сокращение размеров опухоли в процессе лучевой терапии позволило осуществить адаптацию плана облучения и существенно снизить дозовую нагрузку на близлежащие здоровые органы и ткани. Тем не менее близость опухоли к критическим органам в области головы и шеи может привести к развитию поздних лучевых изменений в виде нарушения слуха со стороны поражения, снижения остроты зрения (катаракта с возможностью коррекции), асимметрии костей лицевого скелета, ксеростомии. Качество жизни пациента при этом остается достаточно высоким и не ограничивает его социальную адаптацию.

В этой работе мы представили исключительно редко встречающийся у детей вариант СМТ со сложной анатомической локализацией и экспансивным ростом в сочетании с тяжелым клиническим течением. Применение методики лучевой терапии с модуляцией интенсивности позволило завершить лучевую терапию в полном объеме с минимальными проявлениями лучевых реакций и достигнуть адекватного локального контроля.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

А.Ю. Усычкина <http://orcid.org/0000-0001-8313-9056>

Д.Ю. Качанов <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Литература

- Radzikowska J., Kukwa W., Kukwa A., Czarnecka A., Krzeski A. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. *Contemp Oncol (Pozn)* 2015; 19 (2): 98–107.
- Chang R.C., Dave S.P., Robinson P.G. Undifferentiated pleomorphic sarcoma of the parotid gland: A rare pediatric case. *Head Neck* 2008; 30 (7): 970–3.
- Clark D.W., Moore B.A., Patel S.R., Guadagnolo B.A., Roberts D.B., Sturgis E.M. Malignant fibrous histiocytoma of the head and neck region. *Head Neck* 2011; 33 (3): 303–8.
- Alaggio R., Collini P., Randall R.L., Barnette P., Million L., Coffin C.M. Undifferentiated high-grade pleomorphic sarcomas in children: A clinicopathologic study of 10 cases and review of literature. *Pediatr Dev Pathol* 2010; 13 (3): 209–17.
- Paulino A.C., Fowler B.Z. Secondary neoplasms after radiotherapy for a childhood solid tumor. *Pediatr Hematol Oncol* 2005 Mar; 22 (2): 89–101.
- Mohan R.P., Verma S., Siddhu V.K., Agarwal N. Malignant fibrous histiocytoma. *BMJ Case Rep* 2013 (31): 2013.
- Rosenberg A.E. Malignant fibrous histiocytoma: Past, present, and future. *Skeletal Radiol* 2003; 32 (11): 613–8.
- Fletcher C.D. The evolving classification of soft tissue tumours – an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology* 2014; 64 (1): 2–11.
- Ding G.X., Duggan D.M., Coffey C.W., Deeley M., Hallahan D.E., Cmelak A., Malcolm A. A study on adaptive IMRT treatment planning using kv cone-beam CT. *Radiother Oncol* 2007 Oct; 85 (1): 116–25.
- Brouwer C.L., Steenbakkers R.J., Bourhis J., Budach W., Grau C., Grégoire V., et al. CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG oncology and TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2015 Oct; 117 (1): 83–90.

Редкое проявление метастатического поражения легких при остеосаркоме у детей

Контактная информация:

Гольбиц Александра Борисовна, врач-рентгенолог рентгенологического отделения ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1.
Тел.: 8 (495) 287-6570, доб. 4518
E-mail: a_golbits@mail.ru

Г.В. Терещенко, М.В. Тихонова, Д.М. Коновалов, А.Б. Гольбиц, Д.В. Литвинов

ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Конвенциональная остеосаркома у детей характеризуется локально агрессивным ростом и быстрой гематогенной диссеминацией. Наиболее часто метастазирует в легкие. Диагностика отдаленных метастазов влияет на тактику лечения и прогноз заболевания. Основным методом выявления метастазов в легких – компьютерная томография. При остеосаркоме не все метастазы в легких имеют характерную рентгенологическую картину. Приводим клинический пример конвенциональной остеосаркомы у ребенка с редким проявлением метастатического поражения легких.

Ключевые слова: атипичные метастазы, легкие, остеосаркома, дети, компьютерная томография.

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-2-50-54

Atypical pulmonary metastases in children with conventional osteosarcoma

Correspondence:

Aleksandra B. Golbits, radiologist, Radiology Department, National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev.

Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1.
Tel.: +7 (495) 287-6570, ext. 4518
E-mail: a_golbits@mail.ru

G.V. Tereshchenko, M.V. Tikhonov, D.M. Konovalov, A.B. Golbits, D.V. Litvinov

National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

Conventional osteosarcoma in children is characterized by aggressive local growth and rapid hematogenous dissemination. Lungs are the site of elections for distant metastases which diagnostics affects on the therapeutic approach and prognosis. The main method for pulmonary metastases diagnostic is CT. Not all osteosarcoma's pulmonary metastases have a typical radiological aspects. We present a clinical case with conventional osteosarcoma in children with atypical CT-imaging of pulmonary metastases.

Key words: atypical metastases, lungs, conventional osteosarcoma, CT, children.

Остеосаркома – злокачественная опухоль кости, возникающая из костеобразующей мезенхимы и характеризующаяся продукцией атипичного остеоида и костных структур злокачественными пролиферирующими опухолевыми клетками [1]. В 91% случаев поражены метафизы длинных трубчатых костей зоны коленного сустава (дистальный метафиз бедренной, проксимальные метафизы большеберцовой и малоберцовой костей) и проксимальный метафиз плечевой кости [2]. Эти отделы скелета в физиологическом отношении в наибольшей степени ответственны за рост скелета – именно там протекают самые активные процессы ростового остеогенеза и, по-видимому, именно с ними связана большая вероятность опухолевой трансформации.

Остеосаркома – наиболее частая первичная саркома высокой степени злокачественности с поражением костей [3]. Несмотря на это, в структуре всех злокачественных опухолей, возникающих у населения США и России, она составляет менее 1% у взрослых и 3–5% у детей [3–6]. Частота возникновения остеосаркомы – от 10 до 26 новых случаев на 1 млн населения планеты в год [7]. Она имеет бимодальное возрастное распределение: первый пик – в возраст-

ной группе 10–14 лет, второй – в возрасте старше 60 лет [8]. Гендерное распределение – в пользу мужчин с соотношением 3:2 [9].

Конвенциональная остеосаркома характеризуется локально агрессивным ростом и быстрой гематогенной диссеминацией. Наиболее часто, в 85% случаев, метастазирует в легкие [10]. В литературе описаны единичные случаи метастазов в мягких тканях, желудке [11]. В первой половине XX века 5-летняя выживаемость не превышала 20%, а одним из основных методов лечения остеосаркомы была ампутация, однако многие пациенты умирали от метастатического поражения легких. В 1970-е годы 5-летняя выживаемость при локализованных формах остеосарком выросла до 60–70% [6, 7]. Это связано с началом применения химиотерапии в сочетании с усовершенствованной хирургической тактикой. Однако при метастатическом поражении 5-летняя выживаемость до сих пор не превышает 17–45% [12–15]. При радикальном иссечении метастазов в легких выживаемость колеблется на уровне 12–23%, а при отсутствии метастазэктомии составляет всего 2,6% [16]. R. Nagarajan и соавт. проследили выживаемость детей с диагнозом «остеосаркома», достигших 5-летнего порога после постановки диагноза. По их

данным, 20-летняя выживаемость среди этих детей составила 88,6% [17].

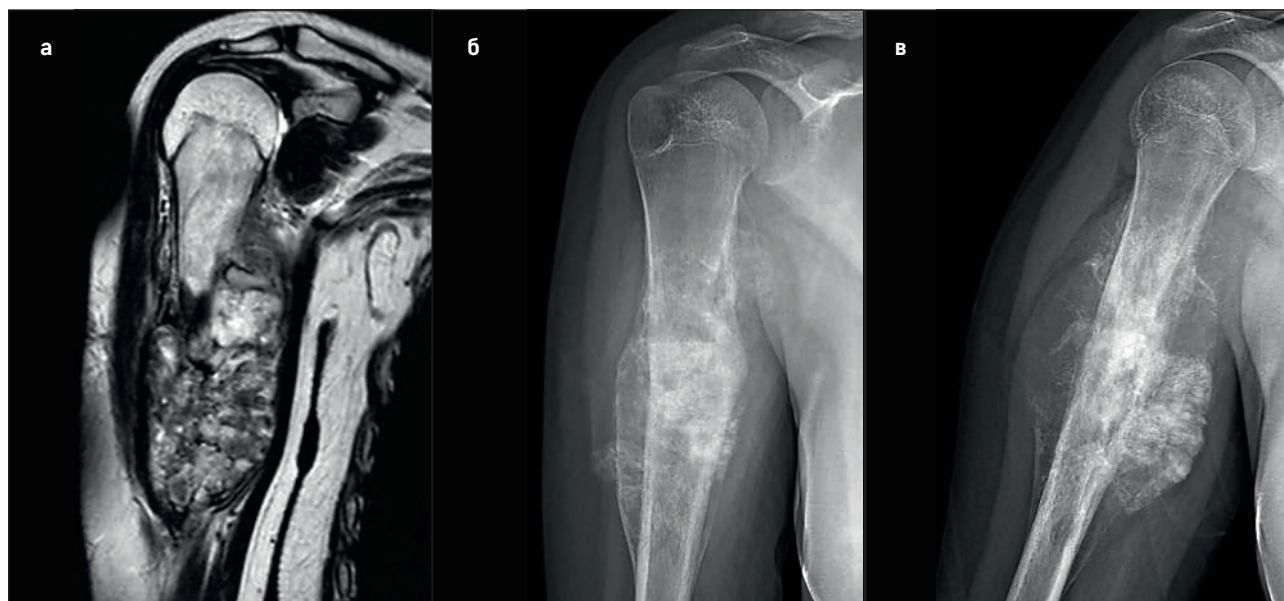
Выявление метастазов легких имеет важное клиническое значение и влияет на прогноз заболевания. Их обнаружение определяет показания к проведению химиотерапии и хирургическому их удалению, и наоборот, их исключение позволяет ограничить объем лекарственной терапии или выбрать радикальный метод лечения опухоли.

В большинстве случаев метастатическое поражение легких протекает бессимптомно и выявляется при комплексном обследовании пациента с использованием методов лучевой диагностики. Компьютерная томография позволяет выявить около 85% легочных метастазов [18]. Рентгенологически метастазы легких чаще всего имеют округлую форму, четкие ровные контуры, связаны с мелкими артериальными сосудами, что указывает на гематогенный путь их диссеминации. При остеосаркоме характерно наличие зон костной плотности в патологических очагах, но порядка 14% выявляемых метастазов атипичны [19]. В зарубежной литературе из атипичных легочных метастазов описаны такие, как обызвествленные плевральные бляшки, плевральные узелки, участки консолидации легочной ткани, некротические массы, полости в легочной ткани, стрии, симптом «ореола», опухолевые эмболы легочных сосудов [19, 20].

Приводим клинический случай из нашей практики с целью привлечения внимания к проблеме вариабельности рентгенологической картины метастатического поражения легких, которая в некоторых случаях способна вызывать неоднозначность трактовки.

Рисунок 1

Остеосаркома правой плечевой кости у девочки 14 лет: **а** – МР-исследование, T2ВИ корональная проекция, в проксимальном диафизе правой плечевой кости определяется объемное образование с экстраоссальным компонентом; **б, в** – рентгенограммы правой плечевой кости в двух проекциях: изменение структуры диафиза плечевой кости, экстраоссальный компонент, выраженная периостальная реакция



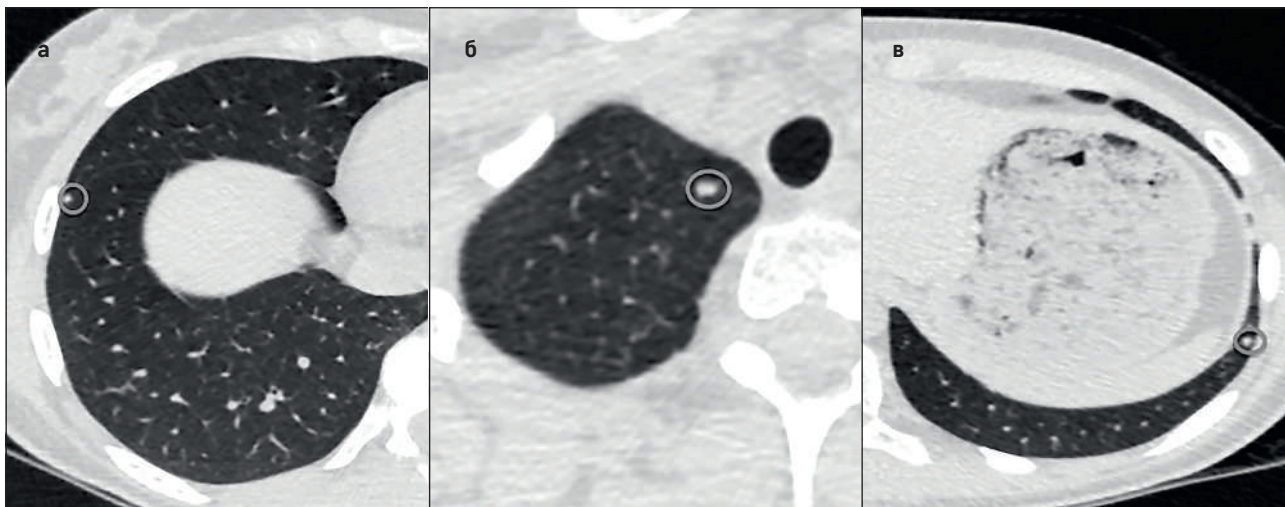
Клинический случай

Пациентка Б., 14 лет. Болея в течение года. Заболевание началось с периодических болей в правой руке, затем появилась припухлость. При лучевой визуализации (рис. 1) выявлено образование правой плечевой кости. По результатам обследования, в том числе открытой биопсии образования, девочке установлен диагноз: остеосаркома правой плечевой кости II степени, и начата химиотерапия AP в рамках протокола EURAMOS. После двух курсов химиотерапии выполнена компьютерная томография легких, на которой в паренхиме обоих легких выявлены единичные округлые очаги уплотнения легочной ткани, расцененные как метастазы остеосаркомы (рис. 2). Помимо этих изменений, в нижних долях обоих легких визуализировались единичные расширенные (до 2–4 мм) субсегментарные артерии протяженностью от 7 до 20 мм (рис. 3), расцененные как возможный тромбоз сосудов опухолевыми клетками. Но легочный рисунок и интерстиций вокруг патологических участков изменены не были.

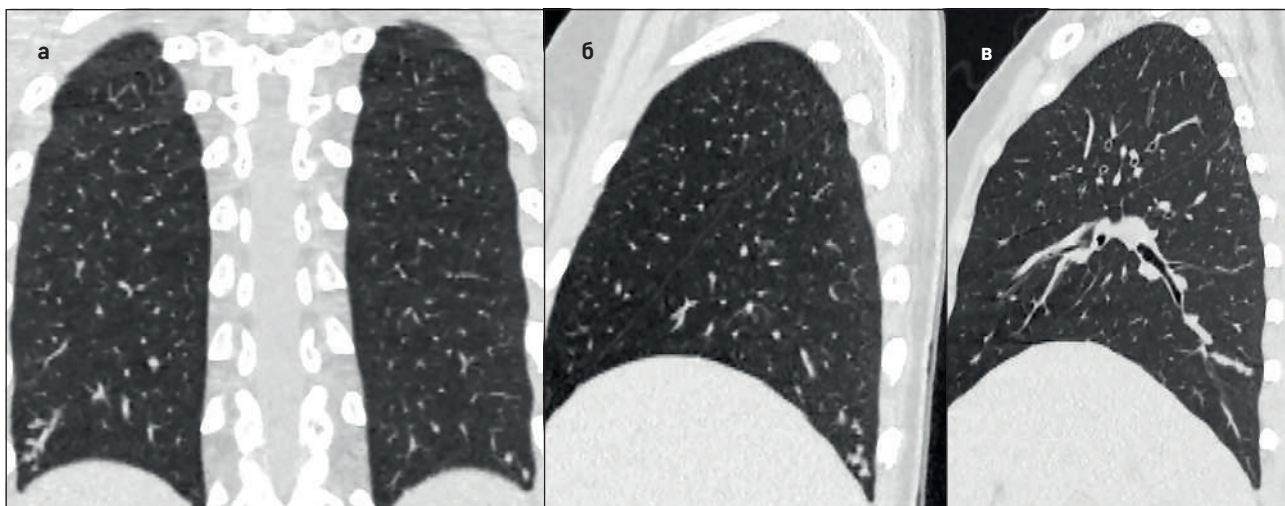
В клинической картине жалоб каких-либо изменений со стороны дыхательной системы у пациентки не наблюдалось. Ребенок продолжил получать химиотерапию, после 6-го курса которой выполнена резекция опухоли проксимальной трети правого плеча с тотальным протезированием проксимального отдела правой плечевой кости и плечевого сустава онкологическим протезом MUTARS Implantcast. Интраоперационно из плечевой вены извлечен опухолевый тромб. Гистологическое исследование удаленной опухоли констатировало индуцированный посттерапевтический патоморфоз II степени кон-

Рисунок 2

Метастазы остеосаркомы на нативных компьютерных томограммах органов грудной клетки в аксиальной плоскости в виде округлых очагов уплотнения легочной ткани, с четкими, ровными контурами, размером от 2 до 5 мм: **а** – в нижней доле правого легкого; **б** – в верхней доле правого легкого; **в** – в нижней доле левого легкого

**Рисунок 3**

Атипичные метастазы остеосаркомы на нативных компьютерных томограммах органов грудной клетки: **а** – в коронарной плоскости в нижних долях обоих легких определяются единичные расширенные субсегментарные артерии; **б, в** – аналогичная патология в сагиттальных плоскостях

**Рисунок 4**

Компьютерные томограммы органов грудной клетки в динамике: увеличение размеров ранее выявленных изменений на уровне субсегментарных артерий: **а** – корональная плоскость; **б, в** – сагиттальные срезы

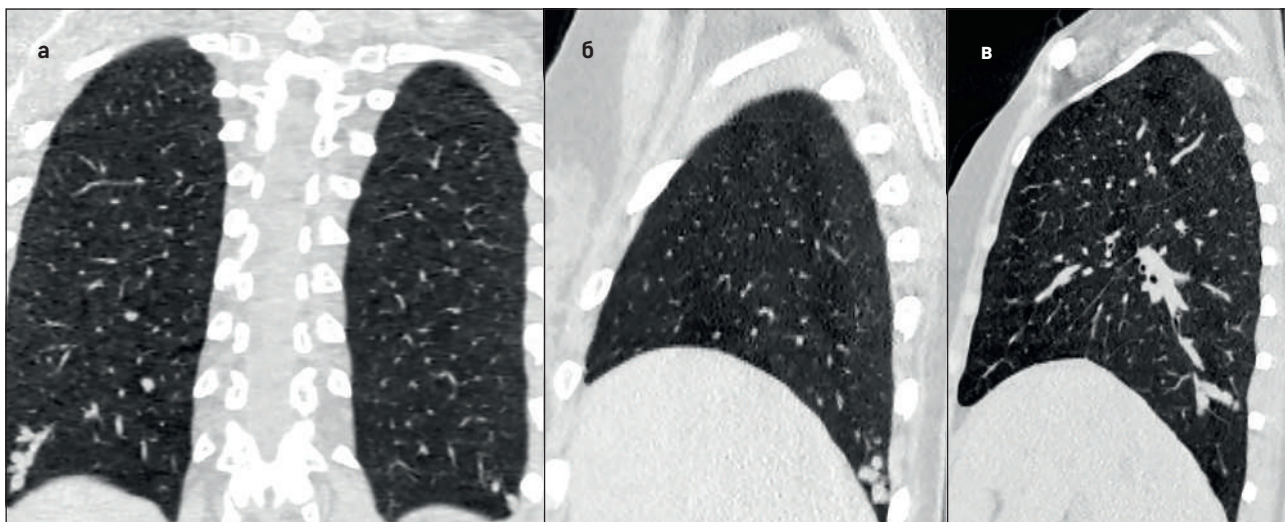


Рисунок 5

Гистологическое исследование атипичных метастазов: **а** – общий план, окраска Н&Е; в легочной ткани два метастатических очага; в составе каждого визуализируется просвет достаточно крупного сосуда с развитой мышечной стенкой – артерия; **б, в** – расположенный в центре метастатического очага сосуд – артерия; детально, окраска Н&Е (**б**); окраска Трихром по Массон (**в**)

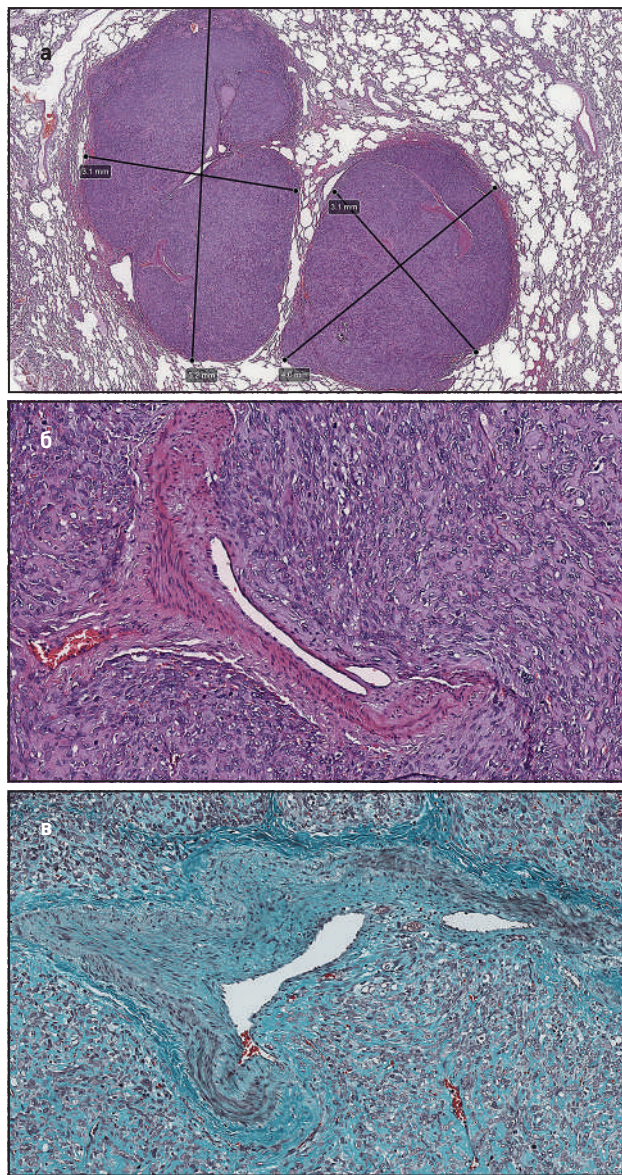
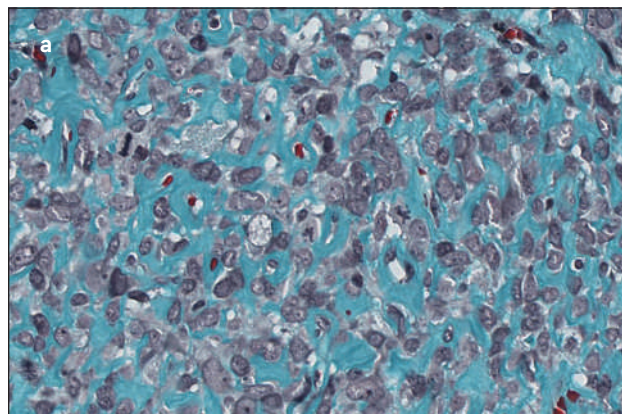


Рисунок 6

Гистологический препарат опухолевой ткани: детально, окраска Трихром по Массон; отсутствие некрозов; большое количество митозов, между клетками – остеогенный матрикс



венциональной остеосаркомы. Было продолжено химиотерапевтическое лечение. После 8-го курса химиотерапии выполнена повторная компьютерная томография органов грудной клетки (через 3 месяца после предыдущего исследования) для оценки динамики патологических изменений в легких (рис. 4). По результатам исследования отмечено увеличение размеров всех ранее выявленных патологических участков в легких. Обращало на себя внимание отсутствие признаков инфаркт-пневмонии, деформации сосудистого рисунка вокруг измененных субсегментарных артерий. По совокупности данных рентгенологическая картина была расценена как метастазы остеосаркомы.

Пациентке выполнена торакотомия справа с удалением очагов.

По результатам гистологического исследования удаленных очагов подтверждена их метастатическая природа. В центре метастатических очагов нижней доли правого легкого определялись артерии, без признаков роста опухолевых клеток внутри просвета (рис. 5, 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай, с нашей точки зрения, наглядно показывает сложность и неоднозначность трактовки рентгенологической семиотики метастатического поражения легких у детей с остеосаркомой. Изначально утолщение субсегментарных легочных артерий расценивали как возможный тромбоз сосудов опухолевыми клетками. Однако результаты гистологического исследования продемонстрировали рост метастазов остеосаркомы вдоль артерий, что впервые наблюдалось в нашей практике и не освещено в литературе. В связи с многообразием проявлений метастазов остеосаркомы в легкие мы предполагаем, что любые патологические изменения в легких, выявленные при компьютерной томографии у пациентов с остеосаркомой, должны в первую очередь рассматриваться как возможное метастатическое поражение.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Г.В. Терещенко <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

А.Б. Гольбиц <http://orcid.org/0000-0002-4030-3212>

Литература

1. Булычева И.В., Рогожин Д.В., Кушлинский Н.Е. и др. Семинар по костной патологии. Классическая остеосаркома. Новое или хорошо забытое старое? Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2014; 2, 9–18.
2. Мацко Д.Е. Саркомы костей: классификация, гистологическое строение, особенности морфологической диагностики // Практическая онкология, 2010; 11: 1, 3.
3. Mirabello L., Troisi R., Savage S. International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages, and elderly persons. *Int J Cancer* 2009; 125 (1): 229–34.
4. Булычева И.В., Рогожин Д.В., Кушлинский Н.Е. и др. Классическая остеосаркома // Вестник ТГУ, 2015; 20 (1): 130–135.
5. Herzog C.E. Overview of sarcomas in the adolescent and young adult population. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 4: 215–8.
6. Mirabello L., Troisi R., Savage S. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer* 2009; 115 (7): 1531–43.
7. Ando K., Heymann M., Stresing V., et al. Current therapeutic strategies and novel approaches in osteosarcoma. *Cancers (Basel)* 2013; 5 (2): 591–616.
8. Anderson M., Lor Randall R., Springfield D., et al. Sarcomas of bone. *John E Abelloff's Clinical Oncology, Fifth Edition* Niederhuber. 2010; 1693–752.
9. Horvai A.E., Link T. Conventional Osteosarcoma. Horvai A.E., Link T. *High-Yield Bone and Soft Tissue Pathology*, Philadelphia. 2012, 116–8.
10. Rasalkar D.D., Chu W.C., Lee V., et al. Pulmonary metastases in children with osteosarcoma: characteristics and impact on patient survival. *Pediatr Radiol* 2011; 41: 227–36.
11. Urakawa H., Tsukushi S., Tsurudome I., et al. Metastasis of osteosarcoma to stomach made clinically evident by hematemesis: a case report. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 48.
12. Gok Durnali A., Paksoy Turkoz F., Ardic Yukruk F., et al. Outcomes of Adolescent and Adult Patients with Lung Metastatic Osteosarcoma and Comparison of Synchronous and Metachronous Lung Metastatic Groups. *PLoS ONE* 2016; 11 (5): e0152621.
13. Kager L., Zoubek A., Dominkus M., et al. Osteosarcoma in very young children: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *Cancer* 2010; 116: 5316–24.
14. Bacci G., Ferrari S., Bertoni F., et al. Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the istituto ortopedico rizzoli according to the istituto ortopedico rizzoli/osteosarcoma-2 protocol: An updated report. *J Clin Oncol* 2000; 18: 4016–27.
15. Kager L., Zoubek A., Potschger U., et al. Primary metastatic osteosarcoma: Presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2011–8.
16. Harting M.T., Blakely M.L. Management of osteosarcoma pulmonary metastases. *Semin Pediatr Surg* 2006; 15: 25–9.
17. Nagarajan R., Kamruzzaman A., Ness K., et al. Twenty years of followup of survivors of childhood osteosarcoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2011; 11 (7): 625–34.
18. Zabaleta J., Aguinagalde B., Izquierdo J.M., et al. Determination of a Low Risk Group for Having Metastatic Nodules Not Detected by Computed Tomography Scan in Lung Metastases Surgery. *Arch Bronconeumol* 2013; 49 (12): 518–22.
19. Seo J., Im J., Goo J., et al. Atypical pulmonary metastases: spectrum of radiologic findings. *Radiogr* 2001; 21: 403–17.
20. Ciccaresea F., Bazzocchib A., Ciminari R. The many faces of pulmonary metastases of osteosarcoma: Retrospective study on 283 lesions submitted to surgery. *Eur J Radiol* 2015; 84: 2679–85.

Первичный миелофиброз у ребенка 15 лет

Г.Н. Гордеева, А.В. Пшонкин, И.В. Серкова, Д.С. Абрамов, Т.В. Конюхова

ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Первичный миелофиброз (ПМФ) – редкое хроническое миелопролиферативное заболевание, обусловленное трансформацией клетки – предшественницы миелопоэза с развитием фиброза костного мозга. ПМФ характерен для пациентов старше 50 лет и в большинстве случаев связан с мутациями *JAK2 V617F*, *CALR*, *MPL*. В данной статье представлен клинический случай заболевания ПМФ у подростка и представлен анализ литературы.

Ключевые слова: первичный миелофиброз, мутации генов *JAK2*, *CALR*, *MPL*, руксолитиниб, дети.

Контактная информация:

Пшонкин Алексей Вадимович, врач-гематолог/онколог, заведующий стационаром кратковременного лечения Национального научно-практического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: 8 (495) 287-6570

E-mail: alexey.pshonkin@gmail.com

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-2-55-61

Primary myelofibrosis in 15-years old child

G.N. Gordeeva, A.V. Pshonkin, I.V. Serkova, D.S. Abramov, T.V. Konykhova

National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

Primary Myelofibrosis (PMF) is a rare chronic myeloproliferative disease, resulting from the transformation of cells-predecessors of myelopoiesis with the development of fibrosis bone marrow. PMF is typical for patients over 50 years and in most cases associated with *JAK2 V617F*, *CALR* and *MPL* mutations. This article presents clinical case of PMF in 15-years old child and provides an overview of the literature.

Key words: primary myelofibrosis, *JAK2*, *CALR* and *MPL* mutations, ruxolitinib, children.

Correspondence:

Alexey V. Pshonkin, MD, pediatric hematologist/oncologist, head of the outpatient department, National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Healthcare of Russian Federation.

Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1

E-mail: alexey.pshonkin@gmail.com

Первичный миелофиброз (ПМФ, идиопатический миелофиброз, сублейкемический миелоз, остеомиелофиброз, остеомиелосклероз, агногенная миелоидная метаплазия с миелофиброзом, идиопатическая миелоидная метаплазия, миелосклероз) – хроническое клональное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся цитопенией, лейкоэритробластозом, экстрамедулярным гемопоэзом, гепатоспленомегалией и фиброзом костного мозга [1].

Ежегодная заболеваемость ПМФ – 0,72–1,56 случая на 100 000 населения в год в Санкт-Петербурге [2] и 0,2–1,5 случая на 100 000 жителей США [3]. Зависимости от пола нет, но, по некоторым данным, ПМФ несколько чаще встречается у мужчин. Медиана возраста на момент постановки диагноза – 60 лет. С возрастом количество случаев увеличивается. ПМФ может иметь семейный характер [4]. Продолжительность жизни взрослых пациентов с ПМФ – 1–15 лет с частотой злокачественной трансформации 5–30%, по данным различных авторов [5, 6]. У пациентов младше 21 года данное заболевание встречается очень редко. В научной литературе описаны 32 случая ПМФ у детей и подростков [7].

Этиологические факторы возникновения заболевания до сих пор остаются неясными. Ведущая гипотеза – полиэтиологический характер. Предрасположенность к болезни реализуется под воздействием

внешних факторов, повреждающих геном нормальной стволовой клетки и приводящих к ее злокачественной трансформации [8].

ПМФ – гетерогенное заболевание стволовых клеток, характеризуется клональным вовлечением предшественников нейтрофилов, моноцитов, эритроцитов, мегакариоцитов, а также В- и Т-лимфоцитов с образованием экстрамедуллярных очагов кроветворения, главным образом в селезенке, и развитием фиброза костного мозга. Данное заболевание сочетает в себе два основных патогенетических звена: клональную миелопролиферацию и неспецифическую воспалительную реакцию на медиаторы воспаления и цитокины, вырабатываемые трансформированным клоном и клетками костномозгового микроокружения.

При ПМФ в сыворотке крови взрослых больных увеличена концентрация цитокинов: интерлейкина-1 (IL-1), тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor – PDGF), трансформирующего ростового фактора β (transforming growth factor beta – TGF- β), основного фактора роста фибробластов (basic fibroblast growth factor – bFGF), фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF), обладающих фиброгенным,

ангиогенезным и остеогенным действием. Они приводят к пролиферации фибробластов с увеличением выработки коллагенов (коллагена типа III, позже – типа I). PDGF, TGF- β , bFGF, VEGF содержатся в α -гранулах мегакариоцитов и высвобождаются под действием IL-1. Источник повышенного содержания IL-1 – повышенная концентрация пептида Р в крови больных, а также активированные моноциты, которые продуцируют данный цитокин даже в отсутствие стимуляции. TGF- β совместно с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* – GM-CSF) и макрофагальным колониестимулирующим фактором (*macrophage colony-stimulating factor* – M-CSF), помимо фиброзирующего костный мозг действия, стимулируют рост гранулоцитарно-макрофагальных предшественников, что способствует усиленной миелопролиферации. Таким образом, при ПМФ существует аутокринный механизм стимуляции как миелопролиферации, так и миелофиброза. Итог, и другой процесс поддерживаются неангиогенезом [9]. Повышение концентрации интерлейкинов IL-8, IL-10, IL-15 и экспрессии рецепторов к IL-2 связано с более низкой общей выживаемостью и выживаемостью до бластной трансформации, что может быть связано как с более быстрой клональной эволюцией, так и с ухудшением течения сопутствующих заболеваний [10].

У взрослых больных ПМФ определяется также повышенное количество иммунных комплексов и концентрация IgG в периферической крови, моноклональная гаммапатия, что приводит к хроническим воспалительным реакциям с признаками васкулитных изменений, плазмцитоза и повышенной инфильтрации лимфоцитами.

У 60% взрослых пациентов развитие заболевания связано с мутацией *JAK2* (*Janus Activity Kinase*

type 2) *V617F* [11]. Главная функция янус-киназы – передача цитокинового сигнала в ядро клетки с целью стимуляции пролиферации посредством JAK-STAT сигнального пути. При возникновении точечной мутации в 1849 нуклеотиде гена *JAK2* в виде замены гуанина на тимидин, валина на фенилаланин в кодоне 617 регуляторного домена JH2-псевдокиназы (*JAK2 V617F*) происходит независимая активация фосфорилирования янус-тирозин киназы в отсутствие стимуляции рецепторов, что в итоге активирует JAK-STAT сигнальный путь и увеличивает пролиферацию клеток миелоидного роста. У 20% больных ПМФ обнаруживают мутацию в гене кальретикулина (*CALR*) [11]. В 5% случаев при ПМФ обнаруживают мутацию в гене тромбопоэтинового рецептора (*MPL*) [11], которая приводит к гиперактивности тромбопоэтинового рецептора и усиленной пролиферации мегакариоцитов. В редких случаях происходят мутации в других частях гена *MPL*. В 10% случаев у взрослых больных ПМФ мутаций в ранее упомянутых генах не обнаруживают, что принято называть «тройные негативные случаи» (*triple negative*). Эти пациенты имеют более высокий риск развития анемии, тромбоцитопении, а также бластной трансформации, медиана выживаемости у них ниже [11].

На ранних стадиях заболевание протекает незаметно, поэтому постановка диагноза обычно происходит на продвинутой стадии. Симптомы могут быть обусловлены: избыточным клеточным катаболизмом (немотивируемое снижение массы тела, необъяснимые субфебрилитет и лихорадка, профузные ночные поты, повышенная слабость), недостаточностью костномозгового кроветворения (анемия, кровотечения, инфекции), спленомегалией (чувство тяжести в животе, периодические острые боли в животе, обусловленные инфарктом селезенки).

Таблица 1

Критерии диагностики первичного миелофиброза (ВОЗ, 2008) [2]
(для постановки диагноза ПМФ необходимы все три больших и два малых критерия)

Большие критерии	Пролиферация и атипия мегакариоцитов, включая клетки от малых до крупных, с нарушенным ядерно-цитоплазматическим соотношением и гиперхромным, выпуклым или нерегулярно складчатым ядром и плотными кластерами вместе с ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом. При отсутствии ретикулинового фиброза (то есть префибротического ПМФ) изменения мегакариоцитов должны сопровождаться повышенной клеточностью костного мозга, пролиферацией гранулоцитов, часто угнетением эритропоэза
	Несоответствие критериям ВОЗ для диагностики ХМЛ, ИП, МДС и других миелоидных новообразований
	Наличие <i>JAK2 V617F</i> или другого клонального маркера либо отсутствие данных о реактивном фиброзе костного мозга
Малые критерии	Лейкоэритробластная картина периферической крови
	Повышение активности ЛДГ сыворотки крови
	Анемия
	Пальпируемая спленомегалия

В развитии ПМФ выделяют три фазы [2]:

- пролиферативная: характеризуется умеренным лейкоцитозом, эритроцитозом, постепенно переходящим в устойчивую к лечению анемию, тромбоцитозом, умеренной спленомегалией;
- фибротическая: основные ее симптомы обусловлены недостаточностью костного мозга и миелоидной метаплазией (выраженная спленомегалия, гепатомегалия) с нарастанием фиброза костного мозга, клинических симптомов;
- трансформации в острый лейкоз (ОЛ); вторичный ОЛ является резистентным к лечению, большинство больных не доживает до этой фазы.

Критерии диагностики первичного миелофиброза (ВОЗ, 2008) (табл. 1) предусматривают цитогенетическое исследование клеток костного мозга (выявление del(13q), del(20q), +8p, +9p, +2p, аномалий в хромосомах 1, 7, 12, транслокаций t(1;6) и t(6;10) в сочетании с эозинофилией, трисомия 13 хромосомы, которая считается возможным предиктором фатального исхода); молекулярно-генетическое исследование периферической крови. Из-за неспецифичности клинической картины гистологическое исследование костного мозга введено в «большие» критерии диагностики ПМФ (WHO 2008, WHO 2016) в первую очередь для определения наличия/отсутствия гиперплазии атипичных мегакариоцитов, ретикулинового/коллагенового фиброза или гиперплазии мегакариоцитов и гранулоцитарной пролиферации с сопутствующим сужением эритроидного ростка.

Ретикулиновый фиброз костного мозга возникает при увеличении коллагеновых волокон III типа. Для оценки фиброза используют импрегнацию срезов солями серебра. Различают несколько степеней развития фиброза [12]:

MF-0 – единичные волокна ретикулина, которые не пересекаются друг с другом (вариант нормы);

MF-1 – неоднородная и неплотная сеть ретикулиновых волокон с множественными перекрестами, особенно в периваскулярных зонах;

MF-2 – однородное и плотное увеличение количества ретикулиновых волокон, множественные перекресты, отдельные пучки коллагена и/или фокальный остеосклероз;

MF-3 – однородное и плотное увеличение количества ретикулиновых волокон с обширными перекрестами, плотные пучки коллагена, часто значительный остеосклероз.

Разработаны современные системы стадирования для пациентов с ПМФ (табл. 2). Это международный прогностический индекс IPSS, динамический IPSS (DPSS), скорректированный по возрасту индекс aaDIPSS (*age-adjusted*, применим для больных < 65 лет), шкала DIPSS Plus [2, 13–16]. Большинство из них мало применимо для пациентов детского и подросткового возраста.

Несмотря на многообразие применяющихся сегодня методов для лечения ПМФ, их можно разделить на несколько групп [17]: алло-ТГСК, медикаментозная терапия, хирургическое лечение (спленэктомия, коррекция портальной гипертензии), лучевая терапия, гемокомпонентная терапия.

Аллогенная трансплантация костного мозга в настоящее время является единственным радикальным методом лечения пациентов с ПМФ, позволяющим добиться полного излечения, включая нормализацию размеров селезенки, исчезновение симптомов опухолевой интоксикации, регресс миелофиброза, достижение полной цитогенетической и молекулярной ремиссии.

Медикаментозная терапия – основной метод лечения ПМФ, который не приводит к излечению, но позволяет сдерживать прогрессирование заболевания и поддерживать качество жизни больных. Использо-

Таблица 2

Прогностические индексы для пациентов с первичным миелофиброзом [2, 13–16]

Фактор риска	IPSS 2009	DIPSS	aaDIPSS	DIPSS Plus 2011
		2010		
Возраст > 65 лет	1	1	-	1
Конституциональные симптомы	1	1	2	1
Гемоглобин < 100 г/л	1	2	2	1
Лейкоциты > 25x10 ⁹ /л	1	1	1	1
Циркулирующие бласты ≥ 1%	1	1	2	1
Тромбоциты < 100x10 ⁹ /л				1
Потребность в трансфузии эритроцитов				1
Неблагоприятный кариотип*				1

* Неблагоприятный кариотип: +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q, 12p- или перестройки 11q23.

ются цитостатические препараты, интерферон-альфа, эритропозстимулирующие препараты, глюкокортикостероиды, андрогены, иммуномодуляторы, ингибиторы янус-тирозинкиназ.

Цитостатические препараты (гидроксикарбамид, цитарабин, меркаптопурин, бусульфан) применяются, как правило, в качестве монокимиотерапии в низких, индивидуально подобранных дозах с целью сдерживания пролиферации опухоли.

Терапия интерфероном-альфа целесообразнее у молодых больных; наибольшая его эффективность отмечается при использовании в хронической фазе ПМФ. Сочетанное назначение цитостатиков с препаратами интерферона-альфа может повышать эффективность, позволяет редуцировать дозы каждого препарата, улучшая переносимость терапии.

Применение эритропозстимулирующих препаратов при ПМФ возможно для купирования анемии и уменьшения потребности в заместительных трансфузиях эритроцитарной массой.

Глюкокортикостероидные препараты (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон) тормозят межклеточное взаимодействие иммунной системы и угнетают секрецию цитокинов, приводя к снижению пролиферации фибробластов и образования соединительной ткани. Основным клиническим эффектом проявляется в виде быстрого уменьшения симптомов опухолевой интоксикации.

Андрогены (анаболические стероиды) – нандролон, метандиенон, даназол – используют с целью угнетения катаболизма, уменьшения симптомов опухолевой интоксикации, стимуляции гемопоэза.

Ингибитор янус-тирозинкиназ – руксолитиниб – первый препарат таргетного действия, блокирующий активность JAK2-киназ, направленный на ключевое звено патогенеза ПМФ – сигнальный путь JAK-STAT.

Руксолитиниб оказывает неселективное действие на активность JAK2-киназ, поэтому может быть эффективным и при лечении больных ПМФ, не имеющих мутации JAK2 V617F.

Хирургическое лечение (спленэктомия, коррекция проявлений портальной гипертензии) – дополнительный метод, направленный на коррекцию осложнений заболевания. Показания к проведению спленэктомии: прогрессирующая спленомегалия с компрессионным синдромом (абдоминальный дискомфорт, постоянное чувство тяжести, боль, признаки кишечной непроходимости), интоксикация, обусловленная огромной опухолевой массой, тяжелые гиперкатаболические симптомы, включая кахексию, глубокая анемия, рефрактерный гемолиз, тромбоцитопения, резистентная к традиционным методам терапии, обширные инфаркты селезенки с угрозой разрыва, внепеченочная портальная гипертензия с угрозой развития кровотечения из расширенных вен пищевода и желудка.

Лучевая терапия у больных ПМФ проводится с целью контроля очагов экстрамедуллярного кроветворения, которые могут возникать при длительном течении заболевания в печени и селезенке, в позвоночнике с развитием компрессии спинного мозга, в лимфоузлах, плевре с развитием гидроторакса, брюшине с развитием асцита, коже, а также других тканях и органах. Эффективным бывает, как правило, применение малых доз – 0,1–0,5 Гр, разделенных на 5–10 сеансов.

Трансфузии компонентов крови применяются с целью восполнения цитопении при наличии рисков развития жизнеугрожающих осложнений. Основное преимущество трансфузий эритроцитов – быстрый эффект в виде купирования анемии и улучшения самочувствия. Показание к переливанию тромбоконцентрата – глубокая тромбоцитопения.

Таблица 3

Прогностические индексы для пациентов с первичным миелофиброзом [2, 13–16]

Группа риска	IPSS, баллы	Выживаемость, медиана, лет	DIPSS (aaDIPSS), баллы	Выживаемость, медиана, лет	DIPSS Plus (DIPSS Plus 2), баллы	Выживаемость, медиана, лет
Низкий	0	11,25	0	Не достигнута	0	15,4 (16,7)
Промежуточный-1	1	7,92	1–2	14,2 (9,8)	1	6,5 (7,8)
Промежуточный-2	2	4	3–4	4 (4,8)	2–3	2,9 (3,7)
Высокий	≥3	2,25	> 4	1,5 (2,3)	4–6	1,3 (1,9)
Очень высокий – только для DIPSS Plus 2: моносомальный кариотип, inv(3)/i(17q); или любые из двух признаков (циркулирующие бласты > 9%, лейкоциты > 40% × 10 ⁹ /л) и другой неблагоприятный кариотип (то есть немоносомальный комплексный кариотип или любая 1 или 2 аномалии +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q, 12p- или перестройки 11q23)						0,75

В связи с редкостью данной патологии в детском и подростковом возрасте, трудностями в постановке диагноза и выборе терапии представляем клинический случай.

Клинический случай

Пациент Г., 15 лет. Жалобы на слабость, бледность кожных покровов впервые появились летом 2015 года, после того как в течение месяца придерживался строгой диеты в связи с религиозным постом. Педиатр по месту жительства назначил препарат железа (железа (III) гидроксид полимальтозат) в дозе 300 мг/сут без проведения лабораторных исследований для уточнения причин данной симптоматики. Самочувствие ребенка в течение года ухудшалось, несмотря на прием препарата.

С целью уточнения диагноза ребенок был обследован только в июле 2016 года. По лабораторным данным, была выявлена глубокая микроцитарная гипохромная анемия, сидеропения (Hb – 55 г/л; RBC – $3,47 \times 10^{12}$ /л; MCV – 59,9 фл; MCH – 15,9 пг; MCHC – 265 г/л; СЖ – 2,8 мкмоль/л; ФС – 59,0 мкг/л). В миелограмме от 05.08.2016 г. бластные клетки – 4,2%. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (28.07.2016 г.) выявлена выраженная спленомегалия (размер селезенки – 176×81 мм). При проведении МРТ органов брюшной полости (12.08.2016 г.) получены данные в пользу забрюшинного образования, более вероятно представляющего собой конгломерат забрюшинных лимфатических узлов; выраженная спленомегалия (размер селезенки – $118 \times 74 \times 71$ мм).

Подростку проведено ПЭТ/КТ всего тела (08.09.2016 г.): определялись очаги патологического накопления ^{18}F -ФТГ в лимфоидной ткани ротоносоглотки, в единичных лимфатических узлах в заднем треугольнике шеи, в единичных подмышечных лимфатических узлах, во внутригрудных лимфатических узлах, в одиночном парагастральном лимфатическом узле, во множественных брыжеечных лимфатических узлах, в слепой кишке, в увеличенной селезенке; в позвоночнике и костях таза – дегенеративно-дистрофические изменения, диффузное накопление радиофармпрепарата (РФП) в костном мозге на указанном уровне.

Для уточнения причин патологических изменений, полученных в результате обследования, 24.10.2016 г. пациент поступил в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

При поступления состояние ребенка удовлетворительное, обращало на себя внимание увеличение подчелюстных и передних шейных лимфатических узлов и увеличение селезенки, которая пальпировалась ниже края реберной дуги на 1,5 см, плотно эластичной консистенции, безболезненная. Ребен-

Рисунок 1

Морфологическая картина костного мозга пациента (окраска по Романовскому-Гимзе, ув. $\times 1000$): А – диспоз в эритроцитарном ростке (цитоплазматический мостик); Б – диспоз в гранулоцитарном ростке (уродливость ядер зрелых нейтрофилов); В – диспоз в гранулоцитарном ростке (гиперплоидный гранулоцит); Г – диспоз в мегакариоцитарном ростке (микроформа мегакариоцита); Д – диспоз в мегакариоцитарном ростке (сепарация ядер мегакариоцита)

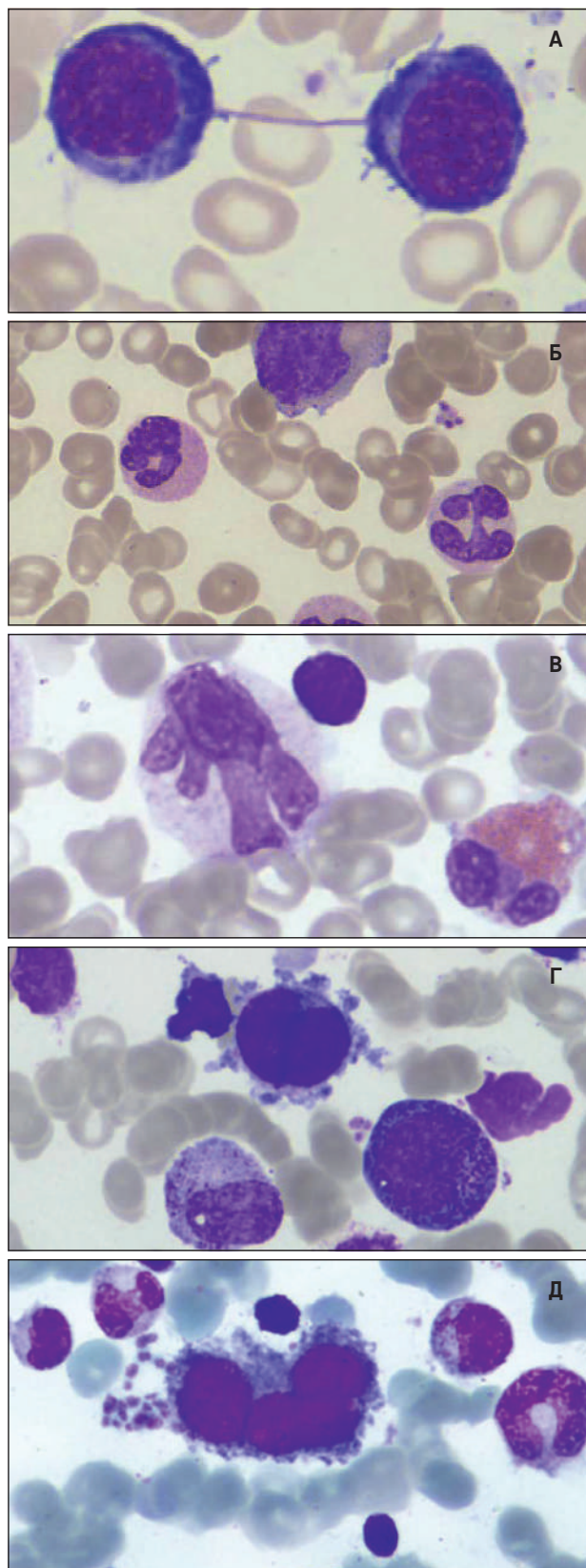
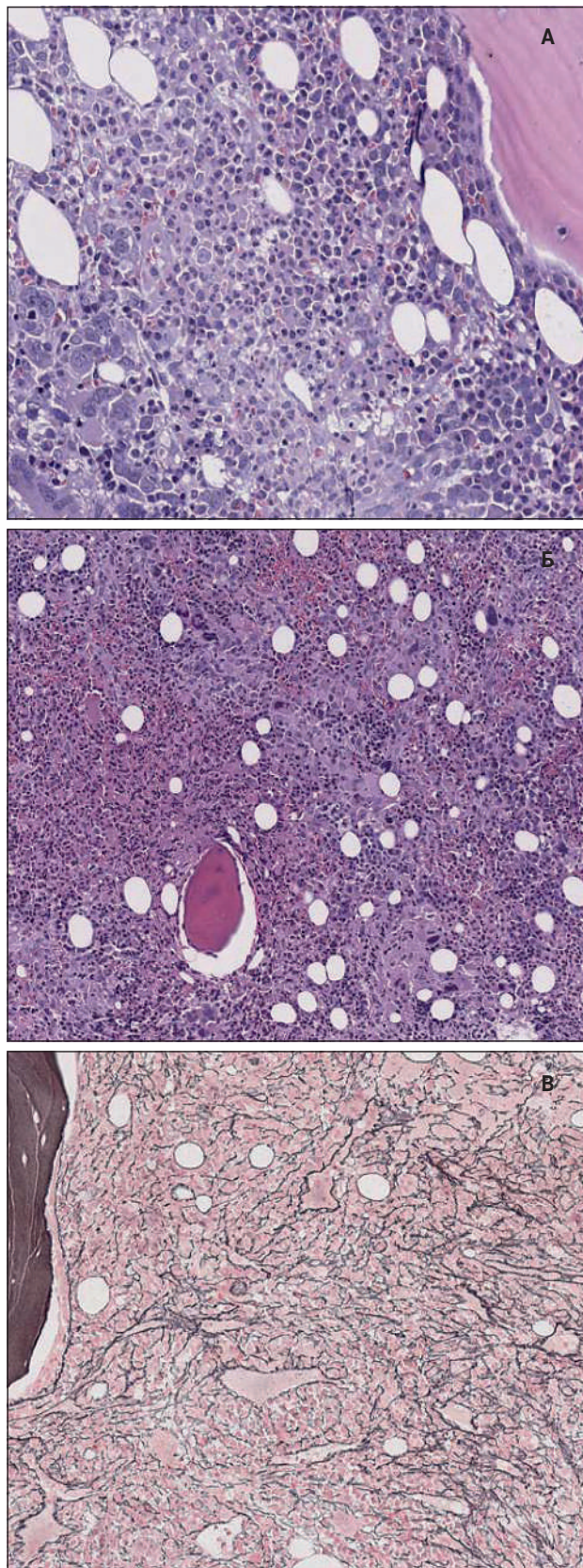


Рисунок 2

Гистологическая картина костного мозга пациента: **А** – отсутствие прибалочных адипоцитов; большое количество сегментоядерных лейкоцитов и диспластических мегакариоцитов (H&E, ув. $\times 400$); **Б** – гиперклеточный костный мозг, трилинейный диспоз (H&E, ув. $\times 200$); **В** – импрегнация солями серебра, ув. $\times 100$; густая сеть частично пересекающихся ретикулиновых волокон различной толщины



ку проведена гастро- и колоноскопия с поэтажной биопсией, которые выявили течение терминального рефлюкс-эзофагита, поверхностного гастрита, поверхностного колита, что объяснило патологическое накопление РФП в желудке и кишечнике.

Для выявления причин глубокой анемии проведено исследование костного мозга. По данным миелограммы (рис. 1), присутствовали бластные клетки в количестве 3,0%, эритроидный росток с чертами диспоза (нормобласты с цитоплазматическими мостиками, базофильной пунктацией) (рис. 1 А); нейтрофильный росток сужен; часть нейтрофилов – с чертами диспоза (рис. 1 Б, В), мегакариоцитарный росток с чертами диспоза представлен единичными микроформами мегакариоцитов (рис. 1 Г, 1 Д), часть из которых со скудной «отшнуровкой» тромбоцитов. При цитохимической окраске на сидеробласты кольцевые сидеробласты не обнаружены. По результатам цитогенетического исследования – кариотип 46XY. При гистологическом исследовании трепанобиоптата выявлена гиперклеточная гемопоэтическая ткань с вытеснением жировой ткани и утратой прибалочных адипоцитов (рис. 2 А); существенные структурные нарушения топографии гемопоэза, нарушение этапности дифференцировки клеток и цитологические признаки диспластических изменений (рис. 2 Б). При импрегнации солями серебра обнаружена густая сеть частично пересекающихся ретикулиновых волокон различной ширины, что соответствует MF-2 (рис. 2 В).

При исследовании генов *JAK2* (ex 12, 14, 15, 19), *MPL* (ex 1–12) и *CALR* (ex 9) мутации не обнаружены. В гене кальретикулина выявлен полиморфизм 3'UTR с. *54 G > T, генотип G/T, rs(1049481). Таким образом, наш пациент может быть отнесен к группе тройных негативных случаев, что сопровождается плохим прогнозом.

По результатам проведенного обследования пациенту поставлен диагноз «первичный миелофиброз», группа промежуточного-1 риска.

В связи с возрастом больного и плохим прогнозом заболевания принято решение о проведении алло-ТГСК. На время поиска донора ребенку назначен руксолитиниб в дозе 45 мг/сут. в три приема под контролем числа тромбоцитов и нейтрофилов в периферической крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические и гистологические проявления, а также генотип ПМФ у детей существенно отличаются от взрослых, что подробно описано в работе *Melissa R. DeLario* [7], существенно затрудняя диагностику ПМФ у детей и подростков. В отличие от взрослых больных, у детей не описаны случаи избытка бластов

в костном мозге – мы наблюдали это у нашего пациента. При гистологическом исследовании у детей преобладает ретикулиновый фиброз (MF-1 – в 26%; MF-2 – в 63%; MF-3 – в 11% случаев) над коллагеновым (MF-1 – в 32%; MF-2 – в 5% случаев) [7], что мы и обнаружили у нашего пациента. В нашем случае, так же как в описанных ранее случаях ПМФ у детей, мутации генов *JAK2*, *CALR* и *MPL* выявлено не было [7], что также не характерно для взрослых больных. Клиническая манифестация заболевания с быстрым развитием тяжелой анемии при нормальном количестве лейкоцитов и тромбоцитов в общем анализе крови и незначительном увеличении печени и селезенки, часто встречаемые при ПМФ у детей и подростков и нехарактерные для ПМФ у взрослых, существенно затрудняет верификацию диагноза. Накопление кли-

нических и лабораторных данных, а также ответов на терапию поможет пролить свет на механизмы развития этого заболевания у молодых пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Пшонкин А.В. <http://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

Литература

1. Tefferi A., Thiele J., Vannucchi A.M., Barbui T. An overview on *CALR* and *CSF3R* mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2014; 28 (7): 1407–13.
2. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миелолипролиферативные новообразования. – М.: Литтсера, 2016; 304, с. 171.
3. Rollison D.E., Howlader N., Smith M.T., Strom S.S., Merritt W.D., Ries L.A., et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008; 112 (1): 45–52.
4. Altura R.A., Head D.R., Wang W.S. Long-term survival of infants with idiopathic myelofibrosis. *Br J Haematol* 2000; 109 (2): 459–62.
5. Dupriez B., Morel P., Demory J.L., Lai J.L., Simon M., Plantier I., Bauters F. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood*, 1996; 88 (3): 1013–8.
6. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1255–65.
7. DeLario M.R., Sheehan A.M., Ataya R., Bertuch A.A., Vega C. II, Webb C.R., et al. Clinical, histopathological, and genetic features of pediatric primary myelofibrosis – An entity different from adults. *Am J Hematol* 2012; 87 (5): 461–4.
8. Pardanani A. Host genetic variation contributes to phenotypic diversity in myeloproliferative disorders. *Blood* 2008; 111(5): 2785–9.
9. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: Медицина, 2007; 1120, с. 616–618.
10. Tefferi A., Vaidya R., Caramazza D., Finke C., Lasho T., Pardanani A. Circulating interleukin (IL)-8, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: a comprehensive cytokine profiling study. *J Clin Oncol* 2011; 29 (10): 1356–63.
11. Rotunno G., Guglielmelli P., Pacilli A., et al. Mutational landscape of patients with myelofibrosis that do not harbor mutations in *JAK2*, *MPL* and *Calreticulin* driver genes. *Blood* 2015; 126 (23): 4091.
12. Thiele J., Kvasnicka H.M., Facchetti F., Franco V., van der Walt J., Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematol* 2005; 90(8): 1128–32.
13. Cervantes F., Dupriez B., Pereira A., Passamonti F., Reilly J.T., Morra E., et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113 (13): 2895–901.
14. Passamonti F., Cervantes F., Vannucchi A.M., Morra E., Rumi E., Pereira A., et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010; 115 (9): 1703–8.
15. Tefferi A., Siragusa S., Hussein K., Schwager S.M., Hanson C.A., Pardanani A., et al. Transfusion-dependency at presentation and its acquisition in the first year of diagnosis are both equally detrimental for survival in primary myelofibrosis-prognostic relevance is independent for IPSS or karyotype. *Am J Hematol* 2010; 85 (1): 14–17.
16. Patnaik M.M., Caramazza D., Gangat N., Hanson C.A., Pardanani A., Tefferi A. Age and platelet count are IPSS-independent prognostic factors in young patients with primary myelofibrosis and complement IPSS in predicting very long or very short survival. *Eur J Haematol* 2010; 84 (2): 105–8.
17. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М., Зарицкий А.Ю., Афанасьев Б.В., Шуваев В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) // Гематология и трансфузиология, 2014; 4: 31–56.

Перспективы таргетной терапии острого лейкоза у детей

А.Г. Румянцев

ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Румянцев Александр Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор Национального научно-практического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117198, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: info@fnkc.ru

Острые лейкозы (ОЛЛ и ОМЛ) составляют более трети онкологических заболеваний у детей. У 20% детей с ОЛЛ (больные групп высокого риска и рецидивы) и у 40% детей с ОМЛ (резистентные больные и рецидивы) результаты лечения химиопрепаратами остаются неутешительными, несмотря на то что трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) способна улучшить прогноз у 40–50% резистентных и рецидивных пациентов. Новые данные об aberrантной активации сигнальных путей и эпигенетических расстройствах, сопровождающих лейкемогенез, привели к разработке новых препаратов, точно воздействующих на механизм трансформации. В представленном обзоре коротко описаны основные виды таргетной терапии острых лейкозов у детей, дана оценка эффективности ферментных препаратов и их модификаций, показаны возможности ингибирования тирозинкиназ, протеасом, эпигенетических регуляторов экспрессии генов, гистондеацетилазы, дисраптора теломерной передачи сигнала-1, моноклональных антител и конъюгированных иммунотоксинов, биспецифических активирующих Т-клетки антител и Т-клеток с модифицированным химерным антигенным рецептором.

Ключевые слова: ОЛЛ, ОМЛ, противоопухолевые ферменты, ингибиторы сигнальных путей лейкемогенеза, протеасом, ДНК-метилтрансферазы, гистондеацетилазы, DOTLL, моноклональные антитела, иммунотоксины, активированные Т-клетки.

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-2-62-74

Prospects of targeted therapy of acute leukemias in children

A.G. Rumyantsev

National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

Correspondence:

Alexander G. Rumyantsev, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Science, General Director of National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev.

Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: info@fnkc.ru

Acute leukemias (ALL and AML) amount to more than one third of all malignant diseases in children. Even modern intensive risk-adapted chemotherapy fails (non-responses and relapses) in 20% of children with ALL and in 40–50% of children with AML, and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) can salvage only 40–50% of resistant and relapsed patients. New data on aberrant activation of signaling pathways and aberrant epigenetic events in malignant cells lead to invent of new drugs that selectively affect different mechanisms of leukemic transformation. The presented review briefly describes the main types of targeted therapy of AL in children. It includes the assessment of the efficacy of enzymatic agents and their modifications, the possibility of inhibition of tyrosine kinases, proteasomes, epigenetic regulators of gene expression, histone deacetylase, disruptor of telomeric signaling-1, monoclonal antibodies and conjugated immunotoxins, bispecific antibodies activating T-cells and T-cells with modified chimeric antigen receptor.

Key words: ALL, AML, antitumor enzymes, inhibitors of signaling pathways of leukemogenesis, proteasome, DNA-methyltransferases, histone deacetylases, DOTLL, monoclonal antibodies, immunotoxins, activated T-cells.

За последние несколько десятилетий в лечении детского острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) был совершен значительный прорыв, показатели 5-летней выживаемости в лучших протоколах приближаются к 90% [1, 2]. Такой успех достигнут с помощью дифференцированных схем лечения больных различных групп риска, внедрения оценки минимальной остаточной болезни (МОБ), оптимизации тайминга применения L-аспарагиназы, решения проблемы оккультной нейрорлейкемии, интенсификации цитотоксической химиотерапии и использования ТГСК для пациентов группы наиболее высокого риска. Однако и сегодня примерно у 20% детей с ОЛЛ не удается получить ремиссии, или у них происходит рецидив после проведенного лечения, а показатели выживаемости в случае рецидива ОЛЛ остаются низкими. Среди детей с острым миелоидным лейко-

зом (ОМЛ) менее 60% достигают показателей долгосрочной выживаемости [3]. Интенсификация цитотоксической терапии при лечении ОМЛ доведена до максимума, поэтому на первый план выдвигается необходимость поиска новых видов таргетной терапии для лечения данного заболевания. Таргетная терапия при лечении детских лейкозов на данный момент носит экспериментальный характер, за исключением применения ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) при Ph¹ (bcr-abl)-позитивном ОЛЛ и транс-ретиноевой кислоты (ATRA) и триоксида мышьяка при остром промиелоцитарном лейкозе (ОПЛ) транслокацией t(15;17) с формированием химерного гена PML/RAR [4]. В данном обзоре представлена информация об уже используемых, недавно открытых и находящихся в разработке инновационных препаратах для лечения острого лейкоза у детей.

Ферментный препарат

Л-аспарагиназа – фермент бактериального происхождения со специфическим противоопухолевым действием, связанным с гидролизом аспарагина и образованием аспарагиновой кислоты и аммиака в плазме крови. Наиболее чувствительными к аспарагиназе оказались лимфобласты, лишенные аспарагинсинтетазы и, соответственно, не способные, в отличие от здоровых клеток, к самостоятельному синтезу Л-аспарагина. Начиная с 1970-х годов [5] и до настоящего времени Л-аспарагиназа в обязательном порядке входит в схемы индукционной и консолидирующей терапии ОЛЛ у детей [6] и молодых взрослых [7]. Имеются данные о ее активности при НК/Т-клеточных, в том числе кожных, лимфомах [8]. Препарат обладает побочными проявлениями в виде гепато-, нейротоксичности и нарушения свертывания крови, что связано с дезаминированием Л-глутамина, снижение концентрации которого в плазме крови нарушает работу нормальных клеток [9]. Кроме того, повышение концентрации аммиака в 7 раз в плазме крови в первые два дня применения Л-аспарагиназы также может быть причиной нейротоксичности [10], и это совпадает с длительностью циркуляции нативной Л-аспарагиназы.

Попытки увеличить противоопухолевую активность и снизить токсичность Л-аспарагиназы привели к созданию различных модификаций препарата за счет пегилирования (период полувыведения из плазмы крови увеличивается с $1,24 \pm 0,17$ до $5,73 \pm 3,24$ суток), инкапсулирования в липосомы, иммобилизации на гидрогеле ПЭГ-альбумина, инкапсулирования фермента в наночастицы и эритроциты [11]. Расширен круг аспарагиназ, полученных из 12 бактериальных источников, сравнительные экспериментальные исследования которых с нативной Л-аспарагиназой *E. coli* выявили ряд преимуществ, но ни один из этих новых препаратов не вошел в широкую клиническую практику. Перспективы связывают с возможностью использования рекомбинантного препарата, получение которого не будет зависеть от бактериальных источников, способов очистки и примесей других ферментов, способных повлиять на качество препарата. Рекомбинантная Л-аспарагиназа (*Spectrila*), производимая *Wackez Biotech GmbH* (Германия), в 2013 году получила одобрение Европейского медицинского агентства для применения у детей при лечении ОЛЛ и НХЛ на основании пяти многоцентровых клинических исследований при первичном ОЛЛ, ОЛЛ у младенцев, у подростков и взрослых, при рецидивах ОЛЛ и НХЛ (данные исследований не опубликованы).

Л-аргининдезаминаза – фермент, разрушающий аргинин, циркулирующий в плазме крови с образованием цитруллина и аммиака. В эксперименте и клинике гемопозитических и солидных опухолей может

использоваться в нативной и пегилированной форме по аналогии с Л-аспарагиназой. В моно- и комбинированной химиотерапии солидных опухолей препарат демонстрирует эффективность в лечении гепатоцеллярного рака, меланомы, рака поджелудочной железы, почки, простаты и ретинобластомы человека [12]. Среди гемопозитических опухолей эффект получен при Т-клеточной кожной лимфоме (синдром Сезари), фолликулярной лимфоме, лимфомах Беркитта и Ходжкина, причем прямым биохимическим маркером, позволяющим прогнозировать эффективность фермента, служит дефицит аргинино-сукцинат синтетазы-1 (*ASS1*). Как оказалось, для опухолей гемопозитической системы характерно выключение гена *ASS1*. Метилирование промотора гена *ASS1* сопровождается активацией каспазозависимой гибели клеток после воздействия фермента [13].

Ранпирназа (онконаза) – рибонуклеаза панкреатического происхождения, разрушающая фосфодиэфирные связи рибосомной РНК, что приводит к угнетению синтеза белка опухолевыми клетками. Фермент также потенцирует действие фактора некроза опухолей и апоптоз опухолевых клеток. Среди опухолей кроветворной системы к ранпирназе оказались чувствительными клетки промиелоцитарного лейкоза RPMI-8228 [14]. Применение фермента не сопровождается гематологической, кардио- и гепатотоксичностью.

Ингибиторы тирозинкиназы

BCR-ABL

Одним из примеров успешного применения таргетной терапии при лечении детского острого лейкоза у детей является введение иматиниба в первую линию терапии пациентов с Ph^1 +ОЛЛ. Результаты исследования эффективности ИТК продемонстрировали 3-летнюю бессобытийную выживаемость (БСВ) в 88% случаев, что минимум в два раза выше, чем в группах исторического контроля. Кроме того, пациенты с Ph^1 +ОЛЛ, получающие химиотерапию с постоянным приемом иматиниба, имели такие же показатели 5-летней БСВ, что и пациенты, перенесшие трансплантацию гемопозитических стволовых клеток от родственных или неродственных доноров (соответственно 71; 64 и 63%; $p=0,77$). Ретроспективный анализ пациентов, получивших ИТК и развивших рецидив после лечения, показал, что частота рецидивов у них не отличается от показателей у пациентов с не Ph^1 + ОЛЛ высокого риска, получавших лечение в ходе одновременно проводимых исследований, что позволяет им рассчитывать на ТГСК в качестве терапии спасения [15]. Иматиниб был разрешен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США в 2013 году как средство для лечения Ph^1 +ОЛЛ у детей.

Тем не менее известным механизмом резистентности к терапии ИТК являются точечные мутации в киназном домене гена *ABL*. В недавнем метаанализе молекулярных характеристик из 272 взрослых пациентов с рецидивом Ph⁺ОЛЛ 70% имели точечные мутации киназного домена, которые в 75% случаев были представлены *T315I*, *E255K* и *Y253H* [16]. Интересно, что точечные мутации в киназных доменах при рецидивах Ph⁺ОЛЛ у детей, похоже, встречаются реже, хотя, как было доказано, они также возможны [17].

В более позднем исследовании COG AALL1122 с участием пациентов с Ph⁺ОЛЛ иматиниб был заменен на ИТК второго поколения дазатиниб. Результаты лабораторных исследований демонстрируют луч-

шее проникновение в центральную нервную систему (ЦНС) дазатиниба в сравнении с иматинибом. Исследование COG AALL0622 фазы I/II продемонстрировало хорошую переносимость и быстро наступающую эффективность дазатиниба в сочетании с химиотерапией у исследованных больных [18].

Нилотиниб – еще один ИТК второго поколения, который менее изучен как при лечении взрослых, так и при лечении детей с ОЛЛ, однако некоторые исследования показывают его эффективность при наличии определенных мутаций, устойчивых к дазатинибу [19]. Продолжаются исследования эффективности нилотиниба в лечении у детей хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) и ХМЛ или рецидивирующего/рефрактерного Ph⁺ОЛЛ (табл.).

Таблица

Перспективные препараты таргетной терапии у детей с острыми лейкозами [21]

Препарат	Мишень	Заболевание	Фаза клинических исследований
Дазатиниб	BCR-ABL	ОЛЛ (Ph ⁺)	II
Нилотиниб	BCR-ABL	ОЛЛ, ХМЛ (Ph ⁺)	I
Лестауртиниб	FLT3	ОМЛ у младенцев	III
		ОМЛ	I
Мидостаурин	FLT3	ОЛЛ у младенцев, ОМЛ	I/II
Квизартиниб	FLT3	ОЛЛ, ОМЛ	I
Сорафениб	FLT3, другие RTK	ОМЛ	III
		ОЛЛ у младенцев, ОМЛ, МДС	I
		ОЛЛ, ОМЛ	I
Рапамицин	mTOR	ОЛЛ, НХЛ	I
		ОЛЛ	III
Темсиролиму	mTOR	ОЛЛ, НХЛ	I
Эверолиму	mTOR	ОЛЛ	I
		ОЛЛ	I/II
Руксолитиниб	JAK 1/2	ОЛЛ, ОМЛ	I
Бортезомиб	Протеасома	ОЛЛ, ОМЛ	I
		ОМЛ	II
Азациитидин	DNMT	ОЛЛ, ОМЛ	I
Вориностат	HDAC	ОЛЛ	I/II
Панобиноностат	HDAC	ОЛЛ, ОМЛ, ЛГМ, НХЛ	I
EPZ-5676	DOT 1L	ОЛЛ, ОМЛ (с <i>MLL-r</i>)	IIb
Гемтузумаб	CD33	ОМЛ	III
Эпратузумаб	CD22	CD22+ОЛЛ	I/II
		ОЛЛ	II
Инотузумаб	CD22	ОЛЛ	I/II
		ОЛЛ или НХЛ, ОЛЛ	I
Моксетумаб	CD22		II
Блинатумаб	CD3, CD19	ОЛЛ	I/II
		ОЛЛ	III
CAR T-клетки	CD 19	CD19+	I/IIa
		ОЛЛ/лимфома	II
		CD19+	I
		ОЛЛ/лимфома	
		CD19+ОЛЛ	I
		CD19+ОЛЛ	I
		CD19+ОЛЛ	I/II

Сокращения: ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; Ph⁺ – положительный по филадельфийской хромосоме; ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз; МДС – миелодиспластический синдром; НХЛ – неходжкинская лимфома; ХЛ – ходжкинская лимфома; *MLL-r* – перестройка гена *MLL*; DNMT – ДНК-метилтрансферазы; HDAC – гистондеацетилаза; DOT1L – дисраптор теломерной передачи сигнала-1; CAR T-клетки – химерный антигенный рецептор.

ИТК третьего поколения – понатиниб – активен в отношении мутации T315I, что отличает его от ИТК первого и второго поколений, однако при его применении был зафиксирован повышенный риск артериального тромбоза [20], что временно остановило его клиническое исследование. По состоянию на январь 2014 года понатиниб является препаратом, разрешенным FDA для лечения взрослых пациентов с Ph¹-положительным лейкозом, устойчивым к другим ИТК, в его инструкцию по медицинскому применению добавлено предупреждение о возможном возникновении тромбоза. Другие классы ингибиторов киназы изучают при Ph¹-лейкозе у взрослых с целью предотвращения развития резистентности: например, ингибитор Янус-киназы (*JAK*), руксолитиниб, в сочетании с нилотинибом [идентификаторы *ClinicalTrials.gov*: NCT01702064 и NCT01914484].

JAK/STAT

При некоторых видах лейкемии высокого риска отмечено повышение активности сигнальной системы Янус-киназы (*JAK*)/сигнального белка-трансдуктора и активатора транскрипции (*STAT*). Активирующие мутации гена *JAK2* выявлены при ОМЛ [22]. Аберрантная активация сигнального пути *JAK* также была описана при ОЛЛ Ph¹(+)-подобном варианте, недавно выявленном подтипе ОЛЛ с паттернами генной экспрессии, сходными с паттернами при Ph¹-ОЛЛ, но без формирования химерного гена *BCR-ABL* [23]. Ксенотрансплантатные модели восьми случаев ОЛЛ Ph¹(+)-подобного варианта показали снижение массы лейкоэмических клеток при лечении селективным *JAK1/2* ингибитором, руксолитинибом, и шесть из этих моделей ксенотрансплантатов содержали либо мутации гена *JAK2*, либо перестройку *CRLF2* [24]. Оставшиеся два образца пациентов с Ph¹(+)-подобным ОЛЛ демонстрировали некоторые другие профили активации гиперактивной сигнальной системы *JAK/STAT*, несмотря на отсутствие точечных мутаций. Это говорит о том, что с точки зрения прогнозирования ответа на *JAK2* ингибирование *JAK2* активации может иметь большее значение, чем наличие мутации. Интересно, что путь *mTOR* у пациентов с пре-B формой Ph¹(+)-подобного ОЛЛ варианта также часто аберрантно активируется, и применение рапамицина в качестве монотерапии продемонстрировало активность препарата во всех восьми моделях ксенотрансплантатов [24].

Лечение детских лейкозов с помощью сочетания ингибиторов *mTOR* и *JAK2* или ингибиторов *JAK2* с химиотерапией пока не изучено. Недавно в рамках исследования фазы I COG ADVL1011 началось изучение безопасности и эффективности различных доз при монотерапии руксолитинибом у детей с рецидивирующими/рефрактерными онкогемато-

логическими заболеваниями и солидными опухолями. Результаты этих исследований ожидаются к 2018 году. Кроме того, недавно появились сведения о подробном геномном анализе у 154 пациентов, был поставлен диагноз Ph¹(+)-подобного варианта ОЛЛ при исследовании профиля генной экспрессии [25]. Более чем у 90% пациентов в этой группе было обнаружено поражение, активирующее какую-либо из ключевых для гемопоэза тирозинкиназ. Одними из наиболее распространенных изменений были перестройки, затрагивающие гены *ABL1*, *ABL2* и *JAK2*, а экспрессия гибридного белка вызвала пролиферацию клеток и активацию *STAT5*-зависимого сигнального пути. Важно отметить, что Ph¹(+)-подобные лейкозные клетки в сочетании со слияниями, затрагивающими *ABL1/2*, в лабораторных условиях были чувствительны к дазатинибу, а клетки с перестройками гена *JAK2* были чувствительны к руксолитинибу. Необходимы клинические исследования для того, чтобы определить, позволит ли идентификация пациентов с Ph¹(+)-подобным вариантом и включение таргетных ИТК в режим терапии улучшить результаты лечения в данной популяции пациентов.

Ингибиторы *JAK2* с помощью скрининга с высокой пропускной способностью (*high throughput*) были также выделены из класса ингибиторов киназ в качестве потенциальных терапевтических препаратов для лечения резистентного ОМЛ с мутациями гена *FLT3* [26]. Сочетание ингибиторов *JAK* с ингибитором *PKC412* в клеточных линиях ОМЛ продемонстрировало синергетическую цитотоксичность и ингибирование нисходящего сигнального пути, в частности, преодолевая резистентность к *PKC412* в присутствии стромы. Исследование фазы III среди взрослых пациентов изучает пакритиниб – двойной ингибитор *JAK2/FLT3* – при лечении миелофиброза (*ClinicalTrials.gov* идентификатор: NCT02055781).

Ингибиторы протеасом

Бортезомиб ингибирует активность ядерного фактора NF-κB, транскрипционного активатора с антиапоптотическими свойствами, в качестве монопрепарата и безопасен в сочетании с химиотерапией ОМЛ, хотя возможны редкие случаи развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в сочетании с высокими дозами цитарабина [27]. По предварительным результатам исследования AAML07P1 COG (фаза II) при использовании бортезомиба совместно со стандартной химиотерапией при лечении ОМЛ ни у одного из детей ОРДС не развился. Несмотря на то что данные об эффективности и безопасности бортезомиба при терапии детского ОМЛ ограничены, результаты исследований, проведенных *in vitro* и с участием взрослых пациентов, свидетельствуют о возможности совместного применения бортезомиба

и химиотерапии ОМЛ, что может повысить эффективность стандартной терапии ОМЛ. Проводится рандомизированное многоцентровое исследование (COG AAML1031, фаза III) для оценки эффективности бортезомиба в сочетании со стандартной химиотерапией при лечении впервые диагностированного детского ОМЛ.

Бортезомиб использовали в сочетании с четырьмя препаратами индукционной химиотерапии при рецидивирующем/рефрактерном детском ОЛЛ. В расширенной фазе II данного исследования оценке подверглись 22 пациента детского возраста с рецидивирующим ОЛЛ: частота общего ответа – 73%, включая 14 случаев с полным и два случая с неполным ответом [28]. В рамках недавно завершеного исследования фазы II AALL07P1 COG бортезомиб был объединен с индукционной химиотерапией для лечения рецидива ОЛЛ. На момент окончания индукции положительный результат был достигнут у 42 (68%) из 61 пациента с пре-В-ОЛЛ, а также у 11 (65%) из 17 пациентов с Т-клеточным ОЛЛ, что послужило толчком к осуществлению рандомизированного многоцентрового исследования AALL1231 COG фазы III бортезомиба в составе индукционной терапии для впервые диагностированного Т-клеточного ОЛЛ.

Карфилзомиб – это еще один ингибитор протеасом, который по структуре и механизму действия отличается от бортезомиба, проявляя меньшую активность против непротеосомальной протеазы и достигая более высоких степеней ингибирования протеасом, чем бортезомиб на доклинических моделях [29]. На ранних фазах клинического исследования среди взрослых с множественной миеломой карфилзомиб показал хорошую переносимость как в качестве монотерапии, так и в сочетании с химиотерапией, а клинические ответы были достигнуты и у тех пациентов, которые ранее не получали бортезомиба, и у пациентов, предварительно прошедших лечение бортезомибом. Карфилзомиб вызвал апоптоз в ряде различных линий детских опухолевых клеток и проявил синергизм с этопозидом и циклофосфамидом [30]. Основываясь на таких обнадеживающих доклинических данных, начато исследование фазы I, которое будет оценивать переносимость карфилзомиба в сочетании с циклофосфамидом и этопозидом при рецидивирующем/рефрактерном детском лейкозе и солидных опухолях. Планируется исследование UKALLR3 фазы I/II для детей с рецидивирующим/рефрактерным лейкозом, которое будет изучать действие карфилзомиба в сочетании с индукционной химиотерапией.

FMS-подобная тирозинкиназа 3

FMS-подобная тирозинкиназа 3 (*FLT3*) – рецепторная, она экспрессируется на поверхности гемо-

поэтических стволовых клеток CD34+ и ранних клеток-предшественников, сигнальный путь *FLT3* играет ключевую роль в процессе клеточной пролиферации и дифференциации. *FLT3* aberrантно экспрессируется на поверхности большинства лейкозных бластов вне зависимости от экспрессии CD34, причем наиболее постоянно *FLT3* дикого типа экспрессируется при ОЛЛ с перестройкой *MLL* (*MLL-r*) у младенцев [31]. Мутации в гене *FLT3* происходят также у 20–25% пациентов первого года жизни с ОМЛ и приводят к лиганд-независимой активации рецептора. Примерно две трети таких мутаций – это внутренние tandemные дубликации (ВТД) околомембранного домена, а одна треть – точечные мутации тирозинкиназного домена (ТКД). Отмечено снижение общей выживаемости (OS), бессобытийной выживаемости (EFS) и увеличение частоты рецидивов при наличии мутаций ВТД при ОМЛ (8-летняя OS и EFS – соответственно 13 и 7%; у детей без ВТД мутаций OS составила 50%, а EFS – 44%). Ретроспективный метаанализ выявил, что при аллельном соотношении ВТД, равном 0,4 и более, определяется группа наиболее высокого риска с наихудшим прогнозом; дети с соотношением < 0,4 демонстрировали результаты, аналогичные тем, что были у пациентов, имеющих *FLT3* дикого типа [32].

Ингибитор *FLT3* лестауртиниб в ходе исследований среди взрослых пациентов, получавших его в сочетании с химиотерапией [33], продемонстрировал незначительную эффективность. В педиатрии было завершено исследование лестауртиниба фазы I в сочетании с химиотерапией для лечения рецидивирующего/рефрактерного ОМЛ. Известно, что пять из шести включенных в исследование пациентов демонстрировали > 80% ингибирование фосфорилирования *FLT3* в большинстве временных точек с минимальной концентрацией лестауртиниба. В рамках недавно завершеного исследования COG AALL0631 фазы III проводилось изучение лестауртиниба в сочетании с химиотерапией у детей первого года жизни с впервые диагностированным детским ОЛЛ. Младенцы групп промежуточного риска (*MLL-r* + возраст > 90 дней) и высокого риска (*MLL-r* + возраст < 90 дней) были рандомизированы для получения лестауртиниба после индукционной химиотерапии. Результаты исследования относительно эффективности препарата пока не опубликованы.

Мидостаурин – это мультитаргетный ИТК, который демонстрирует активность в отношении *FLT3*. На ранних фазах клинических исследований среди взрослых больных с мутациями гена *FLT3* наблюдался выраженный гематологический ответ [34]. Планируется клиническое исследование фазы I/II в Европе и некоторых медицинских центрах Америки с включением пациентов с младенческим ОЛЛ с *MLL-r* и пациентов с ОМЛ с мутациями гена *FLT3*, которые

будут получать мидостаурин в виде монотерапии. В ходе исследования оценят фосфорилирование *FLT3* до и после приема препарата.

Квизартиниб – гораздо более мощный и селективный ингибитор *FLT3*, чем лестауртиниб и мидостаурин. В исследовании фазы II изучали применение квизартиниба в качестве монотерапии у взрослых пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ с мутациями *FLT3-ITD*: полный ответ (CR) или полный ответ с неполной нормализацией показателей крови (CRi) был получен у 9 (53%) из 17 пациентов [33]. В педиатрии недавно завершено пилотное исследование эффективности применения квизартиниба в сочетании с цитарабином и этопозидом при лечении больных с ОЛЛ с MLL-г или рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ. Лабораторные данные показали почти полное ингибирование фосфорилирования *FLT3*: четыре из шести пациентов с ОМЛ с мутациями *FLT3-ITD* достигли полной ремиссии, а у двух других пациентов наблюдалась стабилизация заболевания [35].

Сорафениб – мультитаргетный ИТК с активностью против *FLT3*. В исследовании фазы I/II при впервые диагностированном ОМЛ у взрослых в сочетании с цитарабином и идарубином было показано, что 38 (75%) из 51 пациента достигли CR, в том числе 14 из 15 пациентов – с *FLT3-ITD* [36]. Среди 12 пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ пять из пяти пациентов с *FLT3-ITD* и трое из семи пациентов с *FLT3* дикого типа достигли полной ремиссии, получая сорафениб в сочетании с клофарabiном и цитарабином. Учитывая такие обнадеживающие результаты, в рамках текущего исследования COG фазы III для впервые диагностированного детского ОМЛ пациентам с мутациями *ITD* с высокими соотношениями аллелей ($> 0,4$) в нерандомизированном порядке назначили прием сорафениба в сочетании с химиотерапией, а также включили в исследование поддерживающую фазу с приемом сорафениба в качестве монотерапии в течение 1 года. Еще два исследования фазы I начаты в научно-исследовательской детской больнице *St. Jude*, где применяют сочетание сорафениба с химиотерапией при лечении пациентов с рефрактерными злокачественными гематологическими заболеваниями.

Серин/треонин киназа mTOR

Мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR) – это серин/треонин киназа, интегрированная в «точке схождения» нескольких ключевых путей сигнальной трансдукции опухолевых клеток, которые имеют критически важное значение для клеточного роста и пролиферации. Многие виды опухолей демонстрируют aberrантную активацию пути mTOR; ингибитор mTOR **рапамицин** (сиролимус) или его аналоги (темсироли-

мус, эверолимус) продемонстрировали противоопухолевую активность в доклинических моделях и в ходе ранних фаз клинических исследований.

В эксперименте на ксенотрансплантатных моделях Ph+–подобных пре-B клеточных ОЛЛ было показано снижение количества бластных клеток под действием рапамицина [24].

Исследование фазы I ADVL1114, проводимое COG, изучает темсиролимуc в сочетании с индукционной химиотерапией при лечении пациентов детского возраста с рецидивирующим ОЛЛ. Многоцентровое исследование фазы I комбинирует эверолимус с четырьмя препаратами индукции для пациентов детского возраста с ОЛЛ при первом рецидиве в костном мозге. И наконец, одноцентровое исследование фазы I/II, рассматривающее эверолимус в сочетании с химиотерапией по схеме *hyper-CVAD*, открыто для пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ОЛЛ в возрасте 10 лет и старше [21].

Исследование фазы I/II монотерапии эверолимусом среди взрослых пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ выявило хорошую переносимость, но имеет скромный клинический ответ. В настоящее время не ведется никаких исследований по применению ингибиторов mTOR при лечении детского ОМЛ. Ингибиторы mTOR, такие как рапамицин (сиролимус), эффективны при лечении реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). В недавно завершеном исследовании фазы III COG, ASCT0431, изучали вопрос, позволит ли добавление сиролимуса для профилактики РТПХ у детей с ОЛЛ снизить частоту рецидивов, а также частоту возникновения острой РТПХ (oРТПХ). Результаты показали, что, хотя сиролимус снизил частоту развития oРТПХ, показатели выживаемости не улучшились [37].

Эпигенетическое таргетирование

Эпигенетические модификации, в том числе метилирование островков CpG в промоторных областях генов и модификации хроматина с помощью ацетилирования гистонов, играют решающую роль в процессах экспрессии генов. Транскрипционное подавление экспрессии генов-супрессоров опухоли может привести к злокачественной трансформации при многих видах рака, включая лейкемию. Эти модификации могут быть изменены посредством ингибирования ДНК-метилтрансферазы (DNMT) или ингибирования гистондеацетилазы (HDAC) для того, чтобы повернуть вспять эпигенетическое подавление ключевых регуляторных генов и модифицировать злокачественный фенотип [38].

Ингибиторы ДНК-метилтрансферазы. 5-азациитидин (**азацитидин**) и 5-аза-2'-дезоксцитидин (**децитабин**) – аналоги цитозина, которые встраива-

ются в нуклеиновые кислоты, влияя тем самым на многочисленные молекулярные пути. После того как они встраиваются в ДНК, оба препарата ковалентно «захватывают» ДНК-метилтрансферазы (DNMT), что приводит к деградации. И азацитидин, и децитабин эффективны при лечении взрослых пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС) и одобрены FDA для лечения данного заболевания. Децитабин также был одобрен в Европе для лечения ОМЛ у взрослых. В России проведены пилотные исследования сочетания децитабина с химиотерапией у 26 детей с ОМЛ [39], получены обнадеживающие результаты.

Экспериментальные исследования сочетания децитабина с ингибитором HDAC вориностатом показали, что при этом восстановилась экспрессия генов, которые во время рецидива были преимущественно подавлены, был как бы «перепрограммирован» аномальный при рецидиве профиль экспрессии генов. Более того, эти препараты продемонстрировали синергический цитотоксический эффект при введении до химиотерапии [40]. Недавно завершена фаза I исследований по применению азацитидина в комбинации с химиотерапией для рецидивирующего/рефрактерного ОЛЛ или ОМЛ; начата фаза I/II испытаний, оценивающих эффективность эпигенетической терапии с использованием децитабина и вориностата с последующей реиндукционной химиотерапией при детском рецидивирующем/рефрактерном ОЛЛ [21].

Ингибиторы гистондеацетилазы удаляют ацетильные группы из остатков лизина в гистонах, уменьшая доступность хроматина и, следовательно, транскрипционную репрессию и эпигенетическое подавление экспрессии генов, ликвидируя гибридные белки AML1-ETO и PML-RAR α при ОМЛ. Интересно, что лечение с помощью ингибиторов HDAC усиливает цитотоксичность в клетках младенческого ОЛЛ с MLL-перестройкой с транслокацией t(4;11) и нейтрализует гибридный белок MLL-AF4 [41]. Эти и другие данные дали основание для изучения применения ингибиторов HDAC при остром лейкозе.

Исследование фазы I среди взрослых пациентов по изучению монотерапии вориностатом продемонстрировало некоторый антилейкемический эффект и хорошую переносимость [42]. Вслед за этим было проведено исследование фазы I среди детей, в котором рассматривалось применение вориностата для лечения солидных опухолей и лейкоза. Продемонстрирована удовлетворительная переносимость, хотя пациентам с рефрактерным лейкозом требовались более низкие дозы [43]. На данный момент вориностат тестируют в рамках детского клинического исследования фазы II в сочетании с децитабином при лечении рецидивов ОЛЛ в попытке «перепрограмми-

ровать» профиль экспрессии генов и восстановить их чувствительность к химиотерапии. Недавно было начато исследование TACL фазы I по изучению переносимости более нового HDAC ингибитора – панобиностата – при лечении детских рефрактерных злокачественных гематологических заболеваний.

Ингибиторы метилтрансферазы DOT1L. DOT1L (дисраптор теломерной передачи сигнала-1) метилтрансфераза метилирует лизин в позиции 79 гистона H3 (H3K79) промотора *HOXA9*, вызывая транскрипционную активацию. Известно, что 60–80% младенческих лейкозов содержат перестройки гена *MLL* (*MLL-r*) и при стандартных химиотерапевтических подходах имеют неблагоприятный общий прогноз. Было доказано, что различные *MLL*-гибридные белки взаимодействуют с DOT1L. При *MLL-r* образуются гибридные белки, которые не имеют H3K4 метилтрансферазного домена, но сохраняют способность взаимодействовать с генами *HOX* и промоторными областями других генов, приводя к усилению экспрессии генов, что, вероятно, играет важную роль в лейкемогенезе [44, 45].

Низкомолекулярный ингибитор DOT1L, EPZ004777, избирательно уничтожал клетки с *MLL-r*, однако почти не воздействовал на клетки с не-*MLL* транслокациями и приводил к увеличению выживаемости в *MLL*-AF9 ксенотрансплантатных моделях [46]. Похожие результаты были получены в клетках *MLL*-AF10 и *MLL*-AF6 [47]. Более того, лечение с помощью EPZ004777 привело к снижению экспрессии *HOXA9* и *Meis1* во всех лейкозных клетках с перестройками *MLL*. Эти данные обеспечивают надежное обоснование для таргетирования DOT1L при лейкозе с *MLL-r*. На данный момент полным ходом идет исследование ингибитора DOT1L EPZ-5676, фаза I/II, для лечения взрослых пациентов со злокачественными заболеваниями крови с перестройкой *MLL* на поздней стадии [идентификатор *ClinicalTrials.gov*: NCT01684150], а также многоцентровое исследование фазы I EPZ-5676, которое недавно было инициировано для лечения детей с рецидивирующим/рефрактерным лейкозом с *MLL-r*.

Иммунотерапия, основанная на действии антител CD33

Поверхностный антиген клеток CD33 экспрессируется на поверхности бластных клеток у 90% детей с ОМЛ. CD33 присутствует также на поверхности здоровых созревающих гемопоэтических клеток-предшественников, но отсутствует на гемопоэтических стволовых клетках и в других здоровых тканях, делая его выгодной мишенью для таргетной терапии [48].

Гемтузумаб-озогамицин (GO) – моноклональное анти-CD33 антитело, соединенное с калишеамици-

ном, сильнодействующим противоопухолевым антибиотиком, который расщепляет двухцепочечную ДНК, приводя к апоптозу опухолевых клеток. Исследование COG AAML0531 фазы III включило GO, который использовался в сочетании со стандартной химиотерапией для лечения впервые диагностированного ОМЛ. Полученные результаты показали небольшое увеличение 3-летней EFS в группе больных, получающих GO (53% против 47%, $p=0,05$), и тенденцию к улучшению OS [49]. Тем не менее в 2010 году GO был выведен с рынка в США после того, как применение этого препарата в рамках индукционной терапии взрослых с ОМЛ повысило смертность.

Несмотря на это, недавно опубликованы результаты исследований применения GO у детей [50] и взрослых [51], демонстрирующие, что дозы, равные 3 мг/м², больные переносят хорошо. Более того, использование GO в качестве консолидационной терапии после ТГСК у пациентов с ОМЛ или в составе режима кондиционирования для ТГСК [52] на ранних фазах исследований продемонстрировало полную его безопасность в обоих случаях. Имеются также доказательства снижения МОБ при лечении с применением GO пациентов с детским ОМЛ, рефрактерным к другим видам лечения, тем самым оптимизируется статус заболевания перед проведением ТГСК. Это обосновывает возможность «возвращения» GO в клиническую практику [53].

CD22

CD22 экспрессируется у 96% пациентов с В-линейным ОЛЛ как минимум на 90% бластных клетках. Эпратузумаб – это гуманизированное моноклональное анти-CD22 антитело, после связывания с которым клетки демонстрируют быструю интернализацию комплекса антитело/рецептор. Исследование COG фазы I/II ADVL04P2 изучало сочетание эпратузумаба с индукционной химиотерапией для лечения детей с рецидивом CD22+ ОЛЛ; ответ оценивали после проведения блока 1. Во время фазы II данного исследования у 65% из 98 оцениваемых пациентов был достигнут полный ответ, а 46% из них имели отрицательный результат анализа на наличие МОБ [54]. Эти показатели были существенно выше, чем у 25% пациентов, достигших отрицательного результата МОБ в результате одной только химиотерапии в предыдущем исследовании AALL01P2 ($p=0,001$). В настоящее время инициировано европейское исследование IntReALL фазы III, которое будет рандомизировать пациентов детского возраста с ОЛЛ в группу стандартного риска с первым рецидивом для получения эпратузумаба.

Эпратузумаб – привлекательная мишень для направленной доставки иммунотоксина, так как интернализация CD22 происходит в результате связывания

с моноклональным антителом. Инотузумаб-озогамицин (IO) является анти-CD22 гуманизированным моноклональным антителом, соединенным с калишеамицином, похожим на анти-CD33 GO. Изначально IO был синтезирован для использования при лечении экспрессирующей CD22 неходжкинской лимфомы. На ранних фазах два исследования у 10 взрослых с рефрактерными НХЛ показали многообещающие клинические результаты при использовании его в качестве единственного препарата или в сочетании с ритуксимабом [55]. Клиническую активность IO продемонстрировал в исследовании фазы II у взрослых и детей с рецидивирующим/рефрактерным CD22+ В-линейным ОЛЛ при дозировке 1,3–1,8 мг/м² каждые 3–4 недели. Из 49 пациентов 28 (57%) достигли полного ответа или ответа с неполным восстановлением тромбоцитов (число тромбоцитов $< 100 \times 10^9/л$). В исследование были дополнительно включены 40 пациентов, которые получили дозу в 1,8 мг/м², разбитую на еженедельно принимаемые по определенной схеме дозы (0,8; 0,5 и 0,5 мг/м² в неделю). Продemonстрирован аналогичный показатель общего ответа, равный 59% [56]. Наиболее распространенными токсическими эффектами были лихорадка, гипотензия, повышение активности печеночных трансаминаз и гипербилирубинемия. Ретроспективный анализ пяти детей, включенных в это исследование, показал хорошую переносимость и активность препарата при обоих режимах дозирования [57]. Трое из пяти детей достигли полной ремиссии и были готовы к ТГСК, в их числе один пациент, который достиг отрицательного статуса МОБ после двух циклов еженедельной схемы лечения. Текущие исследования IO проводятся среди взрослых больных с ОЛЛ при рецидивирующем заболевании (исследование фазы III [ClinicalTrials.gov идентификатор: NCT01564784]), в популяции пожилых пациентов (исследование фазы I/II [ClinicalTrials.gov идентификатор: NCT01371630]) и перед аллогенной ТГСК (исследование фазы I/II [ClinicalTrials.gov идентификатор: NCT01664910]). На момент написания настоящего обзора текущие исследования IO для лечения пациентов детского возраста не проводятся.

Моксетумаб-пасудотокс (MP) – это анти-CD22 иммунотоксин второго поколения, состоящий из вариабельного участка антитела (Fv), объединенного с производным белка (PE38) экзотоксина А синегнойной палочки. Препарат показал хорошую активность *in vitro* против образцов рецидивирующего, устойчивого к глюкокортикостероидам и впервые диагностированного детского В-линейного ОЛЛ [58]. На данный момент проводится исследование фазы I моксетумаба при лечении детских CD22+ гемобластозов. По предварительным результатам, полученным

в группе из 17 подлежащих оценке пациентов, у 4 (24%) отмечен полный ответ, у 1 (6%) – частичный ответ и у 7 (41%) пациентов – сокращение числа бластных клеток в периферической крови более чем на 50% [59]. В целом наблюдаемые токсические эффекты были слабыми и обратимыми, правда, у нескольких пациентов наблюдался синдром гиперцитокинемии, который оказался дозолимитирующим. У 14% пациентов выработались нейтрализующие антитела, что не исключает возможных проблем в применении данного препарата. В 2014 году было открыто многоцентровое исследование фазы II для изучения применения моксетумаба при рецидивирующем/рефрактерном В-линейном ОЛЛ или В-линейной лимфобластной лимфоме.

CD19

Моноклональные антитела, направленные против CD19, представлены широким кругом экспериментальных препаратов гуманизованных мышиных антител (XmAb5574), иммуноконъюгатов с ризином, изорубицином, липосомальным даунорубицином, экзотоксином синегнойной палочки, TNF апоптоззависимым лигандом и биспецифическими антителами – CD19/CD22, CD19/CD16, CD19/CD3. Одно из них – блинатумаб, одноцепочечное биспецифическое антитело CD19/CD3 – успешно прошло I–II фазы клинических испытаний (см. табл.).

Блинатумаб является CD19/CD3 биспецифическим активирующим Т-клетки антителом, которое связывается с CD3 Т-клетками и локализует их с В-клетками CD 19+, активируя таким образом Т-клетки и вызывая с помощью перфоринов гибель этих В-клеток [60, 61]. После того как в ходе I фазы исследования у взрослых пациентов с НХЛ были получены многообещающие результаты, блинатумаб был исследован во II фазе лечения В-клеточного ОЛЛ у взрослых. Это исследование принесло поразительные результаты: из 20 пациентов с МОБ у 16 (у 12 – с первичным рефрактерным заболеванием и у 4 – с рецидивом) была достигнута ремиссия без МОБ. Восемь из этих 16 пациентов прошли процедуру ТГСК, после которой состояние ремиссии сохранялось. При последующем наблюдении длительностью 33 месяца основными нежелательными явлениями были пирексия, озноб и лимфопения с гипогаммаглобулинемией; безрецидивная выживаемость у этих пациентов в целом составила 61%. Отмечены шесть случаев рецидива: из четырех более ранних рецидивов (на 3–7-м месяцах наблюдения) в двух случаях – CD19-отрицательный статус бластов костного мозга, у одного пациента – изолированный рецидив ЦНС и еще у одного – тестикулярный рецидив. Интересно, что ЦНС и яички – отделы с относительно скудным содержанием Т-клеток. Оба более поздних рецидива

(на 19-м и 31-м месяцах) были CD19+ [61]. Важно отметить, что четыре пациента с терапевтическим эффектом не получали никакой последующей терапии, но остались в состоянии ремиссии, а значит, блинатумаб в качестве монотерапии способен обеспечивать длительное безрецидивное течение заболевания, вызывать продолжительную ремиссию при МОБ-положительной ремиссии. Примечательно, что у всех пациентов, находящихся в длительной ремиссии, произошла экспансия субпопуляции эффекторных Т-клеток памяти, хотя экспансия наблюдалась и у пациентов без терапевтического эффекта [62]. Восточная объединенная онкологическая группа США (ECOG) в настоящее время исследует блинатумаб при лечении первичного взрослого В-линейного ОЛЛ в рамках клинического исследования фазы III [*ClinicalTrials.gov* идентификатор: NCT02003222].

Что касается пациентов детского возраста, *Handgretinger* с коллегами рассматривали монотерапию блинатумабом в рамках небольшого исследования серии случаев детей с ОЛЛ, прошедших интенсивное лечение после ТГСК [62]. Все три ребенка достигли отрицательной МОБ со схожим профилем переносимой токсичности; у двоих детей в конечном итоге развился рецидив (у одного – после второй ТГСК, а у второго – после четырех курсов блинатумаба); третий пациент перенес вторую ТГСК, на 23-м месяце у него сохранялась полная ремиссия [63].

В рамках многоцентрового исследования фазы I блинатумаб применяли у 34 детей с рецидивирующим/рефрактерным В-линейным ОЛЛ в виде непрерывной 4-недельной инфузии; была установлена максимальная переносимая доза (МПД) – 15 мкг/м²/сут. Дозолимитирующей токсичностью был гиперцитокиновый синдром. При всех дозовых режимах общий ответ составил 41% [64]. Рандомизированное исследование COG фазы III для детей с В-линейным ОЛЛ на стадии первого рецидива начато в 2015 году. В рамках данного исследования блинатумаб будет применяться совместно с UKALLR3 индукционной химиотерапией.

Клеточная иммунотерапия

Использование Т-клеток, модифицированных химерным антигенным рецептором (CAR Т-клетки), специфичным к CD19, вызывает большой интерес как принципиально новый вид терапии В-клеточных злокачественных заболеваний. CAR Т-клетки – это Т-клетки, полученные от пациента, трансдуцированные для экспрессии химерного антигенного рецептора, который включает фрагмент анти-CD19 антител, слитый с Т-клеточным внутриклеточным сигнальным доменом [65]. CAR Т-клетки второго поколения включают также костимулирующий домен, например, цитоплазматический фрагмент CD28 или члены се-

мейства рецепторов фактора некроза опухоли, такие как CD27, CD137 (4-1BB) и CD134 (OX40). Костимулирующий домен активирует CAR T-клетки, создавая возможность для таргетирования и лизиса CD19+ клеток. Клинические исследования применения CD19 CAR T-клеток второго поколения для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) у взрослых продемонстрировали массивную экспансию Т-клеток *in vivo*, лизис CD19+ опухолевых клеток и аплазию здоровых CD19+ В-клеток [66]. Важно отметить, что после инфузий CD19 CAR T-клеток данные пациенты с рецидивирующим и рефрактерным ХЛЛ достигли стойкой ремиссии.

В нескольких медицинских центрах США были начаты исследования с участием детей, в которых изучали CD19 CAR T-клетки при пре-В-клеточном ОЛЛ. Первые два пациента детского возраста с резистентным/рефрактерным пре-В ОЛЛ, проходившие лечение в детском госпитале Филадельфии (CHOP), достигли полного ответа в течение одного месяца инфузий CAR T-клеток [67]. У обоих пациентов была зафиксирована значительная экспансия CAR T-клеток в периферической крови, достигшая пика примерно на 10-й день. Что удивительно, у обоих пациентов CAR T-клетки были обнаружены в ЦНС. После проведения инфузий CAR T-клеток наблюдается существенная токсичность, связанная с синдромом высвобождения цитокинов. В тяжелых случаях она идентична синдрому активации макрофагов. Тем не менее своевременная антицитокиновая терапия с использованием моноклонального антитела к рецептору IL-6 тоцилизумаба в данной ситуации ведет к быстрому клиническому улучшению [67]. Как ожидалось, происходит полная аплазия В-клеток, требующая заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином, но длительность этого эффекта может быть вариабельной. Из первых двух пациентов детского возраста один остается в стадии ремиссии без какой-либо последующей терапии, а у другого через два месяца развился рецидив с CD19-отрицательным клоном, указывающий на возможность селекции CD19 (-) негативной лейкоэмической популяции. В 2013 году группа, представляющая CHOP, озвучила обновленные результаты исследования, в которое на момент доклада были включены 16 детей и четыре взрослых пациента с CD19(+) лейкоемией. В общей сложности 14 (82%) из 17 пациентов достигли полного ответа за один месяц. У троих из этих 14 пациентов с полной ремиссией позднее развился рецидив. Все пациенты продемонстрировали наличие синдрома высвобождения цитокинов, совпадающего по времени с пиком экспансии Т-клеток *in vivo* [68]. Семерым из 20 пациентов потребовалось лечение респираторной или гемодинамической нестабильности; все они продемонстрировали быстрое улучшение после

введения тоцилизумаба в сочетании с глюкокортико-стероидами или без них. У всех пациентов с долгосрочными ответами CAR T-клетки выявляли в течение 1–15 месяцев с помощью проточной цитометрии. В связи со столь обнадеживающими результатами начато многоцентровое исследование с участием детей с целью изучения CD19 CAR T-клеток (исследование фазы II). На данный момент в разработке находится фаза I клинического исследования CD22 CAR T-клеток для пациентов детского возраста с рецидивирующим/рефрактерным ОЛЛ, которая основывается на многообещающих доклинических данных [69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня существуют убедительные научные обоснования для внедрения таргетных препаратов для лечения детской лейкемии. Перспективы лечения детского ОЛЛ и ОМЛ, как и других форм рака, заключаются в персонализации лечения, основанного на диагностике конкретных молекулярных аберраций, вызвавших заболевание, выборе точечного воздействия на обнаруженные молекулярные дефекты с одновременным снижением интенсивности и токсичности стандартных схем химиотерапии.

Детский лейкоз – уникальная модель заболевания для проведения междисциплинарных и клинических исследований, учитывая относительно меньшее, чем у взрослых, число кумулятивных причин, необходимых для злокачественной трансформации. Тем не менее имеются значительные трудности на пути внедрения новых препаратов в клиническую практику. Набор достаточного числа пациентов для проведения клинических испытаний особенно сложен в тех случаях, когда для исследования каждого нового препарата подходят подгруппы пациентов только с определенными генными дефектами. Ранее предполагалось, что включение нового препарата в существующие режимы химиотерапии – это наиболее безопасный и действенный способ проверки его эффективности. Но на практике оказалось, что этот подход сложно реализовать: новой проблемой стало развитие резистентности, происходящее при сильном селективном воздействии на опухолевые клетки, связанное с применением таргетных препаратов. Наконец, в целях эффективного предотвращения рецидива и улучшения показателей долгосрочной выживаемости новые таргетные препараты должны эффективно устранять не только основную массу лейкозных клеток, но и трудные для обнаружения и часто митотически и метаболически не активные популяции лейкозных стволовых клеток.

Несмотря на все эти трудности, продолжающийся процесс обнаружения новых драйверных онкогенных событий при лейкозе у детей и парал-

тельная разработка разнообразных перспективных инновационных терапевтических средств позволяют обоснованно надеяться на улучшение прогноза при лейкозах инициального высокого риска, а также рецидивах и рефрактерных к химиотерапии формах заболевания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

А.Г. Румянцев <http://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Литература

1. Карачунский А.И., Румянцева Ю.В., Румянцев А.Г. Эволюция лечения ОЛЛ у детей: критическое использование мирового опыта в России // Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. 2011; 10 (2): 15–32.
2. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей // Педиатрия. 2016; 4: 7–14.
3. De Rooij J.D.E., Zwan C.M., van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: From biology to Clinical management. J Clin Med 2015; 4: 127–49.
4. Saletta F., Wadham C., Ziegler D.S., Marshall G.M., Haber M., Mc Cowage G., et al. Molecular profiling of childhood cancer: Biomarkers and novel therapies. BBA clinical 2014; 1: 59–77.
5. Махонова Л.А., Маякова С.А., Румянцев А.Г. Применение L-аспарагиназы у детей с острым лейкозом при повторных обострениях заболевания // Проблемы гематологии и переливания крови, 1973; 1: 53–55.
6. Горошкова М.Ю., Румянцева Ю.В., Алейникова О.В. и др. Оптимизация терапии нативной E. coli-аспарагиназой в протоколе ALL-MB 2002 у детей с острым лимфобластным лейкозом стандартной группы риска // Онкогематология, 2008; 3: 25–33.
7. Пшонкин А.В., Румянцева Ю.В., Литвинов Д.В. и др. Лечение ОЛЛ у подростков и молодых взрослых: опыт Москва – Берлин // Российский журнал детской гематологии и онкологии, 2016; 3 (1): 35–43.
8. Jaccard A., Petit B., Girault S., et al. L-asparaginase-based treatment of 15 western patients with extranodal NK/T-cell lymphoma and leukemia and a review of the literature. Ann Oncol 2009; 20 (1): 110–6.
9. Reinert R.B., Oberle L.M., Wek S.A., et al. Role of glutamine depletion in directing tissue-specific nutrient stress responses to L-asparaginase. J Biol Chem 2006; 281: 3122–33.
10. Steiner M., Attarbaschi A., Kastner U., et al. Distinct fluctuations of ammonia levels during asparaginase therapy for childhood acute leukemia. Pediatr Blood Cancer 2007; 9 (5): 640–2.
11. Avramis V.I., Tiwari P.N. Asparaginase (native ASNase or pegylated ASNase) in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. Int J Nanomed 2006; 1 (3): 241–54.
12. Покровский В.С., Трещалина Е.М. Ферментные препараты в онкогематологии: актуальные направления экспериментальных исследований и перспективы клинического применения // Клиническая онкогематология, 2014; 7 (1): 28–38.
13. Delage B., Luong P., Maharaj L., O'Riain C., Syed N., Crook T., et al. Promoter methylation of argininosuccinate synthetase-1 sensitises lymphomas to arginine deiminase treatment, autophagy and caspase-dependent apoptosis. Cell Death Dis 2012; 3: e342.
14. Ita M., Halicka H.D., Tanaka T., Kurose A., Ardelt B., Shogen K., Darzynkiewicz Z. Remarkable enhancement of cytotoxicity of onconase and cepharanthine when used in combination on various tumor cell lines. Cancer Biol Ther 2008; 7: 1104–8.
15. Schultz K.R., Carroll A., Heerema N.A., Bowman W., Aledo A., Slayton W., et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. Leukemia 2014; 28 (7): 1467–71.
16. Soverini S., Benedittis C., Papayannidis C., Paolini S., Venturi C., Jacobucci I., et al. Drug resistance and BCR-ABL Kinase domain mutations in Rh⁺ ALL imatinib to the second-generation tyrosine Kinase inhibitor era: The main changes are in the type of mutations, but not in the frequency of mutation involvement. Cancer 2014; 120: 1002–9.
17. Chang B., Willis S., Stork L., Hunger S., Carro W., Camitta B., et al. Imatinib resistant BCR-ABL1 mutations at relapse in children with Ph⁺AL: a Children's Oncology Group (COG) study. Br J Haematol 2012; 157: 507–10.
18. Porkka K., Koskenvesa P., Lundan T., Rimpilainen J., Mustjoki S., Smykla R., et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Ph⁺ALL. Blood 112: 1005–12.
19. Sekimizu M., Yamashita V., Ueki H., Akita N., Hattori H., Maeda N., et al. Nilotinib monotherapy induced complete remission in pediatric Ph⁺ALL resistant to imatinib and dasatinib. Leukemia Lymphoma 2013; 55: 1652–3.
20. Cortes J., Kim D., Pinilla-Ibazz J., le Coutre, Paquette R., Chuah C., et al. A phase 2 trial of Ph⁺ALL. N Engl J Med 2013; 369: 1783–96.
21. Annesley C.E., Brown P. Novel agents for the treatment of childhood acute leukemia. Ther Adv Hematol 2015; 6 (2): 61–79.
22. Davenport, Cortes J. Molecular targeted therapy in AML. Hematology 2012; 17 (Suppl. 1): 59–63.
23. Mullighan C., Zhang J., Harvey R. JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. Proc. Natl Acad Sci USA 2009; 106: 9414–8.
24. Maude S., Tasian S., Vincent T., Hall J., Sheen C., Roberts K., et al. Targeting JAK

- 1/2 and mTOR in murin Xenograft models of Ph-like ALL. *Blood* 2011; 120: 3510–8.
25. Roberts K., Li Y., Payne-Turner D., Harvej R., Jang J., Pei D., et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like ALL. *N Engl J Med* 2014; 371 (11): 1005–15.
 26. Weisberg E., Liu Q., Nelson E., Kung A., Christie A., Bronson R., et al. Using combination therapy to override stromal-mediated chemoresistance in mutant FLT-positive AML: synergism between FLT-3 inhibitors dasatinib/multi-targeted inhibitors and JAK inhibitors. *Leukemia* 2012; 26: 2233–44.
 27. Attar E., De Angelo D., Supko J., D'Amato F., Zahrieh D., Sirulnik A., et al. Phase I and pharmacokinetic study of bortezomib in combination with idarubicin and cytarabine in patients with AML. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1446–54.
 28. Messinger Y., Gaynon P., Sposto B., van der Giessen J., Eckroth E., Malvar J., et al. Bortezomib with chemotherapy is highly active in advanced B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Study *Blood* 2012; 120: 285–90.
 29. Yang J., Wang Z., Fang Y., Jiang J., Zhao F., Wong H., et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics metabolism, distribution and excretion of carfilzomib in rats. *Drug Metab Disposition* 2011; 3a: 1873–82.
 30. Jayanthan A., Ruan Y., Hagerty M., Shah R., Truong T., Lewis V., et al. In Vitro Growth Inhibition, Target Modulation and Drug Synergy In Pediatric Leukemia By The Novel Proteasome Inhibitor Carfilzomib. *Blood* 2013; 122: 2673–81.
 31. Armstrong S., Staunton J., Silverman L., Pieters R., den Boer M.L., Minden M.D., et al. MLL-translocations specify a distinct gene expression profile that distinguishes a unique leukemia. *Nat Gen* 2002; 30: 41–7.
 32. Meshinchi S., Alonzo T.A., Stirewalt D.L., Zwaan M., Zimmerman M., Reinhardt D., et al. Clinical implications of FLT3 mutation in pediatric AML. *Blood* 2006; 108: 3654–61.
 33. Levis M., Perl A., Dombret H., Döhner H., Steffen B., Rousselot P., et al. Final results of a phase 2 open-label, monotherapy efficacy and safety study of quizartinib (AC220) in patients with FLT3- ITD positive or negative relapsed/refractory acute myeloid leukemia after second-line chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012, 120 (21): 673.
 34. Fischer T., Stone R., Deangelo D., Galinsky I., Estey E., Lanza C., et al. Phase IIB trial of oral Midostaurin, the FMS-like tyrosine kinase 3 receptor (FLT3) and multi-targeted kinase inhibitor, in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome with either wild-type or mutated FLT3. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4339–46.
 35. Cooper T., Malvar J., Cassar J., Eckroth E., Malvar J., Gaynon P., et al. A phase I study of A Phase I study of Quizartinib in combined with cytarabine and etoposide in relapsed/refractory childhood ALL and AML: a therapeutic advances in Childhood Leukemia & lymphoma (TACL) Study. *Blood* 2013; 122: 624–34.
 36. Ravandi F., Cortes J., Jones D., Faderl S., Garcia-Manero G., Jabbour E., Konopleva M., et al. Phase I/II study of combination therapy with sorafenib, idarubicin, and cytarabine in younger patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28 (11): 1856–62.
 37. Pulsipher M., Langholz B., Wall D., Schultz K.R., Bunin N., Carroll W.L., et al. The addition of sirolimus to tacrolimus/methotrexate GVHD prophylaxis in children with ALL: a phase 3 Children's Oncology Group/Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium trial. *Blood* 2014; 124: 2017–25.
 38. Gore S., Baylin S., Sugar E., Carraway H., Miller C.B., Carducci M., et al. Combined DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibition in the treatment of myeloid neoplasms. *Cancer Res* 2006; 66 (12): 6361–9.
 39. Попа А.В., Немировченко В.С., Флейшман Е.В., Сокова О.И., Субботина Н.Н., Серебрякова И.Н. и др. Ингибиторы гистондеацетилазы и ДНК-метилтрансферазы в лечении детей, больных острым миелобластным лейкозом, их эффективность и место в терапии // Российский журнал детской гематологии и онкологии, 2016; 3 (4): 48–54.
 40. Bhatla T., Wang J., Morrison D., Raetz E.A., Burke M.J., Brown P., et al. Epigenetic reprogramming reverses the relapse-specific gene expression signature and restores chemosensitivity in childhood B-lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012; 119: 5201–10.
 41. Stumpel D., Schneider P., Seslija L., Osaki H., Williams O., Pieters R., et al. Connectivity mapping identifies HDAC inhibitors for the treatment of t(4;11)-positive infant acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2012; 26: 682–92.
 42. Garcia-Manero G., Assouline S., Cortes J., Estrov Z., Kantarjian H., Yang H., et al. Phase I study of the oral isotype specific histone deacetylase inhibitor MGC0103 in leukemia. *Blood* 2008; 112 (4): 981–9.
 43. Fouladi M., Park J., Stewart C., Gilbertson R.J., Schaquevich P., Sun J., et al. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of vorinostat: a COG phase I consortium report. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3623–9.
 44. Krivtsov A., Feng Z., Lemieux M., et al. H3K79 methylation profiles define murine and human MLL-AF4 leukemias. *Cancer Cell* 2008; 14 (5): 355–68.
 45. Yokoyama A., Lin M., Naresh A., Faber J., Vempati S., Sinha A., et al. A higher-order complex containing AF4 and ENL family proteins with P-TEFb facilitates oncogenic and physiologic MLL-dependent transcription. *Cancer Cell* 2010; 17: 198–212.
 46. Daigle S., Olhava E., Theriksen C., Majer C., Sneeringer C., Song J., et al. Selective killing of mixed lineage leukemia cells by a potent small-molecule DOT1L inhibitor. *Cancer Cell* 2011; 20 (1): 53–65.
 47. Deshpande A., Chen L., Fazio M., Sinha A.U., Bernt K.M., Banka D., et al. Leukemic transformation by the MLL-AF6 fusion oncogene requires the H3K79 methyltransferase Dot1l. *Blood* 2013; 121 (13): 2533–4.
 48. Sievers E., Larson R., Stadfmauer E., Estey E., Löwenberg B., Dombret H., et al. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with

- CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 2001; 19 (13): 3244–54.
49. Aplenc R., Alonzo T., Sung L., Meshinchi S., Gerbing R., Raimondi S., et al. Gemtuzumab Ozogamicin (GO) in children with de novo AML improves EFS by reducing relapse risk-results from the randomized phase III CO G trial AAML0531. *Blood* 2013; 122: 355–65.
 50. Hasle H., Abrahamsson J., Forestier E., Ha S., Heldrup J., Jahnukainen K., et al. Gemtuzumab ozogamicin as postconsolidation therapy does not prevent relapse in children with AML: results from NOPHO-AML 2004. *Blood* 2012; 120: 978–84.
 51. Castaigne S., Pantas C., Terre C., Raffoux E., Bordessoule D., Bastie J.N., et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012; 379 (9825): 1508–16.
 52. Satwani P., Bhatia M., Garvin J., George D., Dela Cruz H., Le Gall J., et al. A phase I study of gemtuzumab ozogamicin (GO) in combination with busulfan and cyclophosphamide and allogeneic stem cell transplantation in children with poor-risk CD33+ AML: a new targeted immunochemotherapy myeloablative conditioning (MAC) regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18 (2): 324–9.
 53. Ravandi F., Estey E., Appelbaum F., Lo-Coco F., Schiffer C.A., Larson R.A., et al. Gemtuzumab ozogamicin: time of resurrector. *J Clin Oncol* 2012; 30 (32): 3921–3.
 54. Raetz E., Cairi M., Borowitz M., Lu X., Devidas M., Reid J., et al. Reinduction chemoimmunotherapy with epratuzumab in relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children, adolescents and young adults: results from children's oncology group (COG) study ADVL04P2. *Blood* 2011; 118 (21): 573.
 55. Fayad L., Offner F., Smith M., Verhoef G., Johnson P., Kaufman J.L., et al. Safety and clinical activity of a combination therapy comprising two antibody-based targeting agents for the treatment of non-hodgkin lymphoma: results of a phase I/II study evaluating the immunoconjugate inotuzumab ozogamicin with rituximab. *J Clin Oncol* 2013; 31: 573–83.
 56. Kantarjian H., Thomas D., Jorgensen J., Kebriaei P., Jabbour E., Rytting M., et al. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2013; 119 (15): 2728–36.
 57. Rytting M., Triche L., Thomas D., O'Brien S., Kantarjian H., et al. Initial experience with inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer* 2014; 61 (2): 369–72.
 58. Mussai F., Campana D., Bhojwani D., Stetler-Stevenson M., Steinberg S.M., Wayne A.S., et al. Cytotoxicity of the anti-CD22 immunotoxin HA22 (CAT-8015) against paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2010; 150: 352–8.
 59. Waine A., Btojwani D., Silverman L., Richards K., Stetler-Stevenson M., Shah N., et al. A novel anti-CD22 immunotoxin, moxetumomab pasudotox: phase I study in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Ann Meeting Abstracts* 2011; 118 (21).
 60. Карачунский А.И., Румянцева Ю.В., фон Штакельберг А. Анти-CD19 моноклональные антитела при острой лимфобластной лейкемии у детей // Российский журнал детской гематологии и онкологии, 2016; 3 (4): 60–72.
 61. Topp M., Gokburget N., Zugmaier G., Degenhard E., Goebeler M.E., Klinger M., et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood* 2012; 120: 5185–7.
 62. Klinger M., Brande C., Zugmaier G., Hijazi Y., Bargou R.C., Topp M.S., et al. Immunopharmacology response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. *Blood* 2012; 119 (26): 6226–33.
 63. Handgretinger R., Zugmaier G., Henze G., Kreyenberg H., Lang P., von Stackelberg A., et al. Complete remission after blinatumomab-induced donor T-cell activation in three pediatric patients with post-transplant relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leucemia* 2011; 25 (1): 181–4.
 64. Zugmaier G., Handgretinger R., Locatelli F., Rizzari C., Trippett T., Borkhardt A., et al. A phase 1/2 study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2013; 122 (21): 70–5.
 65. Barrett D., Singh N., Porter D., Grupp S.A., June C.H. Chimeric antigen receptor therapy for cancer. *Ann Rev Med* 2014; 65: 333–47.
 66. Kalos M., Levine B., Porter D., Katz S., Grupp S., Bagg A., et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med* 2011; 3: 95–7.
 67. Grupp S., Kalos M., Barrett D., Aplenc R., Porter D.L., Rheingold S.R., et al. Chimeric antigen receptor-modified T -cells for ALL. *N Engl J Med* 2013; 368:1509–18.
 68. Frey N., Aplenc R., Barret D., Chew A., Kalos M., Levine B., et al. T-cell engineered with a chimeric antigen receptor (CAR) targeting CD19 produce significant in vivo proliferation, complete responses an long-term persistence with out GVHD in children and adults with relapsed refractory ALL. *Blood* 2013; 122: 67–77.
 69. Haso W., Lee D., Shah N., Stetler-Stevenson M., Yuan C.M., Pastan I.H., et al. Anti-CD22-chimeric antigen receptors targeting B-cell precursor ALL. *Blood* 2013; 12: 1165–74.

Клиническое значение лучевой нагрузки при исследовании детей с онкологическими заболеваниями

А.С. Краснов, Г.В. Терещенко

ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Внедрение современных технологий с использованием ионизирующего излучения (ИИ) привело к значительному росту средних дозовых нагрузок и их удельного веса в общей структуре дозовых нагрузок населения. В статье, помимо базовых понятий и принятых на сегодня пороговых значений доз, обобщены тенденции в изменении отношения к вопросу о дозовых нагрузках. Вероятность развития вторичных индуцированных ИИ опухолей описана общепринятой линейной моделью без триггерного значения, при этом подразумевается, что вероятность развития вторичной опухоли непосредственно и линейно зависит от дозы излучения и не имеет порога, при котором процесс возникает. Риск развития вторичных эффектов ИИ тесно связан с возрастом пациента. Одни и те же эффективные дозы излучения имеют в 6 раз больший эффект при воздействии на детей младше 10 лет по сравнению с взрослым человеком в возрасте от 30 до 50 лет. Вопрос лучевой нагрузки при диагностических исследованиях в педиатрии особенно актуален. Ситуацию осложняют многочисленные публикации, свидетельствующие о снижении частоты опухолевых заболеваний на фоне воздействия малых доз излучения у различных контингентов лиц. Учитывая противоречивые данные о влиянии малых доз излучения, необходим контроль за диагностическими исследованиями, так как протоколы лечения в онкопедиатрии способствуют аккумуляции значительного количества исследований на протяжении курсов лечения. Необходимо учитывать эти дозы, не допуская превышения пороговых значений малых доз.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, лучевая нагрузка, кумулятивные дозы, пороговые дозы, диагностические исследования в педиатрии.

Контактная информация:

Алексей Сергеевич Краснов,
врач-рентгенолог,
Национальный научно-
практический центр детской
гематологии, онкологии
и иммунологии им. Дмитрия
Рогачева Минздрава России.
E-mail: alexey.s.krasnov@gmail.com

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-2-75-79

Clinical importance of radiation exposure from diagnostic radiological examinations in pediatric oncology patients

A.S. Krasnov, G.V. Tereshchenko

National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

The development of modern radiological technics has led to significant growth of both medical related radiation exposure levels and their share in overall radiation exposure. This article describes modern opinions on linear non-threshold model for radiation exposure stochastic effects and the latest tendencies in scientific discussions. The measurements for radiation exposure are crucial for pediatric oncology and thus require continuous research. Some publications are based on the current model, some state that this model is outdated and not proved enough. All data which we did put into this article was based on mix contingent research, we didn't find any studies which were based specifically on children. Due to different opinions which are present currently, the strict control over diagnostic radiation dose is required for pediatric oncology patients. They should be equal or lower the 100 mSv dose level when clinically possible, otherwise additional efforts for dose saving are required in order to minimize the possibility of late radiation exposure effects from diagnostic radiological examinations.

Key words: exposure, radiation, cumulative dose, pediatric oncology, diagnostic examinations.

Correspondence:

Alexey Krasnov, radiologist,
National Scientific and Practical
Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology named
after Dmitry Rogachev.
Address: Russia 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: alexey.s.krasnov@gmail.com

В последние десятилетия во всем мире наметилась четкая тенденция в увеличении суммарной лучевой нагрузки на людей от антропогенных источников ионизирующего излучения (ИИ). Наибольший вклад в эту нагрузку вносят медицинские исследования с использованием ИИ. Стремительное развитие компьютерной томографии (КТ) привело к замене значительной доли менее инвазивных с точки

зрения нагрузок классических рентгенографических и рентгеноскопических методик обследования на более информативные, но более «тяжелые» по нагрузкам методы КТ-диагностики. Так, в 1986 году в США согласно докладу Национального комитета по радиационной защите и измерениям № 93 доля медицинских обследований в структуре общей лучевой нагрузки на популяцию американцев составляла

15% общей нагрузки [1]. В 2009 году в докладе № 160 той же организации были приведены другие цифры: общая доля медицинских исследований составила без малого 48% общей дозовой нагрузки. Если в 1980-х доля КТ-исследований составляла всего 3%, а на классическую рентгенографию приходилось 68%, то в 2009-м доля КТ выросла до 24%, а на классические рентгеновские методики вместе взятые приходилось только 12%. Средняя индивидуальная доза облучения выросла с 3,5 до 6,5 мЗв [2]. Таким образом, в США за последние 23 года доля медицинских методов в структуре общей лучевой нагрузки выросла в три раза, доля КТ-исследований – в восемь раз, а индивидуальная нагрузка на человека – без малого в два раза. Что касается структуры КТ-исследований, то 31,7% приходилось на область брюшной полости и малого таза, 28,4% – на голову, 15,9% – на грудную полость. Остальные виды исследований имели менее значительный «индивидуальный вклад» в количественном выражении [2]. В Европе отмечена та же тенденция, однако структура и долевое распределение отличаются. По данным доклада № 180 Европейской комиссии по радиационной безопасности от 2014 года, среди 36 стран Европейского союза на КТ-исследования приходится 52% исследований, что, по всей видимости, связано со значительно меньшим вкладом исследований ядерной медицины (5%) [3] по сравнению с США, где их доля составляет 28% [2].

Опорными для оценки и интерпретации рисков здоровью от воздействия ИИ считаются доклады Международной комиссии по радиационной безопасности. Последние два доклада от 1990 и 2008 годов [4, 5] определяют современные подходы к измерению и оценке рисков воздействия ИИ. Доклады составлены на основе многолетних изучений воздействия ИИ на выживших после атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки и различных техногенных катастроф, связанных с выбросом радиации. В них определены понятия различных видов доз, описаны степень и характер чувствительности различных тканей к ИИ, риски развития новообразований, определена модель развития рака на фоне воздействия ИИ.

Доза излучения, поглощенная на единицу массы материи без учета типа излучения, называется поглощенной и измеряется в грях (Гр). Однако различные типы излучений имеют разный потенциал повреждающего воздействия. Для отражения этих различий определены коэффициенты радиационного воздействия. Поглощенная доза с учетом такого коэффициента называется эквивалентной. Кроме того, сами ткани по-разному реагируют на одну и ту же эквивалентную дозу излучения. Для того чтобы учесть это при расчете дозы облучения, были рассчитаны соответствующие тканевые коэффициенты радиационной чувствительности. Для каждого типа

ткани существует свой коэффициент. Воздействие эквивалентной дозы на ряд тканей с учетом коэффициентов их радиационной чувствительности определяет эффективную лучевую нагрузку на эти ткани, другими словами, эффективную дозу. Эффективная доза измеряется в зивертах (Зв) и принята как условная единица измерений медицинских исследований с использованием ИИ. В случае однократного воздействия ее называют индивидуальной или разовой; если доза накапливается ввиду повторных воздействий, ее называют кумулятивной или накопительной. Эффективная доза в группе людей описана понятием «коллективная эффективная доза» [5].

Воздействие ИИ на биологические ткани приводит к развитию патологических реакций. В целом различают детерминированные эффекты воздействия, при которых степень и характер поражения прямо зависят от дозы излучения, и стохастические, когда эффект воздействия не связан с дозовым порогом, а вероятность их возникновения прямо пропорциональна степени воздействия. К последним, в частности, относится риск развития индуцированных ИИ вторичных опухолей.

Вероятность развития вторичных индуцированных ИИ опухолей описывает так называемая линейная модель без триггерного значения, при этом подразумевается, что вероятность развития вторичной опухоли непосредственно и линейно зависит от дозы излучения и не имеет порога, при котором процесс возникает [ICRP]. Исходя из этого представления, любая доза облучения потенциально способна приводить к развитию вторичного индуцированного ИИ рака. Долгое время такой подход считался единственно верным, однако опубликованные результаты исследований последних лет противоречат привычным представлениям [6–9].

Вопросы влияния ИИ активно изучали на примере медицинского персонала, работавшего в 1950–1960-х годах и профессионально облученного во время работы. В те годы должная защита персонала еще не была обеспечена, и люди подвергались значительному воздействию ИИ. У этого контингента были отмечены значительные показатели заболеваемости и смертности от рака. Дальнейший прогресс в области создания средств и способов радиационной защиты привел к постепенному снижению различий в продолжительности жизни и смертности в исследуемых группах [10].

Например, в японском исследовании, посвященном изучению смертности рентгенолаборантов за 1969–1982 годы, было отмечено снижение общей смертности в указанной группе на 28% по сравнению с популяционными показателями японцев в те же годы. Еще одно ретроспективное исследование среди 12 195 радиологов, которые подвергались длительно-

му воздействию малых доз ИИ, показало достоверное снижение риска смертности для всех случаев рака по сравнению с рисками смертности для общего населения [11]. В США похожие результаты были получены при обследовании 14 022 рентгенолаборантов: риск смертности от всех видов рака ($SMR = 0,82$) оказался у них ниже по сравнению с общим населением [12].

Еще один пример: в соответствии с линейной моделью ожидался дополнительный рост заболеваемости раком на 1–2% в результате внедрения в США мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), однако в результате проведенного анализа авторы делают вывод не о вреде, а о возможной пользе МСКТ относительно рисков возникновения новых опухолей [13]. Помимо медицинских работников скрупулезному анализу также подвергались работники атомной промышленности.

При обследовании 22 552 рабочих атомного оружейного комплекса Великобритании в период между 1951 и 1982 годами было выявлено снижение смертности на 23% от всех причин и на 18% – от рака по сравнению с общим населением [14]. К аналогичным результатам привело множество других исследований [15–17]. Следует отметить, что критерии отбора в этих исследованиях учитывали целый ряд факторов – от возраста и пола до стажа курения и социально-экономических факторов.

Имеется значительное количество публикаций, посвященных положительному воздействию и даже необходимости фоновой радиации для существования биосферы [18–20]. Показано, что увеличение фоновой радиации в 10 и даже 100 раз во многих случаях оказывало положительное действие на продолжительность жизни человека и животных, их плодовитость и иммунитет. Таким образом, основываясь на литературных данных, можно предположить, что существует некая оптимальная доза ИИ, при воздействии которой развиваются благоприятные для организма процессы.

Однако следует упомянуть и международное исследование среди работников атомной промышленности более чем из 15 стран [21, 22]. Всего было обследовано более 400 000 человек, работавших на соответствующих объектах не менее года. Усреднение данных этого исследования позволило сделать вывод о том, что имеется повышенный риск развития рака даже при малых мощностях и размерах доз, типичных для атомной промышленности. Хотя данные исследования статистически укладываются в действующую модель, имелись существенные разбросы, на основании которых прийти к определенным выводам было невозможно. Тем не менее те же авторы предполагали, что облучение низкими дозами ИИ, вероятно, не связано с риском развития рака и смертности от него [8].

Таким образом, существует большое количество ретроспективных исследований, порой с весьма противоречивыми результатами. Некоторые из них статистически не противоречат имеющимся представлениям, а другие, напротив, фактически опровергают их в той части, которая касается воздействия малых доз ИИ. В то же время онкогенная роль средних и больших доз ИИ не вызывает разночтений в профессиональном сообществе и доказана в многочисленных исследованиях с участием лиц, переживших атомные бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, и пациентов, получавших лучевую терапию [23–27]. Отметим, что все указанные выше исследования проводились либо полностью, либо преимущественно на взрослых контингентах людей. Нам не удалось найти сведений о влиянии малых доз ИИ на отдельно взятые детские контингенты, однако, по-видимому, такой подход способен продемонстрировать иные пороговые значения и зависимости от полученных доз и мощности дозы как таковой.

Международная комиссия по радиационной безопасности в своем докладе указала, что риск развития вторичных эффектов ИИ тесно связан с возрастом пациента. Одни и те же эффективные дозы излучения имеют в 6 раз больший эффект при воздействии на детей младше 10 лет, чем на взрослых в возрасте от 30 до 50 лет.

Следует уточнить, что малой дозой в медицинской эпидемиологии считается 100 мГр для редкоизирующей радиации [28] – именно это значение приводится во всех последних документах авторитетных международных организаций (МКРЗ, BEIR, DOE, НКДАР, французская АН и пр.), так или иначе связанных с контролем и изучением воздействия ИИ на биологические объекты, включая человека, а также с радиационной безопасностью. Тем не менее некоторые авторы продолжают определять это значение с учетом ранее использовавшихся границ – в интервале от 100 до 200 мЗв [19]. Считается, что в условиях отсутствия критических происшествий, например аварий на атомных объектах и подобных чрезвычайных ситуаций, в течение обычной жизни человек едва ли сможет получать дозы, превышающие 100 мЗв. Применение рентгеновских методов в диагностических целях обычно находится в пределах малых доз облучения. Вопрос о лучевой нагрузке при диагностических исследованиях у детского контингента стоит особенно остро ввиду повышенной чувствительности последних к эффектам ИИ. Существует большое количество исследований, посвященных вопросам оптимизации доз при лечении детей; в большинстве руководств и рекомендаций указана необходимость максимального снижения дозовой нагрузки при проведении обследований [29–32].

Несмотря на все усилия по контролю за использованием ИИ в педиатрии и оптимизации диагностических протоколов, существуют дети, чьи заболевания предполагают выход за пределы значений малых доз облучения при проведении диагностических исследований. В последние годы все больше внимания уделяется вопросам дозовых нагрузок при проведении диагностических исследований у детей с заболеваниями онкологического профиля, что обусловлено особенностями проведения этих исследований:

- длительные по времени процедуры исследования требуют предварительной седации пациента;
- в структуре исследований преобладает МСКТ;
- большую часть исследований выполняют с применением контрастных средств;
- увеличивается частота использования радионуклидных методов исследований, а также комбинированных – позитронно-эмиссионная томография КТ-исследования (ПЭТ)/КТ);
- необходимость в большом количестве контрольных МСКТ-исследований в актуальных протоколах лечения.

По данным турецкого исследования, проведенного на основе ретроспективного анализа 88 детей с установленным диагнозом рака в течение 5 лет, дозы от диагностических исследований составили от 8,7 до 167 мЗв (медиана – 67 мЗв). Данные значительно варьировали в зависимости от заболевания [33]. В канадском исследовании 150 детей онкологического профиля получили средние кумулятивные дозы от рентгенодиагностических исследований в диапазоне от 1 до 642 мЗв (медиана – 61 мЗв) [34]. Во французском исследовании на основе 5-летнего ретроспективного изучения диагностических рентгенологических и радиологических исследований у 55 онкологических больных детского возраста кумулятивные дозы ИИ находились в пределах от 7 до 152 мЗв [35]. Порог в 100 мЗв превысили 10% детей – на 30% меньше, чем показали резуль-

таты аналогичного американского исследования, посвященного изучению дозовых нагрузок при использовании ПЭТ/КТ у 78 детей в аналогичных группах. Средняя кумулятивная доза в последнем исследовании составила 78,9 мЗв и варьировала в диапазоне от 6,2 до 399 мЗв [36].

ВЫВОДЫ

По данным разных авторов, существенный процент детей преодолевает пороговые значения малых доз ИИ исключительно за счет диагностических исследований. Учитывая повышенную восприимчивость детей к ИИ, последствия такого воздействия могут оказаться значительно более выраженными, чем у взрослого контингента. Сам вопрос воздействия малых доз ИИ на детей, на наш взгляд, изучен недостаточно и требует дальнейших исследований. Условия диагностики и лечения злокачественного заболевания у детей предполагают большую, чем в среднем в педиатрии, дозовую нагрузку, учитывая особенности контроля проводимого лечения. Необходим тщательный контроль дозы при проведении диагностических исследований; по возможности, не следует допускать кумуляции нагрузки выше 100 мЗв. Реализация этой задачи требует комплексного подхода, включая учет соответствующих параметров исследований, оптимизацию диагностических протоколов и протоколов сканирования, а также обеспечение отделений лучевой диагностики наиболее безопасным оборудованием с точки зрения дозовых нагрузок.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Г.В. Терещенко <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

А.С. Краснов <http://orcid.org/0000-0003-1099-9332>

Литература

1. NCRP Report No. 93. Ionizing Radiation Exposure of the Population of the United States: Bethesda Publishers, 1987, 87 pp.
2. Norman E. Bolus et al. NCRP Report 160 and What It Means for Medical Imaging and Nuclear Medicine. J Nucl Med Technol 2013; 41: 255–60.
3. Radiation Protection №180 Medical Radiation Exposure of the European Population. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2015.
4. ICRP, 1991. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann. ICRP 21 (1–3).
5. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37 (2–4).
6. Luckey T.D. Hormesis with Ionizing Radiation. Tokyo: Boca Raton Publisher, CRC Press, 1980.
7. Luan Y.C., Shieh M.C., Chen S.T., et al. Re-examining the health effects of radiation and its protection. Int J Low Radiation 2006; 3 (1): 27–44.
8. Luckey T.D. Radiation prevents much cancer. Int J Low Radiation 2007; 4 (4): 336–44.
9. Кузин А.М. природный радиоактивный фон и его значение для атмосферы земли. – М.: Наука, 1991, 117 с.
10. Aoyama T., Futamura A., Kato H., Nakamura M., Sugahara T. Mortality study of Japanese radiological technologists.

- J Jpn Assoc Radiol Tech 1987; 91–6.
11. Yoshinaga S., Aoyama T., Yoshimoto Y., Sugahara T. Cancer mortality among radiological technologists in Japan: updated analysis of follow-up data from 1969 to 1993. *J Epidemiol* 1999; 9 (2): 61–72.
 12. Mohan A.K., Hauptmann M., Freedman D.M., Ron E., Matanoski G.M., Lubin J.H., Alexander B.H., et al. Cancer and other causes of mortality among radiologic technologists in the United States. *Int J Cancer* 2003; 10 (103): 259–67.
 13. Scott B., Sanders C.L., Mitchel R.E.J., Boreham D.R. CT scans may reduce rather than increase the risk of cancer. *J Am Phys Surg* 2008; 13: 8–11.
 14. Beral V., Fraser P., Carpenter L., Booth M., Brown A., Rose G. Mortality of employees of the atomic weapons establishment. *Brit Med J* 1988; 297: 757–70.
 15. Gilbert E.S., Fry S.A., Wiggs L.D., Voelz G.L., Cragle D.L., Petersen G.R. Analyses of Combined Mortality Data on Workers at the Hanford Site, Oak Ridge National Laboratory, and Rocky Flats Nuclear Weapons Plant. *Radiat Res* 1989; 120 (1): 19–35.
 16. Gilbert E.S., Petersen G.R., Buchanan J.A. Mortality of Workers at the Hanford Site: 1945–1981. *Health Phys* 1989; 56 (1): 11–25.
 17. Gribbin M.A., Weeks J.L., Howe G.R. Cancer mortality (1956–1985) among male employees of atomic energy of Canada Limited with respect to occupational exposure to external low-linear-energy-transfer ionizing radiation. *Radiat Res* 1993; 133 (3): 375–80.
 18. Calabrese E.J., Baldwin L.A. Radiation hormesis and cancer. *Human and ecological risk assessment* 2002; 8 (2): 320–53.
 19. UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation). Report: "Summary of low-dose radiation effects on health". New York: United Nations, 2010.
 20. Булдаков Л.А., Калистратова В.С. Радиационное воздействие на организм – положительные эффекты. – М.: Информ-Атом, 2005. 246 с.
 21. Cardis E., Vrijheid M., Blettner M., Gilbert E., et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *Brit Med J* 2005; 331: 77–80.
 22. Cardis E., Vrijheid M., Blettner M., Gilbert E., et al. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: Estimates of Radiation-Related Cancer Risks. *Radiat Res* 2007; 167 (4): 396–416.
 23. Thompson D.E., Mabuchi K., Ron E., Soda M., Tokunaga M., Ochkubo S., Sugimoto S., Ikeda T., Terasaki M., Izumi S. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958–1987. *Radiat Res* 1994; 137 (2): S17–67.
 24. Ron E., Preston D.L., Mabuchi K., Thompson D.E., Soda M. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part IV: Comparison of cancer incidence and mortality. *Radiat Res* 1994; 137 (2): S98–112.
 25. Sadamori N., Shibata S., Mine M., Miyazaki H., Miyake H., Kurihara M., Tomonaga M., Sekine I., Okumura I. Incidence of intracranial meningiomas in Nagasaki atomic-bomb survivors. *Int J Cancer* 1996 Jul 29; 67 (3): 318–22.
 26. Preston D.L., Ron E., Yonehara S., Kobuke T., Fujii H., Kishikawa M., Tokunaga M., Tokunaga S., Mabuchi K. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. *J Natl Cancer Inst* 2002 Oct 16; 94 (20): 1555–63.
 27. Sadamori N., Shibata S., Mine M., Miyazaki H., Miyake H., Kurihara M., Tomonaga M., Sekine I., Okumura Y. Incidence of intracranial meningiomas in Nagasaki atomic-bomb survivors. *Int J Cancer* 1996 Jul 29; 67 (3): 318–22.
 28. Котеров А.Н. Малые дозы и малые мощности доз ионизирующей радиации: регламентация диапазонов, критерии их формирования и реалии XXI века // Медицинская радиология и радиационная безопасность, 2009, №3, т. 54, с. 2–26.
 29. Strauss K.J., Goske M.J., Kaste S.C., et al. Image gently: ten steps you can take to optimize image quality and lower CT dose for pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194 (4): 868–73.
 30. Willis C.E. Strategies for dose reduction in ordinary radiographic examinations using CR and DR. *Pediatric Radiology* 2004; 34: 196–200.
 31. Hufton A.P., Doyle S. M., Carthy H.M.L. Digital radiography in paediatrics: radiation dose considerations and magnitude of possible dose reduction. *Brit J Radiol* 1998; (71): 186–199.
 32. Khalid Mohammed Salim Al Mahrooqi, Curtise Kin Cheung Ng Pediatric Computed Tomography Dose Optimization Strategies: A Literature Review. *J Med Imag and Rad Sciences* 2015; 46: 241–9.
 33. Derya Özyörük, et al. Total estimated effective doses from radiologic imaging modalities of children with cancer: a single center experience. *World J Pediatr Online First*, 2016, Nov.
 34. Ahmed B.A., et al. Cumulative effective doses from radiologic procedures for pediatric oncology patients. *Pediatrics* 2010 Oct; 126 (4): e851–8.
 35. Vallin C., et al. The use of computed tomography and nuclear medicine examinations in pediatric oncology: An analysis of practice in a university hospital Diagnostic and Interventional Imaging 2014; 95: 411–9.
 36. Sony C. Chavla Estimated cumulative radiation dose from PET/CT in children with malignancies: a 5-year retrospective review. *Pediatr Radiol* 2010; 40: 681–6.

Метаанализ клинической эффективности и безопасности препарата иммуноглобулина для внутривенного введения Октагам 10%®

А.Ю. Щербина

ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Щербина Анна Юрьевна, доктор мед. наук, профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ННПЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: 8 (495) 287-65-70, доб. 6299
E-mail: shcher26@hotmail.com

Поликлональный внутривенный иммуноглобулин G (ВВИГ) используется в медицинской практике более 50 лет, став «золотым стандартом» в лечении первичных и вторичных иммунодефицитов, иммунной тромбоцитопении и др. Препараты ВВИГ не идентичны между собой. Нами проведен метаанализ клинических исследований, посвященных применению препарата *Октагам 10%®* (Октафарма Фармацевтика Продуктисгес м.б.Х., Вена, Австрия), который показал его высокую эффективность в уменьшении числа инфекций при первичных и вторичных иммунодефицитах, хороший клинико-лабораторный ответ при иммунной тромбоцитопении, а также клиническую эффективность при синдроме Гийен-Барре, хронической демиелинизирующей полинейропатии, мультифокальной моторной нейропатии, *Myasthenia gravis*, рассеянном склерозе, дерматомиозите, полимиозите и др. Число побочных реакций на введение препарата не отличалось от средних значений для данной группы препаратов даже при максимальной скорости инфузии. Таким образом, зарегистрированный на российском рынке препарат *Октагам 10%®* зарекомендовал себя как эффективный и безопасный.

Ключевые слова: внутривенный иммуноглобулин, *Октагам 10%*, первичные иммунодефициты, вторичные иммунодефициты, иммунная тромбоцитопения.

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-2-80-83

Meta-analysis of intravenous immunoglobulin preparation *Octagam 10%®* clinical effectiveness and safety

A.Yu. Shcherbina

National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

Correspondence:

Anna Yu. Shcherbina, MD, PhD, DSc, Immunologist, Deputy director Institute of Hematology, Immunology and Cell Technology National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1. Tel.: +7 (495) 287-65-70, ext. 6299. E-mail: shcher26@hotmail.com

Polyclonal intravenous immunoglobulin G (IVIg) has been used for 50 years and has become a gold standard for treatment of primary and secondary immunodeficiencies, immune thrombocytopenia and others. IVIg preparations are not identical. We performed a metaanalysis of clinical trials of *Octagam 10%®* (Octapharma Pharmazeutika Prod.Ges.m.b.H., Vienna, Austria). Metaanalysis demonstrated IVIg to be effective in reducing number of infections in primary and secondary immunodeficiencies, good clinical and laboratory response in immune thrombocytopenia, and also effectiveness in such conditions as Guillen-Barre syndrome, multifocal motor polyneuropathy, *Myasthenia gravis*, multiple sclerosis, dermatomyositis, polymyositis and others. The number of adverse infusion-related reactions were not different from average for this group of preparations even with highest infusion speed. In conclusion registered in Russia IVIg preparation *Octagam 10%®* demonstrated to be safe and effective.

Key words: Intravenous immunoglobulin, *Octagam 10%*, primary immunodeficiency, secondary immunodeficiency, immune thrombocytopenia.

Препараты IgG, произведенные из плазмы доноров, используются в качестве метода лечения больных с первичными и вторичными дефектами антителообразования уже на протяжении 50 лет [1]. Изначально применяли внутримышечные, затем, по мере совершенствования технологий обработки плазмы, появились внутривенные препараты. Поликлональный внутривенный иммуноглобулин G (ВВИГ) в настоящее время является основным препаратом заместительной терапии при первичных иммунодефицитах (ПИД), а также вторичных иммунодефицитах (ВИД), возникающих на фоне имму-

носупрессивной терапии онкологических и других заболеваний [2]. Эффективность ВВИГ в терапии аутоиммунных заболеваний была впервые показана около 40 лет назад у больных с иммунной тромбоцитопенией (ИТП) [3] и до сих пор остается «золотым стандартом» в лечении ИТП. С тех пор эффективность ВВИГ была показана при лечении различных инфекционных, аутоиммунных и воспалительных заболеваний [4].

Несмотря на многочисленные исследования, в ходе которых доказана эффективность ВВИГ при ряде патологических состояний, точные механизмы их действия остаются неясными. Важным моментом

является понимание состава препаратов ВВИГ. Поликлональный, полиспецифичный IgG – это основной его компонент (90–98% в зависимости от препарата). Помимо антител (АТ) к инфекционным агентам, ВВИГ содержит АТ к аутоантигенам и к другим антителам (идиотипические АТ). Кроме того, все препараты ВВИГ содержат различные (в идеале – минимальные) концентрации IgA и IgM антител, а также целый спектр других молекул (цитокины и их антагонисты, растворимые клеточные рецепторы, молекулы основного комплекса гистосовместимости и др.), которые во многом обеспечивают иммуномодулирующее действие ВВИГ [5]. Состав этих компонентов у препаратов ВВИГ зависит от технологии производства и вирусинактивации, используемых различными фирмами-производителями. Как подчеркивается в Европейской фармакопее [6, 7], препараты ВВИГ не идентичны между собой, безопасность и эффективность различных препаратов при тех или иных заболеваниях может отличаться. Именно поэтому при регистрации нового препарата ВВИГ все показания, включенные в аннотацию конкретного препарата, должны быть подтверждены соответствующими клиническими исследованиями.

На рынке давно представлены препараты 5% ВВИГ, в том числе хорошо зарекомендовавший себя препарат Октагам [8, 9], относительно недавно появились 10%-ые препараты, к которым относится зарегистрированный в России *Октагам 10%®*. Показания к применению *Октагам 10%®*, внесенные в аннотацию, включают ПИД, ВИД, лечение инфекций у детей с врожденной инфекцией вируса иммунодефицита человека, синдром Гийен–Барре, болезнь Кавасаки, ИТП, трансплантация стволовых клеток [10]. Эффективность и безопасность 10%-го ВВИГ находится под пристальным вниманием медицинской общестественности как инновационная группа препаратов.

Приводим метаанализ исследований по использованию препарата *Октагам 10%®* (Октафарма Фармацевтика Продуктионсгес м.б.Х., Вена, Австрия – *Octapharma Pharmazeutika Prod.Ges.m.b.H., Vienna, Austria*) при различных патологических состояниях.

Эффективность препарата *Октагам 10%®* (Октафарма Фармацевтика Продуктионсгес м.б.Х., Вена, Австрия) при первичных иммунодефицитных состояниях (ПИД)

При оценке эффективности заместительной терапии при ПИД и ВИД ориентирами эффективности является инфекционная заболеваемость, в первую очередь тяжелыми инфекциями легких, а также претрансфузионный уровень IgG, при снижении которого менее 4–5 г/л значительно возрастает риск жизнеугрожающих инфекций [11]. Помимо прогностического фактора инфекционной заболеваемости, пре-

трансфузионный уровень IgG отражает контроль над заболеванием в целом, так как его снижение на фоне неизменной дозы ВВИГ нередко отражает обострение хронических очагов инфекции [2].

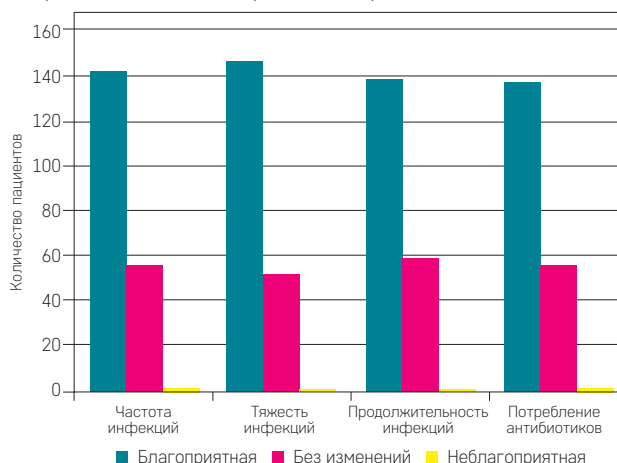
Недавно немецкие коллеги [12] провели неинтервенционное исследование эффективности и безопасности препарата *Октагам 10%®* при различных патологиях. За пять лет было пролечено 196 пациентов с ПИД в возрасте от 0 до 82 лет (медиана – 44 года), которые получали заместительную терапию *Октагам 10%®* – в среднем по 15 введений каждый. Пациенты с общей вариабельной иммунной недостаточностью составили 50%, остальные имели другие виды ПИД с нарушением антителопродукции. Пациенты получали заместительную терапию в средней дозе 0,3 г/кг (0,1–0,9 г/кг) каждые четыре недели. Исследование показало, что терапия *Октагам 10%®* позволила сократить число тяжелых респираторных инфекций на 63% в год, а число всех инфекций – на 33%, несмотря на то что 18% пациентов не получали никакого патогенетического лечения до включения в исследование, а остальные получали заместительную терапию другими ВВИГ и/или профилактическую противомикробную терапию. Среди вновь диагностированных больных, которые ранее не получали патогенетической терапии, уменьшение числа значимых инфекций достигло 82%.

Эффективность препарата *Октагам 10%®* при вторичных иммунодефицитных состояниях (ВИД)

В упомянутом ранее исследовании А. Debes и соавт. [12] принимали также участие 847 пациентов с вторичными иммунодефицитами, к которым были отнесены такие состояния, как хронический лимфобластный лейкоз, миеломная болезнь, неходжкинские лимфомы и другие онкологические заболева-

Рисунок 1

Эффект заместительной терапии препаратом *Октагам 10%®* у пациентов с вторичными иммунодефицитами: влияние на частоту развития, тяжесть и продолжительность инфекций и потребность в антибактериальной терапии [14]



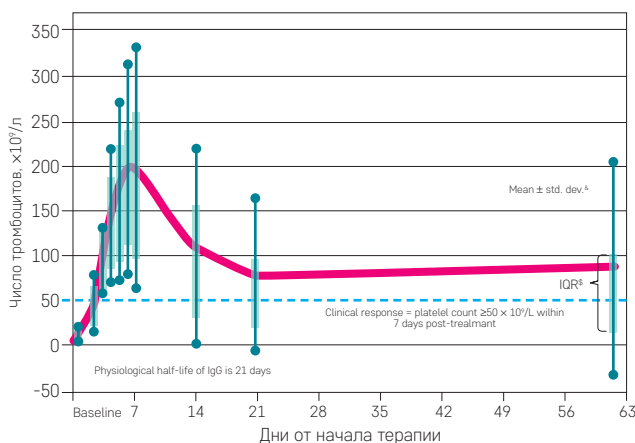
ния. Медиана возраста составила 69 лет (от 0 до 94 лет), пациенты получили 8826 инфузий – примерно по 10 инфузий каждый, средняя доза – 0,2 г/кг (0,04–0,6 г/кг), один раз в 4 недели. За время наблюдения (медиана – 221 день; 1–1,730) число тяжелых респираторных инфекций сократилось на 51% (рис. 1), что сопровождалось приростом претрансфузионного уровня IgG с 4,8 до 6,1 г/л. В группе пациентов, которые ранее не получали терапию ВВИГ, число инфекций сократилось на 64%. Большинство врачей оценили влияние заместительной терапии препаратом *Октагам 10%*® на заболеваемость их пациентов как положительное.

Эффективность препарата *Октагам 10%*® при иммунной тромбоцитопении (ИТП)

Высокодозовый ВВИГ – «золотой стандарт» терапии ИТП. В ходе исследования *T. Robak* и его коллеги [13] оценивали безопасность и эффективность препарата *Октагам 10%*® в III фазе исследования у 116 взрослых пациентов с ИТП с изначальным уровнем тромбоцитов $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$. В исследование были включены пациенты как с хронической, так и с острой ИТП. Пациенты получали *Октагам 10%*® в дозе 1 г/кг/сут два дня. У 80% их них отмечен лабораторный ответ в виде увеличения числа тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в срок до 6 дней от начала введения (рис. 2). Медиана времени ответа составила два дня, в среднем ответ сохранялся 24 дня. Ответ был одинаково значимым в группах пациентов с острой и хронической ИТП. Авторы провели клиническую оценку состояния пациентов. У 73,9% из них в начале исследования отмечали значимый геморрагический синдром, более выраженный у пациентов с острой ИТП по сравнению с хронической (соответственно 28,6 и 7,6%). К 7-му дню от начала лечения разрешение геморрагического синдрома отмечено у 75% пациентов.

Рисунок 2

Уровень тромбоцитов у 54 пациентов с ИТП, ответивших на терапию препаратом *Октагам 10%*®: кривая отражает среднее число тромбоцитов в группе ИТП + стандартное отклонение [13]



В исследовании *W. Frenzel* и соавт. [14] изучали клинический ответ на терапию препаратом *Октагам 10%*® у 125 пациентов с ИТП. В 70,4% случаев врачи оценили эффект лечения как положительный, в 28,4% – как нейтральный и только в 0,8% – как отрицательный.

Другие показания. В том же исследовании *W. Frenzel* и соавт. [14] *Октагам 10%*® применяли и по другим показаниям: синдром Гийен–Барре (6 пациентов), хроническая демиелинизирующая полинейропатия (58), мультифокальная моторная нейропатия (17), *Myasthenia gravis* (16), рассеянный склероз (163), дерматомиозит (10), полимиозит (12) и др. При синдроме Гийен–Барре у всех 6 пациентов врачи описали действие препарата *Октагам 10%*® как положительное. При других аутоиммунных неврологических заболеваниях состояние 72,3% пациентов на фоне лечения было оценено врачами как стабильное, у 26,1% – как улучшение.

Безопасность применения препарата *Октагам 10%*® при различных заболеваниях

Исследование *A. Debes* [12] на примере 11762 инфузий у 1043 пациентов с ПИД и ВИД показало высокий уровень безопасности препарата: реакции на введение возникли в 1,45% случаев, у 93% пациентов они не носили серьезного характера; в 87% случаев были легкой степени выраженности (в основном повышение температуры и боли различной локализации – голова, спина и др.). В 2016 году *W. Frenzel* и соавт. [14] проанализировали данные двух неинтервенционных постмаркетинговых многоцентровых исследований с применением *Октагам 10%*® – 9556 введений у 961 пациента с медианой возраста 60 лет (от 3 до 94 лет). Большинство пациентов получало заместительную терапию в связи с ПИД или ВИД в дозе 0,2–0,4 г/кг в среднем один раз в 4 недели, однако в исследование были включены и пациенты с ИТП, рассеянным склерозом и другими аутоиммунными/воспалительными состояниями, при которых наивысшая доза составляла 1,6 г/кг. Препарат вводили с максимальной скоростью 7,2 мл/кг/час, однако зависимости между скоростью введения и частотой реакций не выявили. Общая частота реакций составила 0,9%. Реакции были расценены как несерьезные в 93% и легкие по выраженности в 87% случаев. Наиболее частыми реакциями были повышение температуры, головные боли, боли в животе. К серьезным реакциям отнесены также тромботические осложнения и почечная колика, которые, по оценке лечащих врачей, не были связаны с введением препарата, а также сильный озноб (6 случаев), сильная головная боль (1 случай), затруднение дыхания (1 случай) и сосудистая недостаточность (1 случай), которые, вероятно, были связаны с введением.

В исследовании у больных с ИТП [13] пациенты получали высокодозную терапию препаратом *Октагам 10%*® с максимальной скоростью введения 0,08–0,12 мл/кг/мин. Пациенты хорошо переносили лечение. Отметим, что в данном исследовании применяли достаточно жесткие критерии оценки побочных реакций, к ним относили среди прочего учащение или урежение частоты сердечных сокращений более чем на 10 уд./мин. И даже при таком тщательном учете побочных явлений среди них не было отмечено ни одного серьезного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ имеющихся клинических исследований продемонстрировал эффективность препарата ВВИГ *Октагам 10%*® у больных с целым рядом патологий, а также безопасность, сходную с другими препаратами ВВИГ и 5%-м Октагамом. Более высокая кон-

центрация IgG в препарате имеет значительные преимущества с точки зрения уменьшения волюмической нагрузки и времени, необходимого для введения аналогичной дозы, что особенно важно для пациентов, получающих инфузии ВВИГ в составе комплексной терапии тех или иных заболеваний, а также для пациентов с ПИД и ВИД, получающих пожизненную ежемесячную заместительную терапию.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

А.Ю. Щербина <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

- Hinman J., Tullis J.L., Saravis C.A., Pennell R.B. Intravenous use of plasmin treated immunoglobulin G. I. Preliminary report on tolerance by immunologically deficient patients. *Vox Sang* 1967; 13 (1): 85–90.
- Щербина А.Ю., Косачева Т.Г., Румянцев А.Г. Первичные иммунодефицитные состояния: вопросы диагностики и лечения (лекция) // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2010; 9 (2): 16–19.
- Imbach P., Barandun S., d'Apuzzo V., Baumgartner C., Hirt A., Morell A. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981; 1: 1228–31.
- Щербина А., Косачева Т., Румянцев А. Внутривенный иммуноглобулин в педиатрической практике // Вопросы современной педиатрии, 2010; 9 (4): 114–118.
- Seite J.F., Shoenfeld Y., Youinou P., Hillion S. What are the contents of the magic draft IVIg? *Autoimmun Rev* 2008; 7 (6): 435–9.
- Siegel J. The product: All intravenous immunoglobulins are not equivalent. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 78S–84.
- Human normal immunoglobulin for intravenous administration. European Pharmacopoeia, monograph 1994; 6.2, 3757. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (www.edqm.eu).
- Brenner B. Clinical experience with Octagam, a solvent detergent (SD) virus inactivated intravenous gammaglobulin. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14 (15): S115–9.
- Ochs H.D., Pinciaro P.J. Group TOS; Octagam Study Group. Octagam 5%, an intravenous IgG product, is efficacious and well tolerated in subjects with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2004; 24: 309–14.
- Человеческий нормальный иммуноглобулин для внутривенного применения Октагам 10%. Octapharma Ltd. Анотация к препарату. Coventry: Octapharma Ltd. 2008.
- Eijkhout H.W., van der Meer J.W.M., Kallenberg C.G.M., et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. *Ann Intern Med* 2001; 135: 165–74.
- Debes A., Neumann I., Tascou S., Münster U. Tolerability and efficacy of the intravenous immunoglobulin octagam® 10% in primary and secondary immunodeficiencies – A subgroup analysis of a non-interventional study in German. ESID congress poster (2016, Barcelona, Spain).
- Robak T., Mainau C., Pyringer B., Chojnowski K., Warzocha K., Dmoszynska A., Straub J., Imbach P. Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin 10% formulation (Octagam® 10%) in patients with immune thrombocytopenia. *Hematology* 2010; 15: 351–9.
- Frenzel W., Wietek S., Svae T.E., Debes A., Svorc D. Tolerability and safety of Octagam® (IVIg): a post-authorization safety analysis of four non-interventional phase IV trials. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016; 54 (11): 847–55.
- Debes A., Bauer M., Kremer S. Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin Octagam: a 10-year prospective observational study. *Pharmacoevidenciol Drug Saf.*

К вопросу о возможностях персонализации применения химиотерапии опухолей мозга на примере темозоломида

О.И. Щербенко¹, Э.В. Кумирова²

¹ ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Щербенко Олег Ильич, профессор, доктор мед. наук, заведующий научно-организационным отделом Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.
Тел.: +7 (916) 573-4272
E-mail: sherbenko@mail.ru

Широкое внедрение в протоколы лечения больных с опухолями ЦНС химиотерапии позволило улучшить прогноз для многих из них. В то же время у части больных использование адъювантной химиотерапии не дает желаемого эффекта, существенно повышает стоимость лечения, сопровождается токсическими осложнениями. На примере использования темозоломида (ТЗМ) в лечении глиом показано, что его применение позволяет улучшить результаты лечения только у части больных, имеющих комплекс положительных клинико-биологических и молекулярных характеристик. У остальных препарат не дает значимого эффекта и существенно повышает стоимость лечения. Опыт применения ТЗМ свидетельствует о возможности персонализации программы лечения на основании уже установленных факторов прогноза. Их использование позволит отказаться от стандартного применения химиопрепаратов по данным только патогистологической или только клинико-рентгенологической диагностики и руководствоваться индивидуализированными показаниями, основанными на имеющих прогностическое значение клинико-биологических параметрах и молекулярных характеристиках данной опухоли. Это позволит снизить стоимость лечения при сохранении его эффективности и уменьшении токсических осложнений.

Ключевые слова: глиомы головного мозга, лучевая терапия, химиотерапия, темозоломид, дети, взрослые.

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-2-84-90

To a question of personalisation opportunities of application of chemotherapy brain tumors on the example of a temozolomid

O.I. Shcherbenko¹, E.V. Kumirova²

¹ The Russian Research Centre of Roentgenradiology, Moscow, Russian Federation

² National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

Correspondence:

Oleg I. Shcherbenko, MD, DSc, Professor, Head of Scientific-organizational Department of the Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology, Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Russia 117997, Moscow, 86 Profsoyuznaya street
E-mail: sherbenko@mail.ru

Widespread introduction in the protocols of treatment of patients with tumors of a CNS of a chemotherapy allowed to improve the prognosis for many patients. At the same time, for a part of patients use of an chemotherapy does not give desirable effect, significantly increases treatment cost, and followed by toxic complications. On the example of use of a temozolomide in treatment of gliomas it is shown that its application allows to improve results of treatment only at a part of patients with the concrete positive clinico-biological and molecular characteristics. For the others patients medicine does not give positive results and significantly increases treatment cost. Experience of application of a temozolomid demonstrates that it is possible to personalize programs of treatment on the basis of already established prognostic factors. Their use will allow to refuse reference application of drugs according to only morphologic or only clinicoradiological diagnostics and to be guided by the individualized indications based on the clinico-biological parameters and molecular characteristics of this tumor. It will allow to reduce treatment cost at preservation of its effectiveness and decrease of toxic complications.

Key words: brain gliomas, radiation therapy, chemotherapy, temozolomide, children, adults.

В 2015 году в России было выявлено 8896 первичных больных с опухолями центральной нервной системы (ЦНС), в том числе 655 детей в возрасте до 17 лет. По сравнению с 2005 годом прирост заболеваемости детей опухолями ЦНС составил 16,5% [1]. Наиболее частая гистологическая форма опухолей мозга у взрослых и детей – глиомы разной степени злокачественности [2]. По прогнозу, они относятся к числу неблагоприятных форм новообразований, что связано с трудностями радикального удаления и высокой злокачественностью ряда морфологических вариантов.

До середины XX века основным методом лечения глиом ЦНС оставалась хирургия, возможности которой до сих пор ограничены инфильтративным ростом опухоли и риском повреждения жизненно важных структур во время радикального удаления. К концу XX века в арсенале онкологов появились новые возможности для лечения многих форм злокачественных новообразований, в том числе опухолей мозга. Был разработан и внедрен в практику ряд химиопрепаратов, позволивших улучшить результаты лечения, особенно при эмбриональных опухолях, но результаты

лечения опухолей глиальной природы оставались неудовлетворительными. С надеждой встретили клинические онкологи появление в конце XX века нового алкилирующего препарата 2-го поколения группы имидазотетразинов – темозоломида (ТЗМ).

ТЗМ был синтезирован в Великобритании в 1984 году и прошел почти 20-летний путь изучения в экспериментальных клинических условиях. Доклинические и первые фазы клинических испытаний показали, что ТЗМ имеет ряд преимуществ перед другими препаратами этого семейства: простота применения (*per os*), 100%-я биодоступность, относительно небольшая кумулятивная миелотоксичность, высокая способность проникать через гематоэнцефалический барьер за счет небольших размеров молекулы и липофильности, независимость клиренса от возраста, функции печени и почек. При попадании в организм ТЗМ подвергается спонтанному гидролизу, превращаясь в активный метаболит 5-(3-*methyltriazene-1-yl*) *imidazole-4-carboxamide*, а затем – в реактивный ион метилдiazониум. Именно метилдiazониум повреждает опухолевые клетки за счет метильной группы. Основной механизм противоопухолевого эффекта ТЗМ заключается в процессе присоединения метильных групп к определенным участкам ДНК (метилировании), нарушающем структуру ДНК опухолевых клеток. В конечном итоге это приводит к многочисленным разрывам цепочки ДНК и нарушению клеточного цикла. Кроме того, ТЗМ обладает способностью подавлять в клетках опухоли активность ряда ферментов, ответственных за репарацию ДНК, в первую очередь 06-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (06-*methylguanine-DNA-methyltransferase*, MGMT) [3–6].

Разработку и клинические исследования ТЗМ проводили в то время, когда механизм его действия не был до конца понятен, но положительные результаты, полученные на моделях глиом, позволили включить его в большинство клинических протоколов лечения злокачественных глиом (ЗГ). Накоплен значительный опыт применения ТЗМ в клинике, что позволяет критически оценить результаты и понять, насколько оправдано использование этого препарата у всех больных с глиомами, имеет ли смысл дифференцированный подход к его назначению с учетом выявленных факторов прогноза, аналогично тому, как назначают антибиотики при лечении бактериальных и вирусных инфекций с учетом чувствительности флоры к данному агенту. С этой целью мы провели анализ публикаций, посвященных использованию ТЗМ у пациентов с разными вариантами опухолей ЦНС, в системе *Medline* за последние 15 лет.

Темозоломид в лечении злокачественных глиом

В обзорной статье [7] проанализированы результаты рандомизированных исследований. Авторы констатируют, что применение ТЗМ в комбинации с лучевой терапией (ЛТ) при первичной глиобластоме (ГБ) у 745 пациентов способствовало увеличению общей выживаемости по сравнению с применением только ЛТ, при этом использование ТЗМ не влияло на качество жизни и увеличивало риск гематологических осложнений. По данным метаанализа [8], медиана продолжительности жизни у больных с ГБ, получавших химиолучевое лечение, колебалась между 13,4 и 19 мес., а у больных, получавших только ЛТ, – от 7,7 до 19 мес.

В 2009 году были опубликованы результаты III фазы исследования [9], основанного на наблюдении за 573 больными с ЗГ, 286 из которых в период 2000–2002 годов получали только ЛТ, а 287 – сочетание ЛТ с химиотерапией (ХТ) ТЗМ с последующей цикловой адъювантной химиотерапией ТЗМ. К моменту анализа в первой группе умерли 97% пациентов, а во второй – 89%. Трехлетний срок пережили 4,4% больных в первой группе и 16% – во второй, 5 лет – соответственно 1,9 и 10,9%. Эта работа, как и многие другие [10–14], подтверждает значение степени метилирования (инактивации) промоторной области гена *MGMT*, белковый продукт которого – ключевой элемент в процессе прямой репарации повреждений ДНК для реализации противоопухолевого эффекта ТЗМ. Исследования показали, что использование ТЗМ приводит к улучшению выживаемости преимущественно у пациентов с высокой степенью метилирования *MGMT*.

В последние годы, кроме степени метилирования промоторной области *MGMT*, выявлен ряд молекулярных характеристик ЗГ (гиперэкспрессия *Akt*, *EGFR*, мутации *Histone H3*, *BRAF V600E* [15–18] и др.), что позволило выделить новые молекулярные подгруппы глиом высокой степени злокачественности, имеющих наряду с клиническими факторами (возраст больного, его состояние, объем хирургического вмешательства) важное прогностическое значение не только относительно результатов всех видов специального лечения, но и естественного течения болезни.

Представляются перспективными разработки методов модификации противоопухолевого эффекта ТЗМ. Среди них – методика TTFIELDS (*Tumor Treating Fields*) – электрических полей низкой интенсивности с промежуточной частотой (200 kHz), благодаря которой, как предполагается, блокируется деление опухолевых клеток. В обзоре [19] показана возможность существенного увеличения общей и безрецидивной выживаемости первичных больных с ГБ при сочетании этого физического фактора и ТЗМ.

В целом анализ доступных публикаций позволяет сделать вывод о несомненном положительном вкладе в результаты лечения 3Г внедрения ТЗМ в лечебный комплекс [20]. По данным авторов работы [21], медиана выживаемости больных с ГБ после терапии ТЗМ+ЛТ составила 14,2 мес.

Вместе с тем часть авторов до сих пор оценивает вклад ТЗМ в результаты лечения первичных больных с 3Г довольно сдержанно. В работе [22] по результатам лечения 67 больных анапластическими астроцитомами (АА) установлено, что основными факторами прогноза были общее состояние больного и степень радикальности операции, при этом существенного эффекта от ТЗМ авторы не отметили. Это позволило авторам сделать вывод об отсутствии значимого эффекта ТЗМ на показатели выживаемости первичных больных с АА. К аналогичным выводам пришли авторы работы [23]: по результатам лечения 62 больных они также не наблюдали улучшения результатов ЛТ при дополнении ее химиотерапией ТЗМ.

Информация об эффективности применения ТЗМ в детской популяции разноречива. Авторы работы [24] провели 215 циклов терапии ТЗМ у 55 больных с рецидивами 3Г и не отметили положительного результата. В работе [25] приведены результаты исследования ACNS 0126, в котором 90 детей с 3Г получили после операции ЛТ в сочетании с ТЗМ. Полученные результаты сравнивали с опубликованными ранее результатами исследования CCG-945, в котором использовали послеоперационную ЛТ без ТЗМ. Трехлетняя безрецидивная выживаемость при АА в исследовании ACNS 0126 составила $13\pm 6\%$, а в исследовании CCG-945 – $22\pm 5,5\%$. Для больных с ГБ эти же показатели оказались в пределах соответственно $7\pm 4\%$ и $15\pm 5\%$ ($p > 0,05$). В работе [26] ТЗМ использовали у 52 детей с рецидивами различных опухолей ЦНС, медиана продолжительности жизни больных составила 7,8 мес.

Прогностическое значение молекулярных параметров для течения и результатов лечения 3Г у детей показано в работе [27]. Согласно данным этого исследования, существует группа морфологически типичных, но имеющих особые молекулярные характеристики ГБ, течение которых аналогично течению глиом низкой степени злокачественности.

Разнообразие факторов, влияющих на естественное течение и результаты лечения 3Г как у детей, так и у взрослых, не позволяет оценить окончательный вклад применения ТЗМ в результаты лечения на основе лишь анализа ранее опубликованных данных, авторы которых не располагали полной информацией о вновь выявленных факторах прогноза, возможно, рассчитывая только на ориентировочный результат. Не исключено, что в процессе дальнейшего набора клинических наблюдений и

анализа результатов лечения с учетом вновь выявленных факторов прогноза оценка эффективности ТЗМ при 3Г может меняться.

Темозоломид при глиомах низкой степени злокачественности

Простота использования и сравнительно малая токсичность позволили расширить сферу применения ТЗМ у больных глиомами низкой степени злокачественности (ГНСЗ). Так, в работе [28] из 26 больных с пилоцитарной астроцитомой зрительных нервов после цикловой химиотерапии ТЗМ частичный эффект получен у 11% пациентов, стабилизация процесса – у 38%. В работе [29] авторы отметили стабилизацию опухолевого процесса после применения ТЗМ у детей с ГНСЗ на срок от 1,5 до 41,8 мес. (медиана – 6,7 мес.). По данным авторов работы [30], медиана безрецидивного течения для 15 пролеченных взрослых больных с ГНСЗ достигла 9,5 мес. При этом в кооперированном исследовании [31] показана важность молекулярных параметров ГНСЗ для достижения эффекта ТЗМ. Авторы наблюдали 707 пациентов с ГНСЗ, из них 477 – рандомизированы; только ЛТ получали 240 человек, только ТЗМ – 237. При медиане срока наблюдения 48 мес. медиана срока стабилизации заболевания составила 39 мес. в группе получавших ТЗМ и 46 мес. – в группе получавших ЛТ. Одновременно анализировали молекулярный профиль опухоли у 318 больных: установлена существенная зависимость выживаемости без прогрессирования заболевания у больных, получавших ТЗМ, от особенностей молекулярного профиля. В остальных случаях результаты лучевой терапии были лучше. Авторы пришли к выводу, что необходима индивидуализация показаний к использованию ТЗМ на основании молекулярных особенностей ГНСЗ.

Достаточно важный эффект – установленная способность ТЗМ снижать частоту судорожных приступов у детей с ГНСЗ [32], что коррелировало с эффектом химиотерапии.

Темозоломид при лечении рецидивов опухолей мозга

Ряд публикаций посвящен использованию ТЗМ – одного или в сочетании с ЛТ – при лечении рецидивов злокачественных глиом и других опухолей ЦНС. При рецидиве АА у 72 больных ТЗМ обеспечил эффективный эффект в 24% случаев, в том числе у 11% больных зафиксирован полный ответ, стабилизация процесса – у 32% [33]. Другие авторы сообщают о применении ТЗМ у 113 детей с различными формами рецидивных опухолей мозга: частичная ремиссия получена у одного больного из 23 с АА и у одного из 21 с ГНСЗ; полная ремиссия получена у одного из 25 больных с медуллобластомой [34]. Эффекта при

рецидиве эпендимомы, опухолей ствола мозга или других видов опухолей не наблюдалось.

Более эффективным представляется использование при рецидивах сочетания разных препаратов и ТЗМ с ЛТ. Так, в работе [35] при рецидивах АА использовали комбинацию ломустина и ТЗМ. При этом медиана безрецидивного течения (БРТ) составила 4,5 мес. (от 1,5 до 12 мес.), а медиана продолжительности жизни – 9,5 мес. Авторы работы [36] проводили у 29 больных при рецидивах ЗГ химиолучевую терапию с ТЗМ, при этом доза ЛТ составляла 30–40 Гр. В результате лечения у двух больных получена полная ремиссия, у четырех – частичная; средняя длительность БРТ – 10,1 мес. Попытка применения ТЗМ в сочетании с бевацизумабом в большом рандомизированном исследовании на взрослой популяции пациентов (978 зарегистрированных больных, 637 – рандомизированных) [37] свидетельствуют о том, что использование бевацизумаба в сочетании с ТЗМ в первой линии терапии не улучшило общую выживаемость пациентов с впервые выявленной ГБ (медиана – 15,7 мес.; для сравнения: без бевацизумаба – 16,1 мес.). Выживаемость без прогрессирования была продлена (10,7 и 7,3 мес.), но не достигла заданной цели – улучшения. В группе больных, получавших бевацизумаб, наблюдалось умеренное увеличение частоты гипертонии, тромбоэмболических событий, перфорации кишечника и нейтропении. Со временем тяжесть симптомов увеличилась, что не улучшало качества жизни; кроме того, отмечено снижение нейροкогнитивной функции в группе пациентов, получавших бевацизумаб.

Темозоломид при диффузно растущих опухолях ствола мозга

Особого внимания заслуживают результаты применения ТЗМ при диффузно растущих опухолях ствола мозга, для морфологической верификации которых редко используют биопсию, но большинство из которых – глиомы высокой степени злокачественности. Данный вид опухолей – основная причина смерти у детей с опухолями ЦНС. В течение последних 50 лет медиана выживаемости пациентов составляет 9 мес. [38]. Добавление к ЛТ различных видов ХТ, в том числе ТЗМ, как видно из доступных публикаций [39–42], не привело к улучшению показателей выживаемости и БРТ, а в некоторых случаях сопровождалось миелотоксическими осложнениями. Лучевая терапия сегодня остается единственным методом, позволяющим стабилизировать рост опухоли. Длительность достигаемой стабилизации полностью зависит от степени агрессивности опухоли: наиболее длительные сроки живут больные с ГНСЗ [43].

Очевидно, что оценить перспективы использования ТЗМ при данной локализации опухоли можно

только при наличии морфологической верификации опухоли с определением молекулярных маркеров, а назначение препарата только по клинико-рентгенологическим данным не оправдано ни с клинических, ни с экономических позиций. В Европе активно проводят исследования, посвященные оценке молекулярно-генетических особенностей гистологического материала опухолей ствола, полученного в результате биопсий. Известен французский протокол, который предусматривает выполнение стереотаксической биопсии ствола, определение биомаркеров PTEN, EGFR, PDGFR, H3.3, ACVR1 с перспективой применения таргетных препаратов [44].

Оптимальная длительность лечения темозоломидом

Действующие рекомендации по применению ТЗМ при глиомах предусматривают после этапа химиолучевой терапии проводить цикловую монохимиотерапию ТЗМ, хотя мнения о ее эффективности и оптимальной длительности различны. Так, авторы работы, наблюдавшие 126 больных с АА [45], не отметили улучшения результатов при использовании адъювантной терапии ТЗМ, проведенной после ЛТ с ТЗМ. По их данным, количество циклов применения ТЗМ более шести не улучшает результаты лечения [46]. Напротив, авторы работы [47] получили лучшие результаты при более длительном адъювантном применении ТЗМ, но только в случае его назначения с учетом степени метилирования *MGMT* как основного фактора прогноза.

Побочные эффекты применения темозоломида

Основной токсический эффект при применении ТЗМ – миелодепрессия с преимущественным угнетением тромбоцитарного и лейкоцитарного ростков. По данным различных авторов, обратимая миелодепрессия 3–4-й степени при использовании ТЗМ наблюдается у 25–60% больных [48]. При сочетании ЛТ и ТЗМ чаще, чем только при ЛТ, наблюдаются некрозы опухоли [49]. Описан случай развития острого лейкоза через 134 мес. после лечения ТЗМ [50].

Экономические аспекты лечения темозоломидом

Существенный фактор при использовании любого препарата – финансовые затраты в сопоставлении с эффектом лечения. Эта проблема обсуждается в ряде публикаций, посвященных применению ТЗМ. Так, применение ТЗМ при ГБ увеличивает продолжительность жизни больных в среднем на 2,5 мес. и длительность безрецидивного течения на 1,9 мес. [50], однако при этом общая стоимость лечения возрастает на 74–105 тыс. долл. По данным испанских авто-

ров [51], применение ТЗМ у 292 больных стоило 1 млн евро (в среднем ~ по 35 тыс. долл. на одного больного). В обзорной статье при анализе 18 публикаций [52] установлено, что при опухолях мозга операция и последующая ЛТ стоят от 50 600 до 92 700 долл., а добавление химиотерапии ТЗМ увеличивает эту стоимость еще на 50 000 долл. Несомненно, что в условиях ограниченных материальных ресурсов этот фактор следует учитывать при выборе метода лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ доступной информации позволяет констатировать некоторое увеличение продолжительности жизни и периода ремиссии заболевания для части больных злокачественной глиомой полушарий головного мозга после внедрения ТЗМ в клиническую практику. В то же время использование ТЗМ у многих больных с глиомой полушарий и ствола мозга не улучшает результаты лучевой терапии, но увеличивает токсичность и требует дополнительных ассигнований. Несомненные достоинства препарата – простота его применения и сравнительно малая кумулятивная токсичность. К его недостаткам относятся высокая стоимость и малая предсказуемость окончательного эффекта от его применения при использовании без учета факторов прогноза, а также непредсказуемый риск развития миелодепрессии. Достоверно установлено, что эффективность его

применения в лечебном комплексе полностью зависит от особенностей опухоли и организма больного: молекулярных характеристик опухоли, степени ее злокачественности, исходного состояния пациента и объема хирургического вмешательства. Это позволяет сделать вывод о том, что его применение заведомо оправдано только при наличии уже выявленных положительных маркеров прогноза, среди которых наиболее доказанным является степень метилирования промоторной области гена *MGMT*. С нашей точки зрения, применение ТЗМ «вслепую» при опухолях, не исследованных на наличие маркеров эффективности и не подтвержденных морфологическим и молекулярно-генетическим исследованием (как в случаях неоперабельных опухолей ствола мозга), не оправдано ни с клинических, ни с экономических позиций. Такой подход позволит персонализировать использование ТЗМ, опираясь на уже установленные факторы прогноза.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

О.И. Щербенко <http://orcid.org/0000-0003-0786-5448>

З.В. Кумирова <http://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017., илл., 250 с. http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2015.pdf
- Дяченко А.А., Субботина А.В., Измаилов Т.Р. и др. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга (обзор литературы)//Вестник РНЦРР, 2013, вып. 13.
- Plowman J., Waud W.R., Koutsoukos A.D., et al. Preclinical antitumor activity of temozolomide in mice: Efficacy against human brain tumors xenografts and synergism with 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea. *Cancer Res* 1994; 54 (14): 3793–9. [PubMed]
- Newlands E.S., Blackledge G.R.P., Slack J.A., et al. Phase I trial of temozolomide (CCRG 81045: M&B 39381: NSC 362856). *Br J Cancer* 1992; 65 (1): 287–91. [PubMed]
- Barone G., Maurizi P., Tamburrini G., Riccardi R. Role of temozolomide in pediatric brain tumors. *Childs Nerv Syst* 2006; 22 (7): 652–61. [PubMed]
- Stupp R., Dietrich P.Y., Ostermann Kraljevic S., et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 2002; 20 (5): 1375–82. [PubMed]
- Koukourakis G.V., Kouloulas V., et al. Temozolomide with Radiation Therapy in High Grade Brain Gliomas: Pharmaceuticals Considerations and Efficacy; A Review Article. *Molecules* 2009; 14 (4): 561–77. [PubMed]
- Feng E., Sui C., Wang T., Sun G. Temozolomide with or without Radiotherapy in Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme: A Meta-Analysis. *Eur Neurol* 2017; 77 (3–4): 201–10. [PubMed]
- Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P., et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial). *Lancet Oncol* 2009; 10 (5): 459–66. [PubMed]
- Esteller M., Garcia-Foncillas J., Andion E., et al. Inactivation of the DNA-repair gene *MGMT* and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 2000; 343 (19): 1350–4. [PubMed]
- Hegi M.E., Diserens A.C., Godard S., et al. Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. *Clin Cancer Res* 2004; 10 (6): 1871–4. [PubMed]
- Capdevila L., Cros S., Ramirez J.L., et al. Neoadjuvant cisplatin plus temozolomide

- versus standard treatment in patients with unresectable glioblastoma or anaplastic astrocytoma: a differential effect of MGMT methylation. *J Neurooncol* 2014; 117 (1): 77–84. [PubMed]
13. Minniti G., Scaringi C., Arcella A., et al. IDH1 mutation and MGMT methylation status predict survival in patients with anaplastic astrocytoma treated with temozolomide-based chemoradiotherapy. *J Neurooncol* 2014; 118 (2): 377–83. [PubMed]
 14. Bobola M.S., Alnoor M., Chen J.Y., et al. O6-methylguanine-DNA methyltransferase activity is associated with response to alkylating agent therapy and with MGMT promoter methylation in glioblastoma and anaplastic glioma. *BBA Clin* 2015; 3: 1–10. [PubMed]
 15. Pollack I.F., Hamilton R.L., et al. Akt activation is a common event in pediatric malignant gliomas and a potential adverse prognostic marker: a report from the Children's Oncology Group. *J Neurooncol* 2010; 99 (1): 155–63.
 16. Thorarindottir H.K., Santi M., McCarter R., Rushing E.J., Cornelison R., Jales A., MacDonald T.J. Protein expression of platelet-derived growth factor receptor correlates with malignant histology and PTEN with survival in childhood gliomas. *Clin Cancer Res* 2008; 14 (11): 3386–94.
 17. Wu G., Broniscer A., et al. Somatic histone H3 alterations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas and non-brainstem glioblastomas. *Nat Genet* 2012; 44 (3): 251–3.
 18. Schiffman J.D., Hodgson J.G., et al. Oncogenic BRAF mutation with CDKN2A inactivation is characteristic of a subset of pediatric malignant astrocytomas. *Cancer Res* 2010; 70 (2): 512–9.
 19. Hottinger A.F., Pacheco P., Stupp R. Tumor treating fields: a novel treatment modality and its use in brain tumors. *Rev. Neuro Oncol* 2016; 18 (10): 1338–49. [PubMed]
 20. Badaoui N., Meyronet D., Cartalat-Carel S., et al. Patterns of care and survival of glioblastoma patients: a comparative study between 2004 and 2008 in Lyon, France. *Rev Neurol (Paris)*. 2014; 170 (3): 222–7. [PubMed]
 21. McNamara M.G., Lwin Z., Jiang H., et al. Conditional probability of survival and post-progression survival in patients with glioblastoma in the temozolomide treatment era. *J Neurooncol* 2014; 117 (1): 153–60. [PubMed]
 22. Gumusay O., Cetin B., Ozet A., et al. Factors predicting recurrence in patients with grade III glial tumors: Impact of adjuvant temozolomide on recurrence. *J BUON* 2014; 19 (4): 1035–40. [PubMed]
 23. Tham C.K., See S.J., Tan S.H., et al. Combined temozolomide and radiation as an initial treatment for anaplastic glioma. *Asia Pac J Clin Oncol* 2013; 9 (3): 20–25. [PubMed]
 24. Lashford L.S., Thiesse P., et al. Temozolomide in malignant gliomas of childhood: a United Kingdom Children's Cancer Study Group and French Society for Pediatric Oncology Intergroup Study. *J Clin Oncol* 2002; 20 (24): 4684–91.
 25. Cohen K.J., Pollack I.F., Zhou T., et al. Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro Oncol* 2011; 13 (3): 317–23. [PubMed]
 26. De Sio L., Milano G.M., Castellano A., et al. Temozolomide in resistant or relapsed pediatric solid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47 (1): 30–6. [PubMed]
 27. Korshunov A., Ryzhova M., Hovestadt V., et al. Integrated analysis of pediatric glioblastoma reveals a subsets of biologically favorable tumors with associated molecular prognostic markers. *Acta Neuropathol* 2015. DOI 10/1007/s00401-015-1405-4 [PubMed]
 28. Gururangan S., Fisher M.J., Allen J.C., et al. Temozolomide in children with progressive low-grade glioma. *Neuro Oncol* 2007; 9 (2): 161–16. [PubMed]
 29. Khaw S.L., Coleman L.T., Downie P.A., et al. Temozolomide in pediatric low-grade glioma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49 (6): 808–11. [PubMed]
 30. Reyes-Botero G., Laigle-Donadey F., Mokhtari K., et al. Temozolomide after radiotherapy in recurrent "low grade" diffuse brainstem glioma in adults. *J Neurooncol* 2014; 120 (3): 581–6. [PubMed]
 31. Baumert B.G., Hegi M.E., van den Bent M.J., von Deimling A. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 2016; 17 (11): 1521–32. [PubMed]
 32. Koekkoek J.A., Dirven L., Heimans J.J., et al. Seizure reduction in a low-grade glioma: more than a beneficial side effect of temozolomide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86 (4): 366–73. [PubMed]
 33. Gwak H.S., Yee G.T., Park C.K., et al. Temozolomide salvage chemotherapy for recurrent anaplastic oligodendroglioma and oligo-astrocytoma. *J Korean Neurosurg Soc* 2013; 54 (6): 489–95. [PubMed]
 34. Nicholson H.S., Kretschmar C.S., Krailo M., et al. Phase 2 study of temozolomide in children and adolescents with recurrent central nervous system tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2007; 110 (7): 1542–50. [PubMed]
 35. Chamberlain M.C. Salvage therapy with lomustine for temozolomide refractory recurrent anaplastic astrocytoma: a retrospective study. *J Neurooncol* 2015; 122 (2): 329–38. [PubMed]
 36. Osman M.A. Phase II trial of temozolomide and reirradiation using conformal 3D-radiotherapy in recurrent brain gliomas. *Ann Transl Med* 2014; 2 (5): 44. [PubMed]
 37. Mark R., Gilbert J., et al. A Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma. *New Eng J Med* 2014; 370 (8): 699–708.
 38. Karajannis M.A., Zagzag D. Molecular Pathology of Nervous System Tumors. Biological Stratification and Targeted Therapies. Springer Science+Business Media, NY2015.
 39. Broniscer A., Iacono L., Chintagumpala M., et al. Role of temozolomide after radiotherapy for newly diagnosed diffuse brainstem glioma in children: results of a multiinstitutional study (SJHG-98). *Cancer* 2005; 103 (1): 133–9. [PubMed]
 40. Chiang K.L., Chang K.P., Lee Y.Y., et al. Role of temozolomide in the treatment of newly diagnosed diffuse brainstem glioma in children: experience at a single institution. *Childs Nerv Syst* 2010; 26 (8): 1035–41. [PubMed]
 41. Chassot A., Canale S., Varlet P., et al.

- Radiotherapy with concurrent and adjuvant temozolomide in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurooncol* 2012; 106 (2): 399–407. [PubMed]
42. Rizzo D., Scalzone M., Ruggiero A., et al. Temozolomide in the treatment of newly diagnosed diffuse brainstem glioma in children: a broken promise? *J Chemother* 2015; 27 (2): 106–10. [PubMed]
 43. Щербенко О.И., Зорина Е.В., Зелинская Н.И., Пархоменко Р.А. Диффузно растущие опухоли ствола мозга как модель для оценки современных возможностей консервативного лечения неоперабельных глиом // *Детская онкология*, 2013; 3: 71–4.
 44. Cohen K.J., Jabado N., Grill J. Diffuse intrinsic pontine gliomas-current management and new biologic insights. Is there a glimmer of hope? *Neuro Oncol* 2017; Mar 24. [PubMed]
 45. Barker C.A., Chang M., Beal K., Chan T.A. Survival of patients treated with radiation therapy for anaplastic astrocytoma. *Radiol Oncol* 2014; 48 (4): 381–6. [PubMed]
 46. Balañá C., Vaz M.A., Lopez D., et al. Should we continue temozolomide beyond six cycles in the adjuvant treatment of glioblastoma without an evidence of clinical benefit? A cost analysis based on prescribing patterns in Spain. *Clin Transl Oncol* 2014; 16 (3): 273–9. [PubMed]
 47. Barbagallo G.M., Paratore S., Caltabiano R., et al. Long-term therapy with temozolomide is a feasible option for newly diagnosed glioblastoma: a single-institution experience with as many as 101 temozolomide cycles. *Neurosurg Focus* 2014; 37 (6): P.E4. [PubMed]
 48. Broniscer A., Chintagumpala M., Fouladi M., et al. Temozolomide after radiotherapy for newly diagnosed high-grade glioma and unfavorable low-grade glioma in children. *J Neurooncol* 2006; 76 (3): 313–19. [PubMed]
 48. Shonka N.A., Theeler B., Cahill D., et al. Outcomes for patients with anaplastic astrocytoma treated with chemoradiation, radiation therapy alone or radiation therapy followed by chemotherapy: a retrospective review within the era of temozolomide. *J Neurooncol* 2013; 113 (2): 305–11. [PubMed]
 49. Peponi E., Tourkantonis I., Tasiou I., et al. Prognostic factors in glioblastoma patients managed with radiotherapy combined with temozolomide. *J BUON* 2014; 19 (3): 718–23. [PubMed]
 50. Momota H., Narita Y., Miyakita Y., et al. Acute lymphoblastic leukemia after temozolomide treatment for anaplastic astrocytoma in a child with a germline TP53 mutation. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55 (3): 577–9. [PubMed]
 51. Messali A., Villacorta R., Hay J.W. A review of the economic burden of glioblastoma and the cost effectiveness of pharmacologic treatments. *Pharmacoeconomics* 2014; 32 (12): 1201–12. [PubMed]
 52. Raizer J.J., Fitzner K.A., Jacobs D.I., et al. Economics of Malignant Gliomas: A Critical Review. *J Oncol Pract* 2014; Dec 2. pii: JOP.2012.000560. [Epub ahead of print] [PubMed]

Организация медицинской помощи детям с гематологическими заболеваниями

А.А. Иванова^{1, 2}, Д.В. Литвинов^{1, 2}, Г.А. Новичкова^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

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

В статье представлены основные нормативно-правовые акты, регламентирующие деятельность гематологической службы в Российской Федерации, ведущие принципы и проблемы организации гематологической помощи в современных условиях. Особое внимание уделено мероприятиям, направленным на повышение доступности и эффективности гематологической помощи детскому населению.

Ключевые слова: детская гематология, онкология, иммунология, дети, подростки, организация специализированной медицинской помощи.

Organization of medical care for children with hematological diseases

A.A. Ivanova^{1, 2}, D.V. Litvinov^{1, 2}, G.A. Novichkova^{1, 2}

¹ National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

² Department of Hematology, Oncology and radiotherapy Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

The article presents the basic legal acts that regulate the activity of the hematology service in the Russian Federation, the main principles and problems of hematological care organization in modern terms. Particular attention is paid to the measures aimed at increasing the availability and efficiency of hematological care for child's population.

Key words: pediatric hematology, oncology, immunology, children, adolescents, focused medical care organization.

Началом становления гематологической службы в нашей стране принято считать открытие эпохи переливания крови и создание специализированного учреждения, занимающегося проблемами переливания крови. Так, первые трансфузии с учетом законов изогемагглютинации были выполнены в 1919 году в Госпитальной хирургической клинике (Военно-медицинской академии) под руководством С.П. Федорова, а в 1926 году решением Совета труда и обороны в Москве был создан первый в мире Институт переливания крови (ныне ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ) [1, 2].

Конец 1950-х годов – начало формирования амбулаторной гематологической службы. В 1959 году в Риге был открыт первый в стране гематологический кабинет. Приказ МЗ СССР от 20.06.1967 г. № 490 «О мерах по улучшению медицинской помощи больным с заболеваниями крови» дал дальнейшее развитие специализированной гематологической помощи в стране: создавались специализированные отделения, специализированные кабинеты при областных больницах и поликлиниках [2]. Первое в Советском Союзе отделение для детей с различными заболева-

ниями крови злокачественного характера было открыто в 1964 году в Морозовской детской городской клинической больнице под руководством Н.С. Кисляк и Л.А. Махоновой.

В настоящее время в России существует трехуровневая система оказания медицинской, в том числе гематологической, помощи:

- I уровень – первичная медико-санитарная помощь: кабинеты гематологии (гематологии и химиотерапии);
- II уровень – стационарная помощь: отделения гематологии (гематологии и химиотерапии) в многопрофильных городских и областных больницах или онкологических диспансерах;
- III уровень – высокотехнологичная помощь: федеральные и региональные центры в субъектах Российской Федерации.

Контроль за лечебным процессом на всех уровнях обеспечивают национальные общества гематологов и детских гематологов и онкологов. Кроме того, в административных центрах и на федеральном уровне имеются главные внештатные специалисты-гематологи.

Контактная информация:

Иванова Анна Аркадьевна, доктор мед. наук, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе ННПЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, профессор кафедры поликлинической и социальной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.
Адрес: 117198, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: 8 (495) 287-6570, доб. 6111
E-mail: annaiv33@rambler.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-2-91-94

Correspondence:

Anna A. Ivanova, MD, Ph.D., hematologist, Deputy chief doctor, National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev.
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
Tel.: +7 (495) 287-6570, ext. 6111
E-mail: annaiv33@rambler.ru

Основными нормативными документами, регламентирующими деятельность гематологической службы в России, являются следующие:

► Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;

► Приказ МЗ РФ от 16.02.2012 № 366-н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи»;

► Приказ МЗ РФ от 15.11.2012 № 930н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «гематология»;

► Приказ МЗ и СР РФ от 16.04.2010 № 243н «Об организации оказания специализированной медицинской помощи»;

► Приказ МЗ РФ от 10.12.2013 № 916н «О перечне видов высокотехнологичной помощи».

Приказом МЗ РФ от 15.11.2012 № 930н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «гематология» установлены порядок оказания медицинской помощи пациентам с гематологическими заболеваниями, правила организации деятельности кабинета врача-гематолога и гематологического отделения, рекомендуемые штатные нормативы кабинета врача-гематолога и гематологического отделения, стандарты оснащения отделения гематологии [3].

Согласно утвержденному порядку медицинскую помощь по профилю «гематология» в России оказывают в следующих видах: первичная медико-санитарная помощь, скорая (в том числе скорая специализированная), специализированная (в том числе высокотехнологичная) и паллиативная. При этом специализированную помощь оказывает врач-гематолог, а при заболеваниях по кодам С81-С85 МКБ-10 ее может также оказывать врач-онколог и/или врач – детский онколог; при заболеваниях по кодам D80-D89 МКБ-10 – врач – аллерголог-иммунолог; при заболеваниях

по кодам D50, D53, D62-D64.2, D73.0, D73.2-D73.9 МКБ-10 – врач-терапевт и/или врач-педиатр.

Исходя из вышесказанного, становится понятно, насколько сложно и методологически неправильно делить гематологию и терапевтическую онкологию на две различные специальности. Идентичность клинических проявлений опухолей системы крови и многих солидных опухолей, идентичность их осложнений, схожесть системы сопроводительной терапии, а также необходимость трансплантации гемопоэтических клеток и клеточной терапии при многих злокачественных и незлокачественных заболеваниях подтверждают данный постулат. В странах США единая специальность существует уже более 30 лет, а в странах Евросоюза – более 10 лет [4, 5].

Необходимо отметить, что гемобласты (острые и хронические лейкозы, неходжкинские злокачественные лимфомы, лимфомы Ходжкина и гистиоцитозы) составляют половину онкологических заболеваний детского возраста. Такие больные всегда лечились в гематологических стационарах детских больниц. Пациенты с опухолями центральной и периферической нервной системы (25%) также получают медицинскую помощь в детских больницах, а пациенты с опухолями костей и мягких тканей (12%), почек (6%) и другими более редкими злокачественными новообразованиями – в онкологических отделениях детских больниц и онкодиспансерах для взрослых [4].

Исследования последних десятилетий в области клеточных основ иммунологии, онтогенеза иммунной системы, детализации наследуемых, врожденных и приобретенных иммунодефицитных состояний (ИДС) у детей и подростков выявили тесную связь между детской гематологией и иммунологией. Более того, радикальным методом лечения большинства ИДС является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), обеспечивающая, в случае успешного выполнения, полную коррекцию иммунологического дефекта [4].

Таблица

Заболеваемость детского населения в Российской Федерации (на 100 000 чел.)

	2000 г.	2005 г.	2010 г.	2014 г.
Все болезни	146 232,6	171 774,8	188 686,9	183 499,4
Из них:				
Новообразования	228,4	340,7	443,9	479,4
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	1 210,4	1 781,6	1 798,8	1 494,3
Из них анемии		1 647,7	1 691,2	1 380,4

Организация гематологической помощи в современных условиях основывается на системе прогнозирования распространенности и заболеваемости, разработанной с учетом данных статистических и эпидемиологических исследований [1].

В таблице представлена заболеваемость детского населения в Российской Федерации в расчете на 100 000 человек. Согласно статистическим данным, при росте показателя общей заболеваемости и заболеваемости новообразованиями различной локализации среди детей показатель заболеваемости болезнями крови, кроветворных органов несколько снизился. Возможно, это обусловлено увеличением количества гематологических коек, наличием специализированного оборудования и, соответственно, возможностью ранней диагностики и профилактики заболеваний. Действительно, в России резко возрос коечный фонд отделений гематологии/онкологии (см. рис.), организованы и успешно работают восемь федеральных центров, четыре из которых находятся в Центральном федеральном округе (суммарно на 707 коек), два – в Северо-Западном (суммарно на 125 коек) и по одному – в Южном и Приволжском федеральных округах (на 70 и 30 коек соответственно).

Несмотря на то что в последние годы изменился «контингент» госпитализируемых пациентов, отпала необходимость в госпитализации детей с некоторыми геморрагическими заболеваниями, а ряд процедур и видов терапии проводят в амбулаторных условиях, выделенных коек подчас не хватает. Ежегодно патологию со стороны крови и кроветворных органов выявляют у 8,5–10 тысяч детей и подростков. Болезни крови занимают 3–4-е место в структуре детской инвалидности, а у детей с синдромами костно-мозговой недостаточности и наследственной патологией смертность по-прежнему остается высокой.

Помимо коечного фонда в гематологической службе остается немало проблем организационного характера. Важный момент – четкое соблюдение этапов маршрутизации пациента, а именно: участковый

педиатр – врач-гематолог/детский онколог – специализированное отделение стационара, что обеспечивает преемственность между амбулаторной и стационарной службами, способствует своевременной диагностике и проведению программного лечения, а также ведению статистического учета детей с системными заболеваниями крови [1, 2]. Более того, необходимое условие организации гематологической службы – это наличие не только самого отделения гематологии/онкологии, но и всего инфраструктурного комплекса, позволяющего проводить лечение и реабилитацию детей с гематологическими, онкологическими и иммунологическими заболеваниями [4, 5].

Сегодня лидер в данной области – госпиталь Святого Иуды (St. Jude Children's Research Hospital – SJCRH, Мемфис, штат Теннесси, США). Это уникальный научно-клинический центр, имеющий в своей структуре, помимо клинических отделений, мощную лабораторную базу, дневной стационар, отделение радиологии и ядерной медицины, операционный блок, отделение визуализирующих (УЗИ, рентгенологических методов, КТ, МРТ, ПЭТ) и других методов функциональной диагностики [6].

Отдельного внимания заслуживает наличие группы инфекционного контроля, в задачи которой входят оценка эпидемиологической ситуации, анализ наиболее частых инфекционных осложнений, регистрация всех инфекций, ведение соответствующей документации, постоянное образование сотрудников (врачей, медицинских сестер), а также родителей пациентов. Эффективное лечение и минимизация осложнений возможны только при четком и постоянном соблюдении мер контроля инфекций. Согласно рекомендациям SJCRH, для осуществления инфекционного контроля в каждой клинике необходим один соответствующий специалист на 100 пациентов. Кроме того, большое внимание уделено службам психологической и социальной помощи.

Опыт работы SJCRH внедряют в практику российских врачей в ФГБУ «Национальный научно-практи-

Рисунок

Коечный фонд отделений детской гематологии в регионах Российской Федерации без учета количества коек в федеральных центрах, 2016 г.



ческий центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России), где ежегодно проходит лечение более 10 тысяч детей, выполняют порядка 2500 междисциплинарных хирургических операций и 200 трансплантаций костного мозга.

Особая «болевая точка» в организации службы – это ее финансирование. Оказание медицинской помощи детям с гематологическими заболеваниями, причем как злокачественными, так и незлокачественными, включено в перечень видов высокотехнологичной медицинской помощи. Современные методы диагностики (иммуногистохимические, молекулярно-генетические и цитогенетические исследования, иммунофенотипирование) и терапии, особенно в части инновационных видов лечения, помогают не только спасти жизнь ребенка, но и предотвратить развитие инвалидности.

Задачи организации гематологической помощи населению заключаются в том, чтобы с помощью ресурсов здравоохранения обеспечить ее доступность и качество [1, 4, 5, 7]. С этой целью необходимо прежде всего:

- создать общероссийский регистр гематологических заболеваний, который позволит оптимизировать оказание специализированной гематологической помощи населению страны;
- актуализировать ведение общероссийского регистра доноров костного мозга, что, в свою очередь, даст возможность качественно и количественно отразить проблемы онкогематологических заболеваний в каждом регионе России, провести анализ выживаемости пациентов после трансплантации от конкретного донора, а также изучить качество клинического наблюдения за больными;
- обеспечить регионы квалифицированными кадрами, что позволит повысить доступность и сво-

временность гематологической помощи, оказываемой на местах;

- внедрить единые международные протоколы диагностики и лечения во всех территориях страны, обеспечив преемственность работы специалистов;
- разработать алгоритмы междисциплинарного взаимодействия со смежными структурами (в том числе со службами инфекционного контроля, переливания крови, нутритивной поддержки, патологами, отделениями хирургии, визуализирующих методов диагностики, органами социальной защиты, службой психологической поддержки, школой);
- разработать и внедрить во всех регионах страны реабилитационно-адаптационные программы для детей, получивших химиолучевую терапию, перенесших трансплантацию костного мозга, что позволит существенно улучшить состояние здоровья и качество жизни ребенка;
- организовать санитарно-просветительскую работу по предупреждению и профилактике гематологических заболеваний;
- продолжить финансирование научных исследований в области гематологии и трансфузиологии.

Данные мероприятия обеспечат комплексный подход в оказании гематологической помощи и тем самым значительно повысят ее эффективность.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

А.А. Иванова <http://orcid.org/0000-0003-1493-8481>

Г.А. Новичкова <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

1. Жигулева Л.Ю., Абдулкадыров К.М. Организация специализированной медицинской помощи лицам с заболеваниями системы крови в Санкт-Петербурге. *Клин. Онкогематология* 2012; 7 (1): 1–9.
2. Поспелова Т.И., Лосева М.И., Нечунаева И.Н. и др. Современная модель организации специализированной гематологической помощи. *Бюллетень СО РАМН* 2014; 34 (6): 5–12.
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 930н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "гематология" (Зарегистрировано в Минюсте РФ 5 апреля 2013 г. Регистрационный № 28018).
4. Румянцев А.Г. Научные достижения и перспективы развития детской гематологии/онкологии. *Вопросы современной педиатрии* 2010; 9(4): 7–15.
5. Румянцев А.Г., Варфоломеева С.Р., Грачев Н.С. и др. Принципы и инструменты доказательной медицины в детской гематологии/онкологии. *Онкогематология* 2015; 10 (111): 6–13.
6. Скворцова Ю.В., Самочатова Е.В. Принципы организации медицинской помощи и мониторинга пациентов в *St. Jude Children's Research Hospital*. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2010; 9 (4): 24–28.
7. Цейтлин Г.Я., Сидоренко Л.В., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Организация медицинской и психолого-социальной реабилитации детей и подростков с онкологическими и гематологическими заболеваниями. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2014; 3: 59–65.

Функция тромбоцитов при иммунной тромбоцитопении

М.А. Пантелеев

Один из проектов, поддержанных Фондом «Врачи, инновации, наука – детям» (ВИНД), – исследование состояния тромбоцитов при иммунной тромбоцитопении (ИТП), разработка клинико-лабораторного метода его характеристики и внедрения его в практику.

В чем заключается идея этого проекта?

В любой области медицины (и вообще жизни) существуют проблемы, о которых все работающие по соответствующему профилю знают, но мало говорят. Возможно, из-за того, что проблемы эти существуют давно, к ним привыкли, смирились с ними... Одна из таких проблем – лабораторная диагностика нарушений гемостаза, особенно тромбоцитарного его звена.

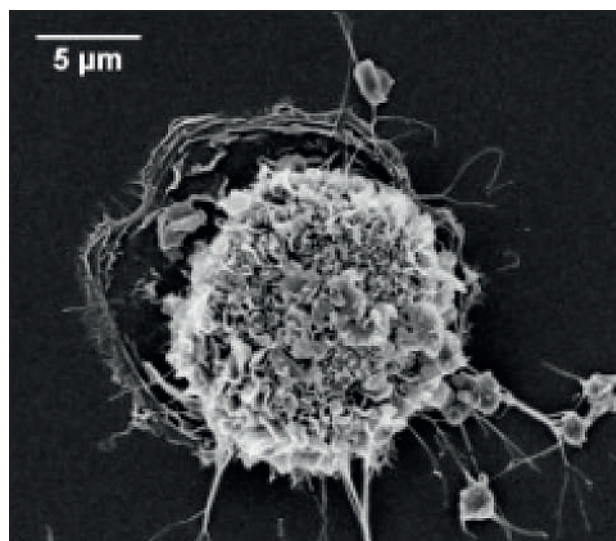
Тромбоциты представляют собой сложные клетки, которые при заболеваниях могут «испортиться» в разных местах. При иммунной тромбоцитопении – аутоиммунном заболевании, ведущем к выработке антител против тромбоцитов, – функции тромбоцитов портятся особенно разнообразно. Антитело может выработаться против важного места на важном рецепторе, и тогда тромбоцит частично или полностью перестанет работать: оно будет блокировать связывание соответствующего активатора. И наоборот, антитело может выработаться против чего-то неважного, и тогда оно не будет менять свойства тромбоцита, а будет просто ускорять вывод тромбоцитов из кровотока и вызывать тромбоцитопению. Иногда антитело даже не вызывает тромбоцитопению, но портит функцию тромбоцитов и ведет к кровотечениям. Наконец, антитела могут добираться даже в костный мозг к мегакариоцитам (рис.), влиять на производство тромбоцитов и вызывать какие-то изменения в свойствах.

Описанные выше процессы в целом науке известны. На протяжении последних сорока лет ученые исследовали отдельных пациентов и находили у них антитела против разных рецепторов и, соответственно, тромбоциты в разных состояниях. Более того, даже есть намеки на достоверную связь кровотечений с состоянием тромбоцитов при ИТП, а не только с их количеством. Однако «на поток» такие исследования не поставлены. Не существует доступного клинического теста в России или за рубежом, который бы мог проверить качество тромбоцитов и «сообщить», нормально ли они работают. Единственный более или менее стандартизованный тест для тромбоцитов – агрегация. У нее множество недостатков, и сейчас она занимает в системе лабораторной диагностики очень узкое место, но применительно к ИТП

достаточно и одного недостатка: тесты агрегации не работают при концентрации тромбоцитов менее 100 000 в мкл, а безопасным уровнем для пациента с ИТП считается 50 000 в мкл. На самом деле этот уровень зависит от задачи: чтобы безопасно вырвать зуб, достаточно меньшего уровня тромбоцитов, для кесарева сечения нужен больший, но в целом это ничего не меняет. Все пациенты живут в диапазоне концентраций, где тест агрегации не работает. В результате врач оказывается «слепым», точнее, может ориентироваться только на клинические проявления.

Рисунок

Взаимодействие тромбоцитов с мегакариоцитом [1]



А с клинической точки зрения ИТП действительно оказывается гетерогенной болезнью. Пациенты с одним и тем же уровнем тромбоцитов могут иметь или не иметь кровотечения. Они получают разные препараты, которые влияют на количество (и почти наверняка – на качество) тромбоцитов, но никакой корреляции кровотечений с уровнем тромбоцитов выявить не удастся, кроме общего грубого правила: если удалось довести тромбоциты до 50 000, то можно немного расслабиться. Но при этом есть люди, которые прекрасно себя чувствуют с 10 000 и которым очень плохо при 70 000. А как быть врачу, когда пациенту удалось поднять тромбоциты до 10 000 и кровотечения вроде бы прекратились? Может быть, лучше остановиться и продолжать лечить так же? А если на самом деле этого недостаточно, и у пациента будет кровоизлияние в мозг? К тому же некоторые варианты терапии при ИТП могут стоить до 5 млн рублей в год, а вокруг другие пациенты, которым можно было бы помочь надежнее... Или пре-

кращать терапию и, например, удалять селезенку (со всеми последствиями)? Но терапия же помогает клинически! А селезенку обратно не пришить.

На сегодняшний день пути решения проблемы намечены. Несколько ведущих мировых команд, включая врачей и биологов в ННПЦ ДГОИ [2], показали способность ряда подходов, в первую очередь, проточной цитометрии, в принципе чувствовать нарушения функции тромбоцитов при ИТП. Однако научный результат – это пока не клинический тест. Требования к диагностическому тесту намного жестче: он должен работать воспроизводимо, работать в руках любого лаборанта, иметь прописанные преаналитические и аналитические требования, четкий референсный диапазон, ясную интерпретацию, а самое главное, он должен быть валидирован в клинических испытаниях. Если научные исследования можно провести при помощи государственных фондов, то разработка, стандартизация, валидация клинического теста на их основе требует десятикратно большего объема вложения средств и усилий.

И тут в игру вступает второй фактор – экономический. Для коммерчески выгодных идей можно найти спонсора, но сделать коммерцию на диагностическом тесте для ИТП тяжело. Эта болезнь является орфанной, то есть пациентов мало. Для коммерциализации такого сложного и дорогого продукта, как диагностический тест, 5000 болеющих детей в год на всю страну (из которых только у 500–600 развивается хроническая тяжелая форма) – слишком мало для компенсации расходов на разработки, не говоря уже о каких-то прибылях.

Поддержкой именно таких ситуаций, в целом характерных для онкогематологии, занимается Фонд ВИНД. Это тот случай, когда государство уже сделало свое дело (путем поддержки поисковых фунда-

ментальных исследований) и не может потратить еще в десять раз больше денег на это орфанное заболевание, частные инвесторы не видят коммерческой выгоды (мало продаж, много хлопот), а помогать сотням больных редкой и страшной болезнью детей нужно – в этой безвыходной, кажется, ситуации Фонд и его спонсоры берут ответственность на себя. Первым спонсором этого конкретного проекта стало Посольство Италии в РФ, отдав всю выручку от ежегодного Рождественского базара на поддержку проекта по разработке метода оценки состояния тромбоцитов при ИТП.

Фонд «Врачи, инновации, наука – детям» создан по инициативе врачей и ученых Национального научно-практического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева. Главной целью Фонда является обеспечение устойчивого финансирования научных и клинических исследований в области детской иммунологии, гематологии и онкологии, проводимых на базе Центра. В настоящее время для финансирования Фондом отобраны передовые исследовательские проекты, позволяющие совершить ряд беспрецедентных научных открытий в России. Их внедрение в клиническую практику увеличит число выживших детей и снизит степень инвалидизации пациентов.

В Правление Фонда вошли медики и ученые, обладающие признанием мирового медицинского сообщества. Попечительский совет Фонда возглавил Сергей Кириенко, первый заместитель руководителя Администрации Президента РФ.

www.vind-fnkc.ru

Литература

1. Scull C.M., Hays W.D., Fischer T.H. Macrophage pro-inflammatory cytokine secretion is enhanced following interaction with autologous platelets. *J Inflamm (Lond)* 2010 Nov 11; 7: 53.
2. Suntsova E.V., Demina I.M., Ignatova A.A., Ershov N.M., Trubina N.M., Dobrynina J., Serkova I.V., Supik Z.S., Orekhova E.V., Hachtryan L.A., Kotskaya N.N., Pshonkin A.V., Maschan A.A., Novichkova G.A., Panteleev M.A. Bleeding tendency and platelet function during treatment with romiplostim in children with severe immune thrombocytopenic purpura. *Int. J Hematol* 2017; Mar 7. doi: 10.1007/s12185-017-2207-3.