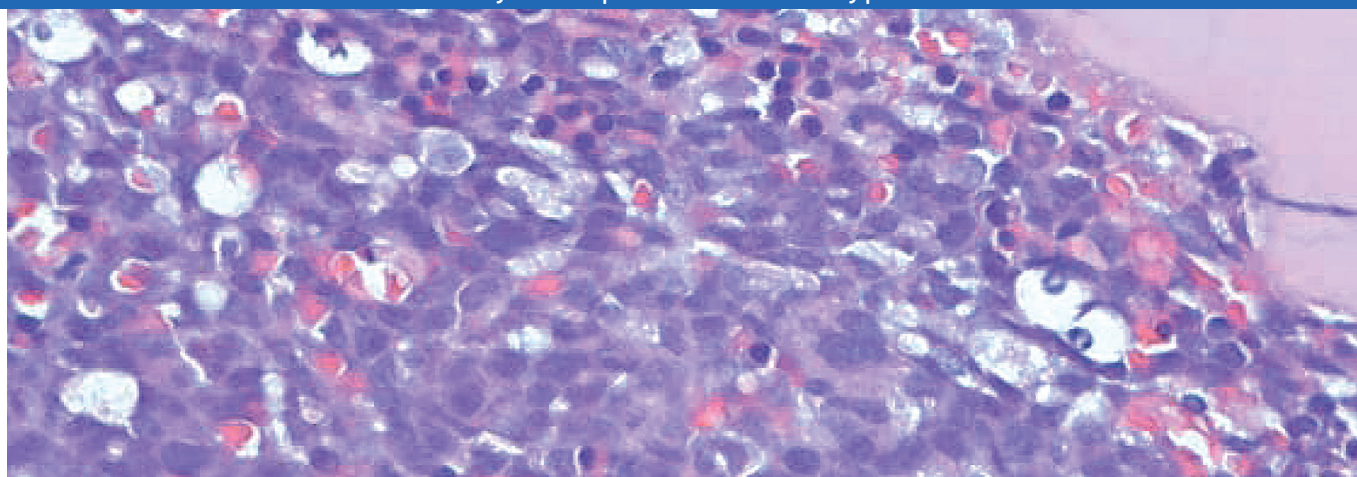


Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

№ 1 | 18 | 2019

научно-практический журнал



Гистологическое исследование костного мозга: элементы опухоли среднего размера (гематоксилин и эозин, $\times 40$), стр. 99

12

Первые результаты исследования терапии рецидивов высокой группы риска у детей по пилотному протоколу ALL-REZ-2016

First results of pilot protocol ALL-REZ-2016 for children with high risk groups of relapsed acute lymphoblastic leukemia

43

Результаты мультицентрового исследования лечения пациентов детского возраста с впервые установленной первичной медиастинальной В-клеточной лимфомой по протоколам В-НХЛ-М-10 и Da-EPOCH-R

Results of multicenter international trial for pediatric primary mediastinal B-cell lymphoma treated according to protocols B-NHL-M-10 and DA-EPOCH-R

88

В-клеточная лимфома неклассифицируемая с промежуточными признаками между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина

B-cell lymphoma is unclassifiable, with signs intermediate between diffuse large-cell B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma



ВРАЧИ
ИННОВАЦИИ
НАУКА —
ДЕТЯМ



ОКТАГАМ

Иммуноглобулин человека нормальный

ОКТАГАМ® 10%

Иммуноглобулин человека нормальный



Опыт и доверие

- Доказанная клиническая эффективность и переносимость¹
- Концентрация препарата 10% позволяет уменьшить объем вводимого раствора²
- Высокая скорость – до 0,12 мл/кг/мин позволяет сократить время инфузии³

Представительство в России:
Представительство АО Октафарма Нордик АБ, Швеция 119002 Москва, Денежный пер., 11, стр.1
Тел.: +7 (495) 785 45 55
Факс: +7 (495) 785 45 58
www.octapharma.ru

octapharma®

За безопасное и оптимальное использование протеинов человека

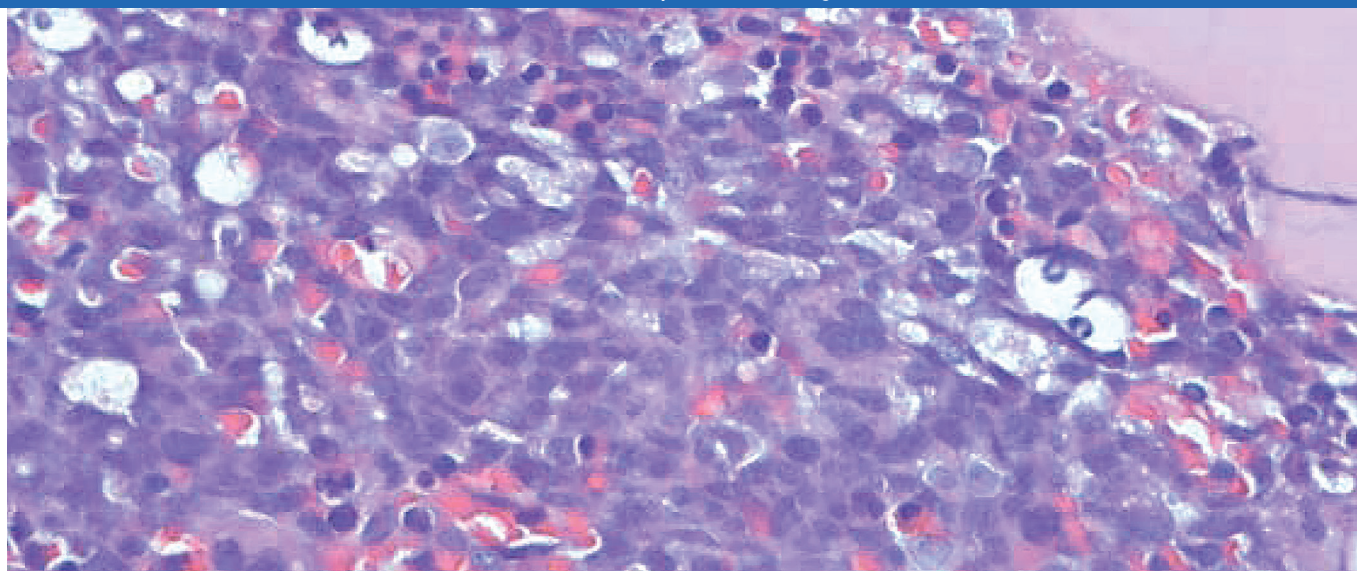
1. Robak T et al. Hematology 2010; Vol 15, No 5:351-359. 2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных первичными иммунодефицитами с нарушением гуморального звена. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. М., 2014. 35 с. 3. Chérin P & Cabane J. Biodrugs 2010; 24:211-223. Номер РУ препарата Октагам в РФ П N001977/01. Номер РУ препарата Октагам® 10% в РФ ЛП-000300; 1.ИМ.18/07/RUS.

Реклама

Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology

№ 1 | 18 | 2019

scientific and practical journal



Histopathology of bone marrow: middle size tumor elements, H&E, × 40, page 99

12

First results of pilot protocol ALL-REZ-2016 for children with high risk groups of relapsed acute lymphoblastic leukemia

43

Results of multicenter international trial for pediatric primary mediastinal B-cell lymphoma treated according to protocols B-NHL-M-10 and DA-EPOCH-R

88

B-cell lymphoma is unclassifiable, with signs intermediate between diffuse large-cell B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma



ВРАЧИ
ИННОВАЦИИ
НАУКА —
ДЕТЯМ



A peer-reviewed open-access journal, is published 4 times a year at www.HemOncIm.ru by the Foundation «Doctors, Innovations, Science – for Children's Benefit» and Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Printed in the Russian Federation. The electronic version of the journal is available online at www.HemOncIm.ru

Information for Subscribers

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

Manuscript Submissions

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

Advertising

To place an advertisement or receive additional information, please contact us via e-mail: info@vind-fnkc.ru

Commercial Reprints

For commercial reprints, please contact us via e-mail: info@vind-fnkc.ru

Disclaimer

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

Indexing:

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

Copyright:

Copyright © 2018 by Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology (NMRC PHOI), Oncology and Immunology. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored, translated, or transmitted in any form or by any means without the prior permission in writing from the copyright holder.

Address for correspondence:

Editorial office of *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*:
Samory Mashela St. 1, 117198, Moscow, Russia

For further information on rights and permissions, please contact us via e-mail: info@vind-fnkc.ru

Рецензируемый журнал с открытым доступом, издается 4 раза в год фондом «Врачи, инновации, наука – детям» и Национальным медицинским исследовательским центром детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева. Журнал печатается в Российской Федерации. Электронная версия журнала доступна на сайте: www.HemOncIm.ru

Информация для подписчиков

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

Подача рукописей

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

Размещение рекламных материалов

По вопросам размещения рекламы обращайтесь в редакцию. E-mail: info@vind-fnkc.ru

Репринт

По вопросам репринта обращайтесь в редакцию. E-mail: info@vind-fnkc.ru

Дисклеймер

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

Индексирование:

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

Авторское право:

© 2018 Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева (НМИЦ ДГОИ). Все авторские права сохранены. Запрещается полная или частичная репродукция, хранение, перевод или передача опубликованных материалов в любом виде или любыми средствами без письменного разрешения владельца авторских прав.

Адрес для корреспонденции:

Редакция журнала «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии»:
Россия 117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

Для получения более подробной информации, касающейся авторских прав и разрешений, просим связаться с нами по электронной почте: info@vind-fnkc.ru

Founders

FSBI «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology» Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow.
Foundation for support and development of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology «Doctors, innovations, science – for children's benefit».

Publisher

Foundation for support and development of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology «Doctors, innovations, science – for children's benefit».

The address of the editorial office

Tel.: +7 (495) 287-6579, extension number 1396
www.hemoncim.com
E-mail: journal@fnkc.ru
Advertising department: info@vind-fnkc.ru
Tel.: +7 (495) 287-6570, extension number 5523

The journal is registered in the Federal Service for Monitoring Compliance with Cultural Heritage Protection Law.
Registration number is ПИ № ФС77–69056
The journal was founded in 2002.

The circulation is 3000 copies. The price is free.

Учредители

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва.
Фонд поддержки и развития в области детской гематологии, онкологии и иммунологии «Врачи, инновации, наука – детям».

Издатель

Фонд поддержки и развития в области детской гематологии, онкологии и иммунологии «Врачи, инновации, наука – детям».

Редакция журнала

Tel.: +7 (495) 287-6579, доб. 1396
www.hemoncim.com E-mail: journal@fnkc.ru
По вопросам рекламы: info@vind-fnkc.ru
Tel.: +7 (495) 287-6570, доб. 5523

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Регистрационный номер ПИ № ФС77–69056
Журнал основан в 2002 году.

Тираж 3000 экз. Цена свободная.

ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ/ОНКОЛОГИИ И ИММУНОПАТОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ

Научно-практический журнал

№ 1 | том 18 | 2019



ВРАЧИ
ИННОВАЦИИ
НАУКА —
ДЕТЯМ

Главный редактор

Новичкова Галина Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Заместители главного редактора

Масчан Алексей Александрович

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Москва, Россия

Румянцев Александр Григорьевич

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва, Россия

Ответственный секретарь

Сметанина Наталия Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Члены редколлегии

Алейникова Ольга Витальевна

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

Балашов Дмитрий Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Белогурова Маргарита Борисовна

доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Володин Николай Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва,
Россия

Демихов Валерий Григорьевич

доктор медицинских наук, профессор, Рязань, Россия

Кит Олег Иванович

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

Кулагин Александр Дмитриевич

доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Масчан Михаил Александрович

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Минков Милен

доктор медицинских наук, профессор, Вена, Австрия

Пантелеев Михаил Александрович

доктор физико-математических наук, Москва, Россия

Паровичникова Елена Николаевна

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Пушкин Вадим Вадимович

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Решетов Игорь Владимирович

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва,
Россия

Румянцев Сергей Александрович

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Москва, Россия

Трахтман Павел Евгеньевич

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Цаур Григорий Анатольевич

доктор медицинских наук, Екатеринбург, Россия

Щербина Анна Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Редакционный совет

Алексеева Е.И.

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Москва, Россия

Атауллаханов Ф.И.

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Москва, Россия

Афанасьев Б.В.

доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Вельте К.

профессор, Тюбинген, Германия

Виллих Н.

профессор, Мюнстер, Германия

Грачев Н.С.

кандидат медицинских наук, Москва, Россия

Карачунский А.И.

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Крыжановский О.И.

кандидат медицинских наук, Сан-Франциско, США

Липтон Дж.

профессор, Нью-Йорк, США

Мякова Н.В.

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Накагавара А.

профессор, Чиба, Япония

Окс Г.

профессор, Сиэтл, США

Родригес-Галиндо К.

профессор, Мемфис, США

Самочатова Е.В.

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Скокова Ю.В.

доктор медицинских наук, Тюбинген, Германия

Тер-Ованесов М.Д.

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Фечина Л.Г.

кандидат медицинских наук, Екатеринбург, Россия

Чернов В.М.

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Хамин И.Г.

кандидат медицинских наук, Москва, Россия

Хармс Д.

профессор, Киль, Германия

Хенце Г.

профессор, Берлин, Германия

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



Editor-in-Chief

Galina A. Novichkova
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Deputy Editors-in-Chief

Alexey A. Maschan
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russian Federation

Alexander G. Romyantsev
MD, DSc, Professor, Academician of the RAS, Moscow, Russian Federation

Executive Secretary

Nataliya S. Smetanina
MD, PhD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Members of the Editorial Board

Olga V. Aleynikova
MD, Corresponding Member of the NAS, Minsk, Republic of Belarus

Dmitry N. Balashov
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Margarita B. Belogurova
MD, DSc, Professor, Saint Petersburg, Russian Federation

Svetlana R. Varfolomeeva
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Nikolay N. Volodin
MD, DSc, Professor, Academician of the RAS, Moscow, Russian Federation

Valeriy G. Demikhov
MD, DSc, Professor, Ryazan, Russian Federation

Oleg I. Kit
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Rostov-on-Don, Russian Federation

Alexander D. Kulagin
MD, DSc, Professor, Saint Petersburg, Russian Federation

Mikhail A. Maschan
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Mylen Minkov
MD, DSc, Professor, Vienna, Austria

Mikhail A. Panteleev
PhD, DSc, Moscow, Russian Federation

Elene N. Parovichnikova
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Vadim V. Ptushkin
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Igor V. Reshetov
MD, DSc, Professor, Academician of the RAS, Moscow, Russian Federation

Sergey A. Romyantsev
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russian Federation

Pavel E. Trakhtman
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Grigory A. Tzaur
MD, PhD, DSc, Ekaterinburg, Russian Federation

Anna Yu. Shcherbina
MD, PhD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Advisory Editors

Alekseeva E.I.
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russia

Ataullakhanov F.I.
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russia

Afanasyev B.V.
MD, DSc, Professor, Saint Petersburg, Russia

Welte K.
Professor, Tübingen, Germany

Willich N.
Professor, Münster, Germany

Grachev N.S.
MD, Moscow, Russia

Karachunskiy A.I.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Kryzhanovskiy O.I.
MD, San Francisco, USA

Lipton J.
Professor, New York, USA

Myakova N.V.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Nakagawara A.
Professor, Chiba, Japan

Ochs H.
Professor, Seattle, USA

Rodriguez-Galindo C.
Professor, Memphis, USA

Samochatova E.V.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Skokova Yu.V.
MD, DSc, Tübingen, Germany

Ter-Ovanesov M.D.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Fechina L.G.
MD, PhD, Yekaterinburg, Russia

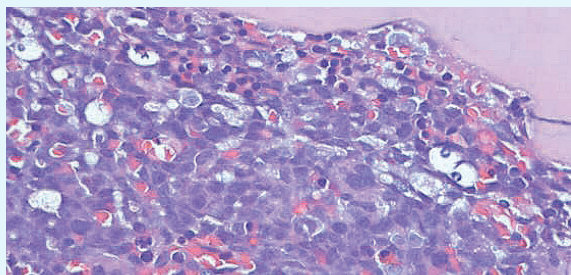
Khamin I.G.
MD, Moscow, Russia

Harms D.
Professor, Kiel, Germany

Henze G.
Professor, Berlin, Germany

Chernov V.M.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Оформление обложки:



Гистологическое исследование костного мозга: элементы опухоли среднего размера (гематоксилин и эозин, × 40)
Из статьи Л.Х. Андержанова и соавт. (стр. 99)

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первые результаты исследования терапии рецидивов высокой группы риска у детей по пилотному протоколу ALL-REZ-2016 12

Ю.Ю. Дьяконова, Н.В. Мякова, Д.В. Литвинов, Л.Н. Шелихова, М.А. Масчан, Ю.Г. Абугова, В.В. Фоминых, Д.А. Евстратов, О.И. Быданов, Е.Е. Курникова, А.М. Попов, Ю.В. Ольшанская, А.И. Карачунский

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинические и электрофизиологические аспекты метотрексатовой энцефалопатии в педиатрической практике 22

Е.А. Коршунова, А.Ю. Захарова, Е.А. Тихомирова, С.П. Хомякова, О.Б. Меришавян, С.Н. Масихина, И.В. Серкова

Эффективность антитромботической терапии тромбозов глубоких вен у детей с заболеваниями крови 34

П.А. Жарков, Ю.А. Шифрин, Г.А. Новичкова

Результаты мультицентрового исследования лечения пациентов детского возраста с впервые установленной первичной медиастинальной В-клеточной лимфомой по протоколам В-НХЛ-M-10 и Da-EPOCH-R 43

Ю.Г. Абугова, Н.В. Мякова, Д.С. Абрамов, Ю.Ю. Дьяконова, В.В. Фоминых, Д.А. Евстратов, Л.А. Потапенко, А.Е. Руднева, Е.Е. Курникова, Ю.Н. Ликарь, Е.В. Самочатова

Эффективность и токсичность терапии детей и подростков с лимфомой Ходжкина по протоколу GPOH-HD-2002 49

Д.А. Евстратов, Н.В. Мякова, А.В. Пшонкин, Ю.Г. Абугова, Ю.Ю. Дьяконова, С.А. Радыгина, Н.М. Ершов, Ю.Н. Ликарь, Л.А. Потапенко, Д.М. Коновалов, Г.В. Терещенко, В.В. Фоминых

Эндопротезирование коленного сустава как хирургический этап лечения пациентов детского и подросткового возраста с опухолями костей 55

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

Глиомы зрительного пути у детей: прогностические факторы, оценка ответа и роль двухкомпонентной химиотерапии 62

Э.Ф. Валиахметова, О.И. Быданов, С.К. Горелышев, Н.К. Серова, Л.А. Лазарева, Л.В. Шишкина, Н.А. Мазеркина, Ю.Ю. Трунин, С.В. Чулкова, Н.В. Грищенко, А.В. Егорова, Л.И. Папуша, Г.А. Новичкова, А.И. Карачунский

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Подострая метотрексат-индуцированная энцефалопатия: особенности диагностики и лечения на примере клинического наблюдения** 73
Ю.В. Диникина, А.Ю. Ефимцев, С.И. Чернова, А.Ю. Смирнова, Ю.Е. Червонюк, Н.Ю. Шмедык, А.В. Рыжков, М.Б. Белогузова
- Панникулитоподобная Т-клеточная лимфома у детей** 81
Ю.Н. Гарлоева, В.В. Фоминых, Л.Н. Шелихова, Д.С. Абрамов, Н.В. Мякова
- В-клеточная лимфома неклассифицируемая с промежуточными признаками между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина** 88
Г.Б. Сагоян, Л.Х. Андержанова, Ю.Ю. Дьяконова, Д.С. Абрамов, А.П. Щербаков, Н.В. Мякова
- Случай гепатоспленической γδ Т-клеточной лимфомы у ребенка** 96
Л.Х. Андержанова, В.В. Фоминых, Д.С. Абрамов, Н.В. Мякова

ШКОЛА ИММУНОЛОГА – МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

- Лимфома как редкое осложнение тяжелой комбинированной иммунной недостаточности** 104
Д.А. Венёв, Е.В. Дерипапа, А.А. Роппельт, А.Л. Лаберко, Д.С. Абрамов, Т.В. Варламова, А.А. Мухина, Д.Н. Балашов, А.Ю. Щербина

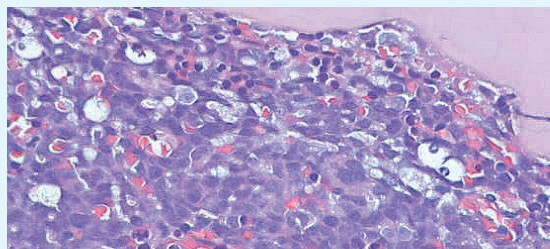
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- BCR-ABL1*-подобный острый лимфобластный лейкоз у детей** 112
Г.А. Цаур, Ю.В. Ольшанская, А.Е. Друй
- Осложнения при постановке и эксплуатации центральных венозных катетеров** 127
А.Б. Сугак, В.В. Щукин, А.Н. Константинова, Е.В. Феоктистова

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Проблемы федеральных центров, оказывающих профильную медицинскую помощь** 140
А.А. Иванова, Д.В. Литвинов, Г.А. Новичкова
- Эффективность информационной системы «Управление данными регистрационного исследования острого миелоидного лейкоза у детей»** 144
Ю.В. Старичкова, И.И. Калинина, А.В. Павлюк, Е.А. Зеркаленкова, Ю.А. Данилкин, А.М. Фоминых, М.А. Масчан, Г.А. Новичкова

Cover design:



**Histopathology of bone marrow:
middle size tumor elements (H & E, × 40)**
From article L.H. Anderzhanova, et al. (page 99)

ADVANCED RESEARCH

First results of pilot protocol ALL-REZ-2016 for children with high risk groups of relapsed acute lymphoblastic leukemia 12

Yu.Yu. Dyakonova, N.V. Myakova, D.V. Litvinov, L.N. Shelikhova, M.A. Maschan, Yu.G. Abugova, V.V. Fominykh, D.A. Yevstratov, O.I. Bydanov, E.E. Kurnikova, A.M. Popov, Yu.V. Olshanskaya, A.I. Karachunsky

ORIGINAL ARTICLE

Clinical and electrophysiological characteristics of methotrexate encephalopathy in paediatric practice 22

E.A. Korshunova, A.Yu. Zakharova, E.A. Tikhomirova, S.P. Khomyakova, O.B. Merishavyan, S.N. Masikhina, I.V. Serkova

Therapeutic aspects, determining the outcome of deep veins thrombosis (dvt) in children with hematological diseases 34

P.A. Zharkov, I.A. Shifrin, G.A. Novichkova

Results of multicenter international trail for pediatric primary mediastinal B-cell lymphoma treated according to protocols B-NHL-M-10 and DA-EPOCH-R 43

Y.G. Abugova, N.V. Miakova, D.S. Abramov, Y.Y. Diakonova, V.V. Fominih, D.A. Evstratov, L.A. Potapenko, A.E. Rudneva, E.E. Kurnikova, Y.N. Likar, E.V. Samochatova

Efficacy and toxicity of the treatment of children and adolescents with Hodgkin Lymphoma by GPOH-HD-2002 protocol 49

D.A. Evstratov, N.V. Myakova, A.V. Pshonkin, Yu.G. Abugova, Yu.Yu. Dyakonova, S.A. Radygina, N.M. Ershov, Yu.N. Likar, L.A. Potapenko, D.M. Konovalov, G.V. Tereschenko, V.V. Fominykh

Endoprosthesis reconstruction, as a surgical treatment of children and adolescence with bone tumors around the knee 55

N.A. Bolshakov, A.Yu. Artemov, A.M. Vorochai, I.G. Khamin, M.V. Tikhonova, A.S. Slinin, D.V. Rogozhin, A.N. Remizov, N.S. Grachev, A.I. Karachunsky

Optic pathway gliomas in children: prognostic factors, response assessment, role of carboplatin and vincristine chemotherapy regime 62

E.F. Valikhmetova, O.I. Budanov, S.K. Gorelyshev, N.K. Serova, L.A. Lasareva, L.V. Shiskina, N.A. Mazerkina, Y.Y. Trunin, S.V. Chulkova, N.V. Grishchenko, A.V. Egorova, L.I. Papusha, G.A. Novichkova, A.I. Karachunskii

CLINICAL OBSERVATION

- Subacute methotrexate-induced encephalopathy: features of diagnostics and treatment options** 73
Yu.V. Dinikina, A.Yu. Efimtsev, S.I. Chernova, A.Yu. Smirnova, Yu.E. Chervonyuk, N.Yu. Shmedik, A.V. Rigkov, M.B. Belogurova
- Panniculitis-like T-cell lymphoma in children** 81
J.N. Garloeva, V.V. Fominyh, L.N. Shelihova, D.S. Abramov, N.V. Myakova
- B-cell lymphoma is unclassifiable, with signs intermediate between diffuse large-cell B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma** 88
G.B. Sagoyan, L.Kh. Anderzhanova, Yu.Yu. Dyakonova, D.S. Abramov, A.P. Shcherbakov, N.V. Myakova
- Hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma in a 4 years old child** 96
L.H. Anderzhanova, V.V. Fomynih, D.S. Abramov, N.V. Miakova

SCHOOL OF IMMUNOLOGY – EXPERT OPINION

- Lymphoma as a rare complication of severe combined immunodeficiency** 104
D.A. Venyov, E.V. Deripapa, A.A. Roppelt, A.L. Laberko, D.S. Abramov, T.V. Varalamova, A.A. Mukhina, D.N. Balashov, A.Yu. Shcherbina

LITERATURE REVIEW

- BCR-ABL1*-like pediatric acute lymphoblastic leukemia** 112
G.A. Tsauro, Yu.V. Olshanskaya, A.E. Druy
- Complications of central venous catheters insertion and exploitation** 127
A.B. Sugak, V.V. Shchukin, A.N. Konstantinova, E.V. Feoktistova

ORGANIZATION OF HEALTHCARE

- Difficulties of the federal centers providing the profile medical assistance** 140
A.A. Ivanova, D.V. Litvinov, G.A. Novichkova
- The effectiveness of the information system for managing data from a registration study of acute myeloid leukemia in children** 144
Y.V. Starichkova, I.I. Kalinina, A.V. Pavlyuk, E.A. Zerkalenskova, Yu.A. Danilkin, A.M. Fominykh, M.A. Maschan, G.A. Novichkova

25 – 27
апреля 2019



Важные даты:



15 февраля –
окончание приема
тезисов



15 марта –
окончание
регистрации



25 апреля –
первый день
Конгресса

Место проведения:

г. СОЧИ, Россия
гранд-отель
"ЖЕМЧУЖИНА"
улица Черноморская, д. 3

сайт:

[www.nodgo.org/
meeting2019](http://www.nodgo.org/meeting2019)
электронный адрес:
meeting2019@nodgo.org

ДЕСЯТЫЙ КОНГРЕСС

НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ

«Актуальные проблемы и перспективы развития
детской гематологии-онкологии
в Российской Федерации»

Основные темы X Конгресса НОДГО:

1. Организация системной работы в области детской гематологии-онкологии и иммунологии, включая разработку порядков, стандартов и клинических рекомендаций, равно как и вопросы лекарственного и кадрового обеспечения. Применение информационных и телекоммуникационных технологий в подготовке кадров, создание единого регистра специалистов и плана мероприятий.
2. Эпидемиологические исследования в области детской гематологии, онкологии и иммунологии в субъектах РФ и странах СНГ, а также развитие информационных технологий в данной области (в том числе принципы регистрации и мониторинга пациентов в детской гематологии-онкологии и иммунологии).
3. Современные подходы в диагностике гематологических, онкологических и иммунологических заболеваний у детей, подростков и молодых взрослых.
4. Мультидисциплинарные подходы в лечении отдельных форм гематологических, онкологических и иммунологических заболеваний у детей, подростков и молодых взрослых.
5. Принципы локального контроля: хирургическая помощь и радиотерапия у детей, подростков и молодых взрослых с гематологическими, онкологическими и иммунологическими заболеваниями.
6. Медико-социальная экспертиза, ранняя реабилитация, психология и психиатрия в детской гематологии-онкологии и иммунологии.
7. Поздние эффекты и реабилитация пациентов, перенесших гематологические, онкологические, иммунологические и иные тяжелые заболевания.
8. Фундаментальные основы и инновационные технологии в диагностике и лечении гематологических, онкологических и иммунологических заболеваний у детей, подростков и молодых взрослых.





**«Амджен» и «Фармстандарт»
подписали соглашение о локализации и
коммерциализации препарата блинатумомаб
(Блинцито®) в России**

ООО «Амджен» и АО «Фармстандарт» подписали соглашение о производстве и коммерциализации инновационного препарата *блинатумомаб* для лечения острого лимфобластного лейкоза у детей и взрослых.

«Амджен» остается владельцем регистрационного удостоверения, а «Фармстандарт» с ноября 2018 года отвечает за обращение препарата на территории Российской Федерации. В настоящее время «Амджен» поэтапно осуществляет передачу технологии полного цикла производства на площадке ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА».

В результате реализации проекта российские пациенты с рецидивирующей и рефрактерной формами острого лимфобластного лейкоза смогут получить доступ к принципиально новой иммунной терапии. Включение *блинатумомаба* в российскую клиническую практику позволит в корне изменить исходы острых состояний и сохранить жизни наших пациентов.

***Блинатумомаб* вошел в список ЖНВЛП с 2019 года.**

Для лечения пре-B-клеточного отрицательного по филадельфийской хромосоме рецидивирующего или рефрактерного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ)

БЛИНЦИТО (блинатумомаб)

Полная ремиссия достижима¹

Таргетная иммунотерапия¹

Клинически значимая эффективность^{1,2}

- Подтверждена в наиболее трудных для лечения группах пациентов*
- **43%** достигают полной ремиссии или полной ремиссии с частичным гематологическим восстановлением в течение 2 циклов терапии**
- Пациенты, достигшие полной ремиссии
- **82%** имеют негативный МРБ статус[†]
- **40%** получают трансплантацию костного мозга^{††}
- **6,1** месяца медиана общей выживаемости[‡]
- **11,5** месяцев у пациентов с инверсией МРБ статуса^{‡‡2}

Управляемый профиль безопасности¹

Для получения полной информации о препарате обращайтесь к полной инструкции по медицинскому применению препарата БЛИНЦИТО

Используются округленные значения (за исключением общей выживаемости). * Пациенты первично рефрактерные после индукционной терапии ИЛИ пациенты с рецидивом в течение 12 месяцев после наступления первой ремиссии ИЛИ пациенты с рецидивом в течение 12 месяцев после трансплантации костного мозга ИЛИ пациенты, не ответившие на первую и последующую противорецидивную терапию И $\geq 10\%$ бластов в костном мозге. ** Первичная конечная точка (n=189). † Дополнительная конечная точка у пациентов с доступным для оценки статусом МРБ (n=73). †† Вторичная конечная точка (32/81 пациентов). ‡ Вторичная конечная точка (n=189).

Полная ремиссия = $\leq 5\%$ бластов в костном мозге, отсутствие клинических проявлений болезни и полное восстановление показателей периферической крови (Тромбоциты $> 100,000/\text{мкл}$, абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $> 1,000/\text{мкл}$). Полная ремиссия с частичным гематологическим восстановлением $\leq 5\%$ бластов в костном мозге, отсутствие клинических проявлений заболевания и частичное восстановление показателей периферической крови (Тромбоциты $> 50,000/\text{мкл}$ и АЧН $> 500/\text{мкл}$). МРБ (минимальная резидуальная болезнь) = менее 10^4 бластных клеток, определяемых методом аллель-специфической ПЦР (полимеразная цепная реакция) в реальном времени для выявления клональных перестроек генов иммуноглобулина или рецепторов T-лимфоцитов, подтвержденным центральной лабораторией (чувствительность метода $\leq 10^{-4}$ определяемых бластов).

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата БЛИНЦИТО. 2. Topp MS, et al, Lancet Oncol 2015;16(1):57-66.

AMGEN[®]
Реклама

RU-P-103-0117-044714

Первые результаты исследования терапии рецидивов высокой группы риска у детей по пилотному протоколу ALL-REZ-2016

Ю.Ю. Дьяконова¹, Н.В. Мякова¹, Д.В. Литвинов¹, Л.Н. Шелихова¹, М.А. Масчан¹,
Ю.Г. Абугова¹, В.В. Фоминых¹, Д.А. Евстратов¹, О.И. Быданов^{1,2}, Е.Е. Курникова¹,
А.М. Попов¹, Ю.В. Ольшанская¹, А.И. Карачунский¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва
² Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь

Контактная информация:
Дьяконова Юлия Юрьевна,
врач-гематолог отделения онкогематологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: Yulia.diakonova@gmail.com

За последние десятилетия произошли значительные улучшения в лечении впервые выявленного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), но прогноз рецидивов при этом заболевании существенно хуже, смертность гораздо выше. Необходимы новые подходы и опции противорецидивной терапии. По результатам предыдущего исследования – противорецидивного протокола ALL-REZ-2014, включение в терапию препаратов бортезомиб, идарубицин, навельбин, не используемых в лечении первого острого периода, не привело к значимому улучшению показателя стойкой ремиссии, особенно при рецидивах В-ОЛЛ, за счет рефрактерности к химиотерапии, смертности от инфекционных и токсических осложнений. В статье представлены предварительные результаты пилотного протокола ALL-REZ-2016 для лечения рецидивов ОЛЛ высоких групп риска. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ. В период с 01.08.2016 по 01.12.2018 в исследование ALL-REZ-2016 были включены 42 пациента НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России в возрасте 1–18 лет с первым рецидивом ОЛЛ без транслокации t(9;22), относящиеся только к высокой группе риска (S3, S4, S5). Пациентам с В-ОЛЛ перед началом исследования проводили аферез CD3+ лимфоцитов. С целью определения эффективности и токсичности клофарабина и флюдарабина пациентов с В-ОЛЛ после циторедуктивной фазы с преднизолоном 60 мг/м² рандомизировали на блоки с клофарABIном или флюдарABIном. Следующим этапом терапии для этих пациентов был курс блинатумомаба (28 дней) с еженедельными инфузиями аутолимфоцитов (всего 4 введения). Все пациенты с Т-ОЛЛ получали протокол N (11 дней), затем, учитывая данные о меньшей эффективности неларабина для Т3/4 ОЛЛ, пациенты с Т3/4 вариантами получали блоки с клофарABIном, а пациенты с Т1/2 вариантами – блоки с неларабином. При достижении ремиссии все пациенты получали аллогенную ТКМ. В исследование были включены 42 пациента (63,8% – мальчики); медиана возраста – 9,9 года (от 2,7 до 16,2 года); преобладали В-иммуноварианты ОЛЛ (61,7%). Для всех иммуновариантов рецидивов ОЛЛ 2-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 47,7% (ДИ +/-8%); при куммулятивном риске повторного рецидива – 27,1% (ДИ +/-7,6%). У пациентов с В-иммунофенотипом БСВ составила 55% (+/-10%); риск рецидивов – 30% (+/-9,9%); при Т-иммуноварианте – 35% (+/-13%) и 21,2% (+/-12%) соответственно. Мы не отмечали выраженной токсичности при использовании блинатумомаба, но на терапии клофарABIном/флюдарABIном столкнулись с тяжелыми инфекционными осложнениями на фоне длительной иммуносупрессии и аплазии. Данное исследование продемонстрировало улучшение результатов терапии у пациентов с В-ОЛЛ по сравнению с исследованием ALL-REZ-2104; использование инфузии CD3+ аутолимфоцитов на фоне непрерывной инфузии блинатумомаба показало свою эффективность. Результаты терапии пациентов с Т-иммунофенотипом ОЛЛ остаются неудовлетворительными вследствие рефрактерности к химиотерапии. На сегодняшний день недостаточное количество пациентов, включенных в исследование, не позволяет сделать окончательные выводы.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, рецидив, дети, терапия, блинатумомаб

Дьяконова Ю.Ю. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 12–21.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-12-21

First results of pilot protocol ALL-REZ-2016 for children with high risk groups of relapsed acute lymphoblastic leukemia

Yu.Yu. Dyakonova¹, N.V. Myakova¹, D.V. Litvinov¹, L.N. Shelikhova¹, M.A. Maschan¹, Yu.G. Abugova¹, V.V. Fominykh¹, D.A. Yevstratov¹, O.I. Bydanov^{1,2}, E.E. Kurnikova¹, A.M. Popov¹, Yu.V. Olshanskaya¹, A.I. Karachunsky¹

¹ Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

² Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus

© 2019 by NMRC PHOI

Correspondence:

Yulia Yu. Dyakonova, MD, hematology, Department of oncohematology, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1 E-mail: Yulia.dyakonova@gmail.com

Despite remarkable improvements in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) over last decades, relapse still carries a poor prognosis with considerable morbidity and mortality. New strategies and approaches are extremely needed. According to the results of previous protocol ALL-REZ-2014 despite the implementation of bortezomib, as well as idarubicin and navelbine, which have not been used in first-line therapy, the new protocol had demonstrated no significant improvement in reaching a steady remission, especially for B-ALL relapses. The therapy results for the high risk group patients still far from optimal due to refractoriness to chemotherapy, death from infectious complications, as well as acute chemotherapy toxicity. This article demonstrates first results of pilot protocol ALL-REZ-2016 for high risk ALL relapses, which was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. Between 01.08.2016 and 01.12.2018 42 patients from our center were enrolled in ALL-REZ-2016 study. Patients aged 1–18 years with a first relapse of ALL without t(9;22) translocation were eligible, we included only high risk groups (S3, S4, S5) patients in this study. CD3+ apheresis was made before treatment for all patients with B-cell phenotype. To determine the efficiency and toxicity of fludarabine- and clofarabine-including chemotherapy regimens after the preliminary phase with prednisone 60mg/m², for patients with B-ALL randomization for blocks with fludarabine or clofarabine was performed. The next stage of the therapy was a course with blinatumomab (28 days) and weekly autologous lymphocyte infusions (x 4). ALL patients with T-ALL got 11 days of protocol N, and then studying the efficiency of clofarabine 52 mg/m² for TIII/TIV was planned, since nelarabine has been shown to be inefficient for this category. For the patients with T/II ALL, nelarabine 650 mg/m² therapy was given after protocol N. If remission was attained, a stem cell transplant was performed for all patients without delay. 42 patients were enrolled, the median age was 9.9 years (range 2.7–16.2), there was male predominance (63.8%), the majority had B-cell phenotype (61.7%). The estimated 2-year event-free survival (EFS) across all immunophenotypes was 47.7% (SE+/-8%) and a cumulative incidence of second relapse (CIR) was 27.1% (SE+/-7.6%). Patients with B-ALL had EFS 55% +/-10% and CIR 30.0% +/-9.9%, T-ALL had EFS 35% +/-13% and CIR 21.2% +/-12%. We did not observe serious toxicity when using blinatumomab. The use of clofarabine and fludarabine was accompanied by deep immunosuppression and severe infectious episodes. Results for patients with B-cell relapses are much better then in previous protocol ALL-REZ-2014, using of autologous CD3+ lymphocytes infusion once a week during the continuous blinatumomab therapy is effective. For T-ALL relapses results remain unsatisfactory due to refractoriness, but number of patients is still small for final conclusions.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, relapse, children, treatment, blinatumomab

Dyakonova Yu.Yu., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (1): 0–0.
DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-11-16

При первичном остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) 5-летняя выживаемость у детей составляет 90%, но терапия рецидивов по-прежнему остается непростой задачей и требует инновационных подходов. Общая выживаемость при рецидивах ОЛЛ зависит от многих факторов – времени наступления рецидива, выхода в ремиссию, уровня минимальной остаточной болезни (*minimal residual disease* – MRD), определяющей продолжительность ремиссии, токсичности проводимой терапии. Оптимизация режимов индукции ремиссии происходит по мере разработки новых моделей таргетной терапии [1].

В 2013 году в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (далее – НМИЦ ДГОИ) был разработан протокол ALL-REZ-2014 на основе оригинального протокола BFM с целью улучшения результатов терапии рецидивов ОЛЛ высоких групп риска, то есть очень ранних, ранних и Т-линейных [2–8]. Основные проблемы, с которыми сталкиваются такие пациенты, – трудности достижения второй ремиссии и повторные рецидивы. Кроме того, заключительным этапом в лечении рецидивов высоких групп риска является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), а основополагающий прогностический фак-

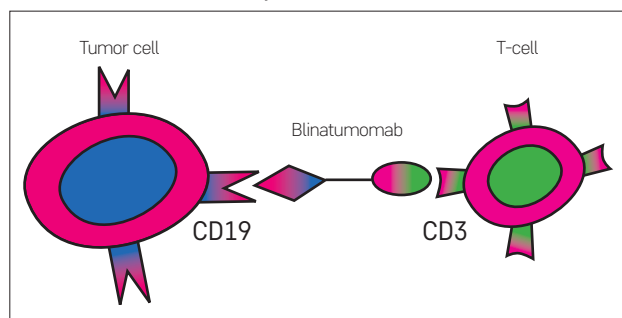
тор ее успеха – низкий или негативный уровень предшествующей MRD. Главной целью настоящего исследования было достижение необходимого уровня MRD перед ТГСК без увеличения риска токсических осложнений [9].

За последние несколько лет произошел большой прогресс в терапии рецидивов ОЛЛ, связанный прежде всего с внедрением новых таргетных препаратов и клеточных технологий. Моноклональные антитела (конъюгированные и неконъюгированные), биспецифические антитела, иммунные *checkpoint*-ингибиторы, химерный антигенный рецептор Т-лимфоцитов (CAR-T-клеточная терапия) способствовали прогрессу в терапии рецидивов ОЛЛ [10–11]. Новые терапевтические возможности и анализ результатов позволили нам разработать пилотный протокол ALL-REZ-2016 для терапии рецидивов только высоких групп риска (S3/S4/S5). Основным инновационным подходом заключается во внедрении в стратегию лечения В-ОЛЛ препарата блинатумомаб, который в ряде исследований, в том числе у детей, подтвердил свою эффективность в терапии рефрактерных рецидивов ОЛЛ, включая рецидивы после аллогенной ТГСК (алло-ТГСК) [12]. Блинатумомаб представляет собой биспецифическое одноцепочечное антитело-конструктор, связывающее в единый синапс CD19+

опухолевые клетки и CD3+ Т-лимфоциты, в результате чего лимфоциты высвобождают протеолитические ферменты, провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α), что приводит к лизису опухолевых клеток-мишеней. CD19 экспрессируется на опухолевых В-лимфоцитах как на ранних, так и на более продвинутых стадиях созревания, являясь идеальным таргетным антигеном [10, 11, 13, 14]. Механизм действия блинатумомаба представлен на рисунке 1.

Рисунок 1

Механизм действия блинатумомаба



Понимая механизм действия блинатумомаба, легко предвидеть, что в условиях аплазии и тотального отсутствия лимфоцитов после лимфоплетирующей терапии его эффективность будет сильно скомпрометирована. Так возникла идея проведения пациенту афереза CD3+ лимфоцитов до начала химиотерапии с дальнейшей инфузией продуктов афереза непосредственно во время курса введения препарата – это инновационное решение в данном протоколе.

Кроме того, в исследовании ALL-REZ-2016 была поставлена задача оценить эффективность и токсичность двух антинуклеозидных аналогов клофарабина и флюдарабина для В-ОЛЛ путем рандомизации на блоки с данными антинуклеозидами в сочетании с цитозаром и идарубицином [15]. При разработке пилотного протокола были учтены результаты проводимого ранее в НМИЦ ДГОИ анализа применения неларабина при Т-ОЛЛ в зависимости от иммунофенотипа. В результате данного исследования в случае применения неларабина у всех пациентов с Т1-вариантом лейкемии была достигнута ремиссия; более чем у 80% пациентов проведена алло-ТГСК, а бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 50%. У пациентов с вариантом Т1V лишь в 40% случаев зарегистрирована полная ремиссия, а БСВ не превысила 20% [16]. Эти выводы легли в основу стратификации терапии Т-ОЛЛ в зависимости от иммунофенотипа.

Цель настоящего исследования – анализ эффективности и безопасности пилотного протокола ALL-REZ-2016 для лечения рецидивов ОЛЛ высоких групп риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Протокол ALL-REZ-2016 поддержан Независимым этическим комитетом НМИЦ ДГОИ и утвержден решением Ученого совета. В настоящее исследование за период с 01.08.16 по 01.12.18 были включены 47 детей, удовлетворявших критериям включения; их законные представители (родители) подписали информированное согласие.

Критерии включения в исследование:

1. ОЛЛ, первый рецидив или первично-рефрактерное течение.
2. Диагноз рецидива ОЛЛ установлен или подтвержден при проведении морфологического, цитохимического и иммунологического анализов опухолевых клеток костного мозга в соответствующих лабораториях НМИЦ ДГОИ.
3. Стратификация на высокую группу риска (S3/S4/S5).
4. Для В-ОЛЛ – эффективный аферез аутологических CD3+ лимфоцитов перед началом лимфоплетирующей терапии.
5. Возраст в момент постановки диагноза менее 18 лет.
6. Отсутствие транслокации t(9;22).
7. Отсутствие тяжелых фоновых заболеваний, препятствующих лечению по протоколу (множественные пороки развития, порок сердца, метаболические расстройства и др.).
8. Отсутствие у пациента полиорганной недостаточности или неконтролируемого инфекционного процесса.

Диагностику рецидива ОЛЛ во всех случаях проводили общепринятыми методами – путем цитологического и цитохимического исследований мазков костного мозга с морфологической оценкой согласно FAB-критериям. Иммунофенотипирование бластных клеток в костном мозге при диагностике и отслеживании MRD выполняли на проточном цитометре согласно стандартным процедурам; иммунологические варианты ОЛЛ определяли по стандартным лабораторным протоколам. Цитогенетическое исследование костного мозга проводили всем пациентам при диагностике рецидива, а в случаях обнаружения специфической аномалии – в контрольных точках.

Определения, используемые в данном исследовании: определение рецидивов по локализации:

Изолированный костномозговой рецидив регистрировали при наличии по крайней мере 25% лимфобластов в костном мозге без признаков экстрамедуллярной лейкемической инфильтрации. В случаях с доказанной экстрамедуллярной лейкемической инфильтрацией **комбинированный костномозговой рецидив** диагностировали при наличии более 5% лимфобластов в костном мозге.

Тестикулярный рецидив устанавливали в случае клинически пораженного яичка. При одностороннем клиническом вовлечении необходимо проведение биопсии контралатерального яичка во время орхэктомии.

Нейрорецидив диагностировали в следующих случаях:

- наличие бластных клеток при цитологическом исследовании ликвора при цитозе $10/\text{мм}^3$ и более;
- наличие паралича черепно-мозговых нервов даже при отсутствии бластных клеток в ликворе и отсутствии внутримозгового образования, по данным компьютерной томографии;
- выявление опухолевых образований в головном мозге и в мозговой оболочке при помощи инструментальных методов обследования.

Ремиссию диагностировали при обнаружении в костномозговом пунктате не более 5% бластных клеток при полиморфной цитологической картине костного мозга, нормальном анализе крови и ликвора и отсутствии экстрамедуллярных проявлений лейкоза.

MRD определяли методом проточной цитофлуориметрии. **Негативными** считали значения MRD менее 0,01%.

Определение рецидивов по срокам возникновения:

- поздний рецидив – более 6 мес. от момента завершения терапии;
- ранний – 18–30 мес. от даты постановки первичного диагноза;
- очень ранний – менее 18 мес. от даты постановки первичного диагноза.

Стратификацию на группы риска проводили по иммунофенотипу (Т/В), срокам возникновения и локализации рецидива.

Резистентность к химиотерапии (non-responder) определяли в зависимости от иммунофенотипа: для В-ОЛЛ – в случае отсутствия ремиссии после курса блинатумаба; при Т-ОЛЛ – в случае отсутствия ремиссии после блоков R6 с неларабином (Т I–II ва-

риант) или после блока HR9NEW с клофарabiном (Т III–IV вариант).

Смерть в индукции (ранняя смерть) регистрировали у пациентов, погибших в первые 60 дней терапии или до момента констатации ремиссии.

Смерть в ремиссии констатировали при гибели детей от различных причин при отсутствии признаков лейкоза.

В исследовании ALL-REZ-2014 была выделена отдельная группа риска S5. К ней относились пациенты с В-линейным иммунофенотипом с очень ранним рецидивом (в течение 12 мес. от момента постановки диагноза), а также все первично-рефрактерные пациенты (отсутствие ремиссии после трех блоков по протоколу MB). В исследовании ALL-REZ-2016 мы сохранили выделение данной группы риска.

Критерии распределения больных на группы риска представлены в *таблице 1*. В пилотное исследование включали только пациентов групп риска S3/S4/S5. Потерянных из-под наблюдения пациентов (LFU) в нашем исследовании не было.

Лечение

Дизайн протокола представлен на *рисунке 2*. Для пациентов всех групп планирование ТГСК было обязательным с момента их поступления в НМИЦ ДГОИ для лечения рецидива ОЛЛ, при этом в случае достижения ремиссии ее проведение осуществлялось в максимально короткие сроки.

Пациенты с В-ОЛЛ всех групп риска получали недельный курс циторедукции с метилпреднизолоном, далее их рандомизировали на блоки с антинуклеозидными аналогами – клофарабин в дозе $52 \text{ мг}/\text{м}^2$ либо флюдарабин в стандартной дозе $30 \text{ мг}/\text{м}^2$. Остальные препараты, входящие в соответствующие блоки: цитозар – $1 \text{ г}/\text{м}^2$ в 1–5-й дни; идарубицин – $8 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 3–5-й дни и преднизолон – $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1–5-й дни.

Всем пациентам во время циторедукции проводили аферез CD3+ аутолимфоцитов. Сбор моноклеаров инициировали, если число CD3+ клеток в пери-

Таблица 1

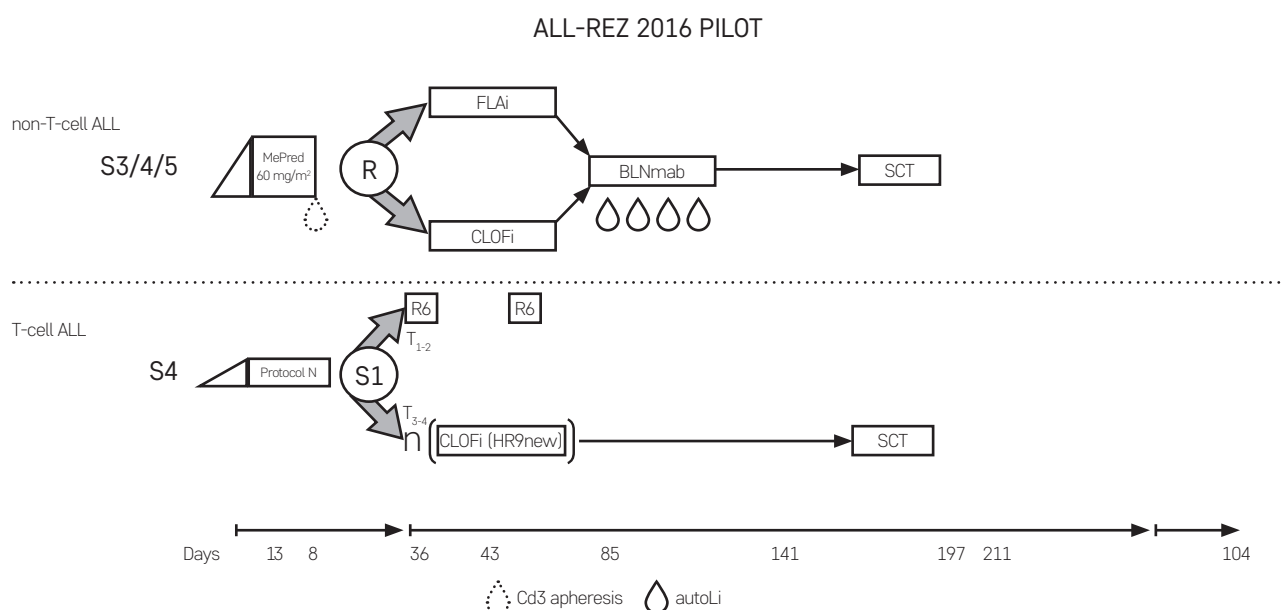
Стратификация и определение групп риска

Рецидив	Группа риска					
	non-T-ALL			T-ALL		
	изолированный экстрамедуллярн.	комбинированный костномозговой	изолированный костномозговой	изолированный экстрамедуллярн.	комбинированный костномозговой	изолированный костномозговой
Очень ранний	S2	S4	S4	S4	S4	S4
Ранний	S2	S2	S3	S2 (BMT)*	S4	S4
Поздний	S1	S2	S2	S2 (BMT)*	S4	S4
S5 (non-T-ALL)						
● Первично-рефрактерные пациенты (отсутствие ремиссии после 3 блоков терапии для высокого риска)						
● Развитие 1-го рецидива после программной терапии в течение 1 года от момента постановки диагноза						
● Развитие 2-го рецидива, диагностированного в течение 1 года от момента диагностики 1-го рецидива						

* Проведение аллогенной ТГСК обязательно.

Рисунок 2

Дизайн протокола ALL-REZ-2016



ферической крови (ПК) было не менее $0,3 \times 10^6/\text{мл}$ в случае отсутствия циркулирующих бластов; не менее $0,5 \times 10^6/\text{мл}$ – при среднем количестве циркулирующих бластов и не менее $1 \times 10^6/\text{мл}$, если в ПК выявлялись $\geq 60\%$ бластных клеток. Пациентам, у которых не удавалось редуцировать число циркулирующих бластов ниже 90% , и/или количество CD3+ клеток у них было ниже $0,3 \times 10^6/\text{мл}$, аферез не проводили.

Лейкаферезы выполняли с применением программы сбора мононуклеаров на сепараторах *Spectra Optia*, программное обеспечение версии 9 и 11 (*Terumo BCT, Lakewood, CO, USA*) или *Cobe Spectra*, программное обеспечение версия 6.1 (*Terumo BCT, Lakewood, CO, USA*).

Продукт афереза делили на четыре равные части и криоконсервировали; медиана собранной дозы CD3+ составляла $2,59 \times 10 \times 10^7/\text{кг}$ ($1,27-7,7 \times 10 \times 10^7/\text{кг}$) на каждое введение.

На 15-й день от начала блоков при отсутствии течения неконтролируемой инфекции всем пациентам начинали 28-дневный курс блинатумаба в дозировках, установленных для детей. Инициальная доза для детей с массой тела менее 45 кг составляла $5 \text{ мкг}/\text{м}^2$ в течение 7 дней, затем $15 \text{ мкг}/\text{м}^2/\text{сут}$ в течение 21 дня. При массе тела пациента более 45 кг доза препарата составляла 9 и 28 $\text{мкг}/\text{сут}$ соответственно. Все пациенты получали во время курса 4-кратные инфузии аутолимфоцитов в 1-й, 8-й, 15-й и 22-й дни.

Пациенты с T-ОЛЛ в индукции получали протокол N в объеме первых 11 дней: бортезомиб, винорельбин, идарубицин, PEG-ASP (пегелированная аспаргиназа). Далее пациентов стратифицировали на терапию в зависимости от иммунофенотипа ОЛЛ. Дети с ОЛЛ T1-II-иммуноварианта получали блок с

неларабином (R6), с TIII-IV иммуновариантом – блок CLOFi (HR9new) с клофарабином.

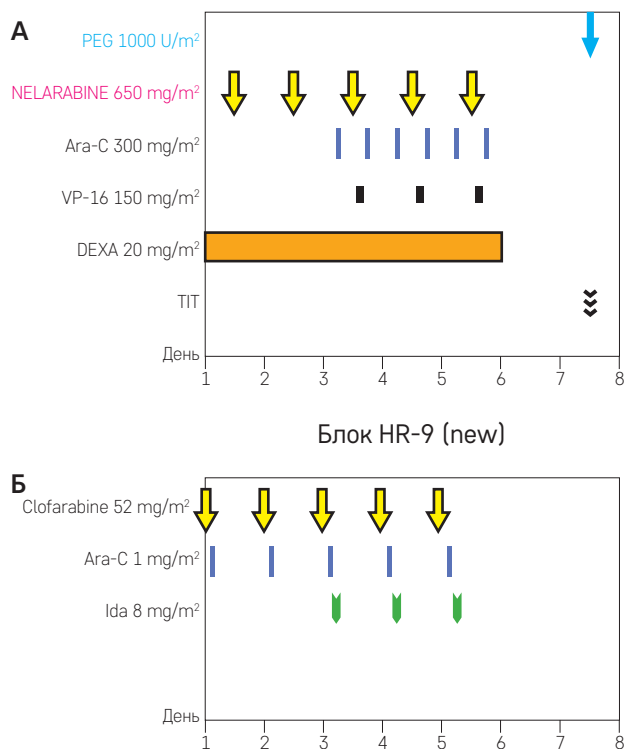
Всем пациентам проводили проспективное мониторингирование MRD для оценки качества ремиссии. В случае достижения MRD $0,01\%$ (10^{-4}) и менее, а также при отсутствии противопоказаний по соматическому статусу следующим этапом всем пациентам выполняли алло-ТГСК; при отсутствии совместимого родственного донора – гаплоидентичную ТГСК. При отсутствии технических трудностей, связанных с оборудованием, всем пациентам старше 3 лет проводили тотальное облучение тела (TBI) в СОД 12 Гр как этап кондиционирования.

Для проведения ЦНС-профилактики использовали три препарата в возрастных дозах перед ключевыми элементами протокола. Схемы введения и дозовый режим препаратов представлены на рисунке 3.

Организация исследования и статистический анализ. В исследовании ALL-REZ-2016 (период проведения: 01.08.2016–01.12.2018) принимали участие пациенты отделений НМИЦ ДГОИ. Результаты терапии рецидива ОЛЛ оценивали с учетом числа пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия (ПР), количества ранних смертей, рецидивов, летальных исходов в ПР и числа пациентов, находящихся в продолжительной полной ремиссии (ППР), а также показателей бессобытийной (БСВ) и общей (ОВ) выживаемости, рассчитанных по методу Каплана–Майера. Для сравнения кривых выживаемости использовали непараметрический *log-rank* критерий. Выживаемость рассчитывали от даты диагностики рецидива ОЛЛ до даты наступления неблагоприятного события или даты последнего контакта с пациентом. При оценке БСВ событиями считались: смерть в индукции, смерть в ремиссии, 2-й и последующий

Рисунок 3

Схемы блоков: А – блок R6; Б – блок Clofi/HR9new



рецидивы, вторая опухоль, рефрактерность к терапии (*non-responder*). У пациентов, не достигших ремиссии, датой наступления события считалась нулевая точка (дата диагноза).

При сравнении групп пациентов по категориальным признакам использовали критерий χ^2 или критерий Фишера.

Статистические вычисления выполнены с помощью программ *Prizma Graphpad*, версия 7.0 (*GraphPad Software Inc*, Сан-Диего, США), *STATISTICA 6.0* (*Statsoft Inc*, Талса, США) и программы R, версия 2.4.0. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Таблица 2

Инициальные характеристики пациентов

Параметры	ALL-REZ-2016	%
Всего	47	100
Мальчики	30	63,8
Девочки	17	36,2
Возраст, медиана, лет	9,9 (2,7–16,2)	
B-ALL	29	61,7
T-ALL	18	38,3
Очень ранний рецидив	33	70,2
Ранний рецидив	12	25,5
Поздний рецидив	2	4,3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в базе данных исследовательской группы ALL-REZ-2016 в период с 01.08.2016 по 01.12.2018 были зарегистрированы 50 пациентов. Из исследования были исключены 3 человека в связи с невозможностью проведения процедуры афереза аутолимфоцитов (тотальный бластоз в периферической крови, крайне низкое для афереза количество CD3+ лимфоцитов). Из 47 пациентов, включенных в исследование, 5 человек находились на очень ранних этапах лечения и не вошли в статистический анализ.

Инициальные характеристики пациентов по полу, возрасту, иммунофенотипу и срокам возникновения рецидива представлены в таблице 2. Мальчиков было значительно больше, чем девочек; возрастные границы – в пределах от 2 до 16 лет (медиана – 9,9 года); преобладали пациенты с B-иммунофенотипом. Доля T-линейного лейкоза в рецидиве (практически 40%) значительно преобладает над таковой при впервые выявленном Т-ОЛЛ (не более 13%).

Учитывая селекцию в исследовании только пациентов групп высокого риска, с суперранними и ранними рецидивами, лишь 4% имели поздние рецидивы.

Результаты терапии представлены в таблице 3.

Индукционная летальность составила 4,8%, что среди пациентов сугубо высокой группы риска не является высоким показателем. Все случаи летальности были обусловлены генерализованной инфекцией: сепсис с высевом *Pseudomonas aeruginosa*, которой пациент был колонизирован при поступлении, и сепсис с высевом *Acinetobacter baumannii*. Смерти в ремиссии не зарегистрированы.

Уровень достижения ремиссии до ТГСК (то есть ответ на терапию) для B-ОЛЛ составил 84%, для Т-ОЛЛ – 56%.

Результаты терапии у всех пациентов представлены на рисунке 4. Для всех иммунофенотипов 2-лет-

Таблица 3

Результаты терапии по протоколу ALL-REZ-2016

Пациенты	Все варианты		B-ALL		T-ALL		p
	n	%	n	%	n	%	
Всего	42	100	26	100	16	100	
Смерть в индукции	2	4,7	1	3,8	1	6,3	0,7224
Non-responder	9	21,4	3	11,6	6	37,5	0,0465
Полная ремиссия (CR)	31	73,8	22	84,6	9	56,2	0,0423
Смерть в ремиссии	0	0	0	0,0	0	0,0	
Рецидив	10	23,8	7	26,9	3	18,8	0,5459
CCR	21	50	15	57,7	6	37,5	0,2037

няя БСВ составила 50%. Все пациенты, находящиеся в полной продолжительной ремиссии, получили ТГСК.

Результаты терапии пациентов в зависимости от иммунофенотипа представлены на рисунке 5. Очевидна разница в БСВ между Т- и В-иммунофенотипами: у В-ОЛЛ она существенно выше – 55%, а при Т-ОЛЛ – только 35%.

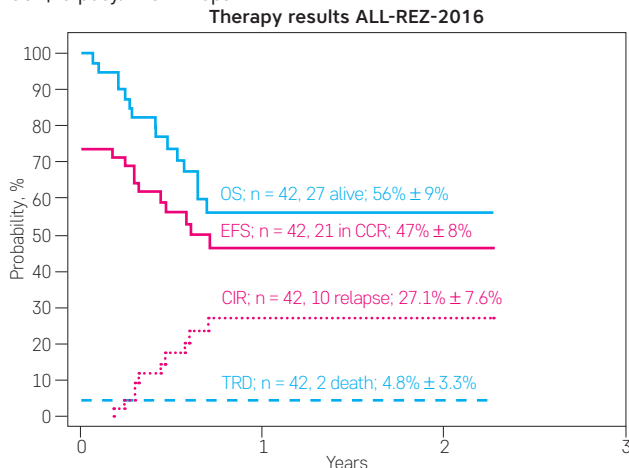
Сбор моноклеаров выполнен 26 детям (16 мальчикам и 10 девочкам); медиана возраста – 7,5 года (от 1 года 11 мес. до 14 лет); медиана массы тела – 28 кг (от 12 до 65 кг). Медиана числа лейкоцитов в периферической крови в день афереза – $2,88 \times 10^6/\text{мл}$ (от $0,71$ до $23,6 \times 10^6/\text{мл}$); медиана абсолютного числа $\text{CD}3+$ – $1,11 \times 10 \times 10^6/\text{мл}$ (от $0,565$ до $3,56 \times 10^6$ мл). Циркуляция бластных клеток в периферической крови выявлена у 14 детей, но точные значения в день афереза известны не для всех, так как некоторым детям с высоким бластозом проводили циторедуктивную терапию и повторное измерение не выполняли. Продолжительность афереза выбирали с учетом массы тела пациента и абсолютного количества $\text{CD}3+$ в ПК; медиана продолжительности – 271 мин (от 175 до 388 мин).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полихимиотерапия короткими интенсивными курсами зарекомендовала себя как успешная форма индукционной и консолидирующей терапии первых рецидивов ОЛЛ. Она сопровождается профилактическим (лечебным) облучением головного мозга и поддерживающей терапией. Такие факторы, как время рецидива, локализация рецидива, иммунофенотип ОЛЛ, позволили провести стратификацию пациентов в группы риска по вероятности развития второго рецидива. Группа высокого риска нуждается в дальнейшей интенсификации консолидирующей терапии путем проведения алло-ТГСК. Эта опция должна соблюдаться при показаниях к ней в первом рецидиве и является практически облигатной при повторных рецидивах.

Рисунок 4

Общие результаты терапии



Лечение детей с рецидивами ОЛЛ не является центром проспективных мультицентровых исследований в такой же степени, как лечение первичного ОЛЛ. Часто пациенты лечатся по малым пилотным или I/II-фазовым исследованиям в отсутствие централизованного сбора данных. Эта ситуация отражается в публикациях, где описаны результаты исследования, но не лечебные протоколы, которые применялись. Различия в эффективности и интенсивности первичного лечения, так же как различные определения и факторы риска, создают трудности при сравнении с этими исследованиями.

Pediatric Oncology Group (POG) использует риск-адаптированную ПХТ и лучевую терапию у детей с рецидивами ОЛЛ. По сравнению с ALL-REZ BFM протоколами это лечение менее интенсивно, но более продолжительно, с небольшими перерывами в лечении. Результаты такой стратегии сравнимы с таковыми в группе ALL-REZ BFM: 60% БСВ – в группе S2 и 45% – в группе S3–4 [21].

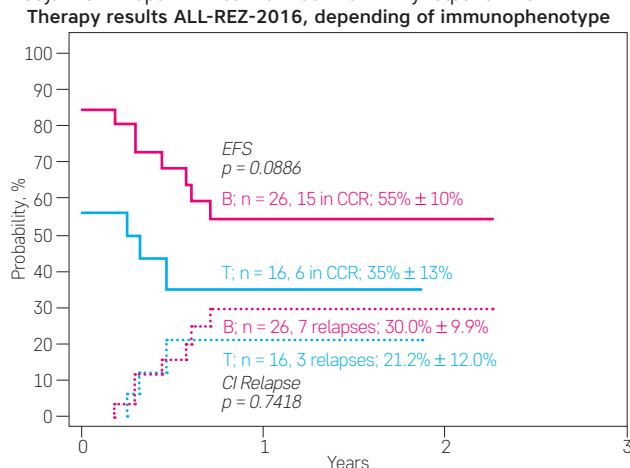
Исследовательская группа Скандинавских стран (NOPHO) также опубликовала сопоставимые с БФМ общие результаты гетерогенного лечения детей с рецидивами ОЛЛ, разделенными по времени возникновения рецидива. По данным ретроспективного анализа, проведение ТГСК от родственного донора привело к значительному улучшению результатов по сравнению только с химиолучевой терапией у детей с ранними костномозговыми рецидивами [22].

Группа CCG опубликовала результаты лечения большого количества пациентов с рецидивами ОЛЛ: уровень 5-летней выживаемости – 27%, при этом выход в ремиссию наблюдался у 80% пациентов [23].

Эффективность ТГСК напрямую коррелирует с наличием MRD-негативной ремиссии, достигнутой и поддерживаемой до процедуры трансплантации. Для рефрактерных пациентов и пациентов со вторым рецидивом достижение ремиссии – сложная задача из-за значительной предлеченности и ограниченного количества новых активных химиопрепаратов.

Рисунок 5

Результаты терапии в зависимости от иммунофенотипа



Для пациентов с Т-линейным ОЛЛ препаратом 2-й (или 3-й) линии, несомненно, является неларабин, эффективность которого доказана многочисленными клиническими исследованиями. Что касается больных с рецидивными и рефрактерными видами В-линейной лейкемии, то сегодня «официальный» препарат 3-й линии – клофарабин, однако, к сожалению, он активен не во всех случаях резистентных форм и достаточно токсичен.

Клинические исследования блинатумомаба были начаты в 2001 году. Первыми пациентами в *dose-escalation* исследовании стали взрослые с неходжкинскими лимфомами и хроническим лимфолейкозом. Оказалось, что период полураспада препарата при дозе 0,75–3 мкг/м² составляет всего 2 ч, поэтому был предложен продленный 24-часовой путь введения. Эти же режимы отработаны для детей. Препарат вводят в течение 28 дней, перерыв между курсами – 2 нед. Обычно пациенты находятся в стационаре, однако при небольшом объеме опухоли и отсутствии побочных эффектов они могут получать лечение в амбулаторном режиме. В исследовании I–II фазы у детей с рецидивным/рефрактерным преВ-ОЛЛ пациенты получали до пяти таких курсов, и блинатумомаб показал хорошую антилейкемическую активность, позволяя уже после двух курсов достичь ремиссии и получить алло-ТГСК [18–20]. В таблице 4 представлены некоторые клинические исследования, которые в настоящее время проводятся у детей и взрослых с преВ-ОЛЛ.

Блинатумомаб также нашел применение при рецидивах ОЛЛ после алло-ТГСК. В различных

исследованиях с немногочисленным пока количеством пациентов введение блинатумомаба в дозе 15 мкг/кг/сут приводило к MRD-негативному ответу в среднем у 30% пациентов. Как правило, это были пациенты с морфологически верифицированными бластами в различные сроки после ТГСК. Донорские лимфоциты в костном мозге в рецидиве после ТГСК активируются при назначении блинатумомаба, что приводит к противолейкемическому эффекту и позволяет, по возможности, провести повторную ТГСК [17].

Таким образом, по данным различных исследований, блинатумомаб зарекомендовал себя как препарат, который в монотерапии позволяет добиться клинко-гематологической ремиссии у пациентов с рецидивами и рефрактерными В-линейными ОЛЛ. Кроме того, блинатумомаб эффективен в цитогенетически неблагоприятных группах, его токсичность управляема и менее опасна, чем токсичность интенсивной химиотерапии.

Основное условие проведения ТГСК при лечении ранних рецидивов и рефрактерных форм ОЛЛ – достижение и поддержание клинко-гематологической ремиссии с низким уровнем MRD (не более 10⁻³). По данным международных кооперативных групп, результаты терапии ранних и суперранних рецидивов по-прежнему не оптимальны, БСВ не превышает 60% у тех пациентов, которым удалось достичь MRD-негативной ремиссии и получить ТГСК [10].

По результатам пилотного протокола ALL-REZ-2016, нам удалось достичь общей БСВ, равной

Таблица 4

Клинические исследования препарата блинатумомаб у взрослых и детей с В-ОЛЛ [17]

Фаза	Название	Диагноз	Основной вопрос исследования	Дополнительные задачи
II	<i>Phase 2 Trial of Blinatumomab in Philadelphia Positive/BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia</i>	Ph+ В-ALL Рефрактерный или не переносящий ингибиторы тирозинкиназы	CR, CRh в течение 2 циклов	MRD ремиссия в течение 2 циклов • длительность CR, CRh • OS • сколько дошло до ТГСК
III	<i>Blinatumomab in Treating Younger Patients With Relapsed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia</i>	В-ALL у взрослых • В-ALL у детей • рецидивы В-ALL у детей и взрослых	DFS	MRD • уровень морфологической CR • сколько дошло до ТГСК
II	<i>Blinatumomab and Combination Chemotherapy or Dasatinib, Prednisone, and Blinatumomab in Treating Older Patients With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia</i>	Ph+ t(9;22)(q34;q11.2) В-ALL у взрослых	OS	CR • DFS • RR • MRD негативность • Токсичность
III	<i>Phase 3 Trial of Blinatumomab vs Investigator's Choice of Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory ALL</i>	Ph- В-ALL • рефрактерный к терапии индукции или второй линии • нелеченый ранний (менее 12 мес.) 1-й рецидив • нелеченый 2-й и более рецидив • любой рецидив после алло-ТГСК	OS	CR в течение 12 недель • длительность CR • уровень MRD ремиссии • качество жизни • побочные эффекты • сколько дошло до ТГСК • сколько выработало антитела к блинатумомабу • EFS
III	<i>Combination Chemotherapy With or Without Blinatumomab in Treating Patients With Newly Diagnosed BCR-ABL Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia</i>	В-ALL у взрослых • нелеченый В-ALL у взрослых	OS	MRD • побочные эффекты

Примечание: В-ALL – В-линейный ОЛЛ, CR – полная ремиссия, CRh – полная ремиссия с частичным восстановлением гемопоэза, HSCT – ТГСК, MRD – минимальная резидуальная болезнь, OS – общая выживаемость, DFS – безрецидивная выживаемость, EFS – бессобытийная выживаемость, RR – уровень ответа, Ph – Филадельфийская хромосома.

50%; БСВ для В-иммуновариантов составила 58%. При этом показатель летальности, связанной с терапией, сократился до 4,7%. Уровень достижения ремиссии для В-ОЛЛ превысил 80% и был достаточно приемлем для Т-ОЛЛ – 56%.

В сравнении с протоколом ALL-REZ-2014 БСВ в группе высокого риска составляла 31,5% как для В-ОЛЛ, так и для Т-линейных рецидивов. Высоким в предыдущем протоколе оказался уровень летальности, связанной с терапией, – 20%, в основном обусловленный инфекционными осложнениями.

Учитывая механизм действия биспецифического антитела блинатумомаб, его применение в условиях аплазии, а также тотальное отсутствие CD3+ лимфоцитов, применение его после лимфодеплетизирующей терапии менее эффективно. Но рефрактерность к химиотерапии рецидивов высокой группы риска диктует необходимость применения сразу в первой линии противорецидивной терапии интенсивных блоков, приводящих к длительной аплазии. Мы разработали и внедрили методику, позволяющую начинать инфузию блинатумомаба практически сразу по окончании курса лимфодеплетизирующей терапии. Всем пациентам с В-ОЛЛ производили аферез CD3+ аутолимфоцитов; продукт афереза был разделен на четыре введения. Пациенты получали инфузии аутолимфоцитов равномерно во время 28-дневного курса. Достаточным считалось количество CD3+ лимфоцитов $2,59 \times 10 \times 10^7/\text{кг}$ (от $1,27$ до $7,7 \times 10 \times 10^7/\text{кг}$). Исходя из полученных результатов, 85% пациентов (22 из 26 детей) достигли ремиссии к моменту окончания курса, что говорит об эффективности применения инфузии собранных аутолимфоцитов.

В результате произошло улучшение показателя БСВ для В-линейных ОЛЛ по сравнению с предыдущим исследованием. За период с 2014 года по настоящее время не произошло существенных изменений в принципах работы отделений, организации сестринской работы, сопроводительной терапии. Можно говорить, что увеличение показателя БСВ связано с улучшением технологии лечения прежде всего для В-линейных рецидивов ОЛЛ. Инновационным является аферез аутолимфоцитов и последующие инфузии собранных CD3+ пациенту непосредственно в аплазии во время курса блинатумомаба.

Оценка токсичности блинатумомаба не была целью данной работы, но можно отметить, что одним из самых частых проявлений синдрома выброса цитокинов стала фебрильная лихорадка. У 3 пациентов развились судороги, по этой причине лишь одному пациенту курс блинатумомаба был прерван и далее не возобновлялся, остальные продолжили терапию на фоне противосудорожных препаратов. Вышеизложенное позволяет считать токсичность препарата вполне приемлемой.

Токсичность блоков с клофарабином/флюдарабином достаточно высока. Прежде всего мы столкнулись с инфекционными осложнениями, такими как сепсис, энтероколит, мукозит, что потребовало проведения комбинированной противомикробной и массивной сопроводительной терапии, но не привело к увеличению смертности от инфекционных осложнений. Пока мы не можем сделать отдельное заключение об эффективности применения клофарабина и флюдарабина, так как рандомизация продолжается, выводы будут сделаны в дальнейшем.

Ситуация в терапии Т-линейных рецидивов остается достаточно серьезной; БСВ сохраняется на уровне 37%. В условиях стратификации, проводимой в зависимости от иммунофенотипа, остается большое количество пациентов, не ответивших на терапию (*non-responder*), – 37%. На данный момент в исследование включены лишь 16 пациентов с Т-ОЛЛ; обсуждать результаты стратификации слишком рано, необходим дальнейший набор пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние несколько лет произошел основной прорыв в терапии В-иммуновариантов ОЛЛ, он связан с развитием новых клеточных технологий, разработкой новых видов моноклональных антител. Это обуславливает дальнейший переход от токсичной химиотерапии к таргетной терапии. Для Т-ОЛЛ сегодня существует гораздо меньше терапевтических опций и возможностей таргетной терапии. Неларабин – по-прежнему единственный препарат с селективной токсичностью к Т-клеточным предшественникам, он остается основным терапевтическим элементом при лечении рефрактерных форм Т-ОЛЛ. Рецидивы Т-ОЛЛ, по-видимому, требуют индивидуальных подходов к терапии, в том числе к режимам кондиционирования и планированию ТГСК.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы выражают благодарность компании «Амджен» и благотворительному фонду «Подари жизнь».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Dyakonova Yu.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8725-7532>
Myakova N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4779-1896>
Litvinov D.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7461-0050>
Shelikhova L.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0520-5630>
Maschan M.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1735-0093>
Abugova Yu.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5201-6475>
Fominykh V.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2294-0821>
Yevstratov D.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2801-7421>
Bydanov O.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3232-2322>
Kurnikova E.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4767-5382>
Popov A.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0889-6986>
Olshanskaya Yu.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2352-7716>
Karachunsky A.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Литература

1. Man L.M., Morris A.L., Keng M. New Therapeutic Strategies in Acute Lymphocytic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2017; 12 (3): 197–206.
2. Henze G., v Stackelberg A., Eckert C. ALL-REZ BFM – the consecutive trials for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Klin Padiatr* 2013; 225 (Suppl 1): S73–8.
3. Gandhi V., Plunkett W., Weller S., Du M., Ayres M., Rodriguez C.O.Jr., et al. Evaluation of the combination of nelarabine and fludarabine in leukemias: clinical response, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in leukemia cells. *J Clin Oncol* 2001 Apr 15; 19 (8): 2142–52.
4. Дьяконова Ю.Ю., Быданов О.И., Мякова Н.В., Абугова Ю.Г., Алейникова О.В., Аракаев О.Р. Результаты противорецидивной терапии острого лимфобластного лейкоза у детей по пилотному протоколу ALL-REZ-MB-2014. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017; 16 (3): 7–14.
5. Szczepanek J., Pogorzala M., Konatkowska B., Juraszewska E., Badowska W., Olejnik I., Kuzmich M. Differential ex vivo activity of bortezomib in newly diagnosed paediatric acute lymphoblastic and myeloblastic leukaemia. *Anticancer Res* 2010; 30 (6): 2119–24.
6. Messinger Y., Boklan J., Goldberg J., DuBois S.G., Oesterheld J., Abla O., et al. Combination of clofarabine, cyclophosphamide, and etoposide for relapsed or refractory childhood and adolescent acute myeloid leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2017 May; 34 (4): 187–98.
7. Hochberg J., Zahler S., Geyer M.B., Chen N., Krajewski J., Harrison L., et al. The safety and efficacy of clofarabine in combination with high-dose cytarabine and total body irradiation myeloablative conditioning and allogeneic stem cell transplantation in children, adolescents, and young adults (CAYA) with poor-risk acute leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2018; 54: 226–35.
8. Kadia T.M., Gandhi V. Nelarabine in the treatment of pediatric and adult patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *Expert Rev Hematol* 2017; 10 (1): 1–8.
9. Bader P., Hancock J., Kreyenberg H., Goulden N.J., Niethammer D., Oakhill A., et al. Minimal residual disease (MRD) status prior to allogeneic stem cell transplantation is a powerful predictor for post-transplant outcome in children with ALL 2002; 16 (9): 1668–72.
10. Thomas X. Novel approaches to pediatric leukemia treatment. *Expert Rev. Anticancer Ther* 2015; 15 (7): 81128.
11. Hoelzer D. Novel antibody-based therapies for acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 243–9.
12. Demichelis-Gómez R., Pérez-Sámano D., Bourlon C. Bispecific Antibodies in Hematologic Malignancies: When, to Whom, and How Should Be Best Used? *Curr Oncol Rep* 2019 Feb 4; 21 (2): 17.
13. Ribera J.M. Efficacy and safety of bispecific T-cell engager blinatumomab and the potential to improve leukemia-free survival in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol* 2017; 10 (12): 1057–67.
14. Topp M.S., Stelljes M., Zugmaier G., Barnette P., Heffner L.T.Jr., Trippett T., et al. Blinatumomab retreatment after relapse in patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2018 Feb; 32 (2): 562–5.
15. Mustafa O., Abdalla K., AlAzmi A.A., Elimam N., Abrar M.B., Jastaniah W. FLAG/FLAG-IDA regimen for children with relapsed/refractory acute leukemia in the era of targeted novel therapies. *J Oncol Pharm Pract* 2018 Dec; 5: 1–8. Doi: 10.1177/1078155218817816
16. Дьяконова Ю.Ю., Быданов О.И., Попов А.М., Олышанская Ю.В., Бойченко Э.Г., Алейникова О.В. Роль наларабина в лечении Т-клеточной острой лимфобластной лейкемии: обзор литературы и результаты собственных исследований. *Терапевтический архив* 2018; 7: 38–50.
17. Jing A., Anjali Advani. Current status of antibody therapy in ALL. *Br J Haematol* 2015 Feb; 168 (4): 471–80. Doi: 10.1111/bjh.13205
18. Benjamin J.E., Stein A. The role of blinatumomab in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Ther Advan Hematol* 2016; 7 (3): 142–56.
19. Kantarjian H., Stein A., Gokbuget 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; 376: 836–47.
20. Folan S.A., Rexwinkle A., Autry J., Bryan J.C. Blinatumomab: Bridging the Gap in Adult Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2016; 16 (S1): S2–5.
21. Abshire T.C., Pollock B.H., Billett A.L., Bradley P., Buchanan G.R. Weekly polyethylene glycol conjugated L-asparaginase compared with biweekly dosing produces superior induction remission rates in childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 2000; 96 (5): 1709–15.
22. Schroeder H., Gustafsson G., Saarinen-Pihkala U.M., Glomstein A., et al. Allogeneic bone marrow transplantation in second remission of childhood acute lymphoblastic leukemia: a population-based case control study from the Nordic countries. *Bone Marrow Transplantation* 1999; 23: 555–60.
23. Ko R.H., Ji L., Barnette P., Bostrom B., Hutchinson R., Raetz E., et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (4): 648–54.

Клинические и электрофизиологические аспекты метотрексатовой энцефалопатии в педиатрической практике

Е.А. Коршунова, А.Ю. Захарова, Е.А. Тихомирова, С.П. Хомякова,
О.Б. Меришавян, С.Н. Масихина, И.В. Серкова

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

Контактная информация:

Коршунова Екатерина Алексеевна,
канд. мед. наук, врач-невролог
консультативного отделения НМИЦ
детской гематологии, онкологии и
иммунологии им. Дмитрия Рогачева
Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: ekaterina.korshynova@fccho-
moscow.ru

Один из побочных эффектов метотрексата – подострая энцефалопатия, которая характеризуется рядом определенных неврологических симптомов, наличием лейкоэнцефалопатии, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), и медленноволновой активностью на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Цель работы – определение клинико-электрофизиологических характеристик метотрексатовой энцефалопатии у детей с различными типами опухолей, а также сопоставление полученных данных с литературными. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 31 пациента в возрасте от 1,5 до 17 лет с подострой метотрексатовой энцефалопатией. У большинства пациентов ($n = 26$) был диагностирован острый лимфобластный лейкоз. Согласно терапевтическим протоколам пациенты получали внутривенное, интратекальное и интравентрикулярное введение метотрексата. Степень тяжести метотрексатовой энцефалопатии определяли по шкале NCI-CTCAE, версия 4.0. ЭЭГ-исследования проводили всем; МРТ – 26 пациентам. Метотрексатовая энцефалопатия развилась через 2–12 сут (в среднем $5,3 \pm 3,2$ сут) после введения метотрексата. Энцефалопатия 1-й степени тяжести имела место в 35,5% случаев; 2-й степени – в 19,4%; 3-й и 4-й степеней – в 25,8 и 19,4% случаев соответственно. Повторные симптомы при продолжении терапии развились у 5 пациентов. Наиболее частые неврологические симптомы: патологическая сонливость (50,1%), нарушение сознания (32,3%), когнитивные нарушения (25,8%), эпилептические приступы (19,6%) и атаксия (19,6%). Регресс неврологических симптомов наблюдался у 26 пациентов через 1–10 сут (в среднем $3,3 \pm 2,2$ сут); у 5 пациентов сохранялся стойкий неврологический дефицит. ЭЭГ-паттерн был представлен диффузной тета-активностью (39%), тета-дельта активностью (42%), дельта-активностью (6,5%), бета-активностью (3,0%), снижением амплитуды альфа-ритма (6,5%) и не был изменен у 1 пациента. По данным МРТ, в 84,6% случаев выявлены признаки лейкоэнцефалопатии. Установлена зависимость между изменениями на ЭЭГ, сроками дебюта и разрешения энцефалопатии. При этом между тяжестью энцефалопатии, ЭЭГ-картиной, способом введения метотрексата, возрастом пациента, клиренсом метотрексата и сопутствующей неврологической патологией связи не отмечено. Полученные нами результаты в целом сходны с зарубежными данными о клинической картине и сроках дебюта метотрексатовой энцефалопатии. У пациентов с метотрексатовой энцефалопатией ЭЭГ не всегда была представлена диффузной медленноволновой активностью тета-диапазона. Для корректной оценки результатов электрофизиологического исследования при метотрексатовой энцефалопатии пациентам рекомендовано проведение инициального ЭЭГ-исследования. Требуется дальнейшее изучение факторов риска метотрексатовой энцефалопатии.

Ключевые слова: метотрексат, энцефалопатия, нейротоксичность, ЭЭГ, медленноволновая активность

Коршунова Е.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 22–33.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-22-33

© 2019 by NMRC PHOI

Correspondence:

Ekaterin A. Korshunova, MD, PhD,
neurologist of Outpatient Consultative
Unit Dmitriy Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology, Immunology
Ministry of Healthcare of Russian
Federation.
Address: Russia 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: ekaterina.korshynova@fccho-
moscow.ru

Clinical and electrophysiological characteristics of methotrexate encephalopathy in paediatric practice

E.A. Korshunova, A.Yu. Zakharova, E.A. Tikhomirova, S.P. Khomyakova, O.B. Merishavyan,
S.N. Masikhina, I.V. Serkova

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry
of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Methotrexate-induced subacute encephalopathy is one of the side effects of the aforementioned drug. The effect is characterized by certain neurological symptoms, presence of leukoencephalopathy on a magnetic resonance imaging (MRI) and slow-wave activity shown on an electroencephalogram (EEG). The aim of this work is to determine the clinical and electrophysiological characteristics of methotrexate-induced encephalopathy in paediatric patients with various types of cancer, as well as to compare the obtained data with researches and precedents presented in medical literature. The study was approved by the Independent

Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. A retrospective analysis of treatment results was performed on 31 patients aged 1.5–17 who had subacute methotrexate-induced encephalopathy. Most patients ($n = 26$) have been diagnosed with acute lymphoblastic leukemia (ALL). According to the therapeutic protocols, the patients received intravenous, intrathecal and intraventricular methotrexate treatment. The severity of methotrexate-induced encephalopathy was determined according to the NCI-CTCAE scale (version 4.0). All the patients underwent the EEG study. MRI was performed on 26 patients. Methotrexate-induced encephalopathy developed after 2–12 (on average 5.3 ± 3.1) days after methotrexate administration. Encephalopathy of grade I occurred in 35.45% of cases, of grade II – in 19.6%, of grade III and IV – in 25.8 and 19.4% of cases. 5 patients had symptoms recurred after therapy continuation. The most frequent neurological symptoms were: pathological level of sleepiness (50.1%), impaired consciousness (32.3%), cognitive impairment (25.8%), epileptic seizures (19.6%) and ataxia (19.6%). Regression of neurological symptoms occurred in 26 patients after 1–10 (on average 3.3 ± 2.2) days, 5 patients had persistent neurological deficit. The EEG pattern was represented by diffuse theta-wave activity (39%), theta-delta activity (42%), delta activity (6.5%), beta activity (3.0%), a decrease of alpha rhythm amplitude (6.5%), where no changes occurred for only 1 patient. Pathologic changes were seen on MRI in 84.6% of cases. The interdependence between the EEG changes, the time of debut and resolution of encephalopathy has been established. However, there has been no connection found between the severity of encephalopathy, the EEG pattern, the way of methotrexate administration, the age of the patients, the clearance of methotrexate and previous neurological disorders. The data obtained on the clinical picture and the time frame of methotrexate-induced encephalopathy initiation were similar to foreign ones. In different cases of patients with methotrexate-induced encephalopathy, EEG is not always represented as diffuse slow-wave theta-activity. The patients are recommended to undergo initial EEG in order for the electrophysiological studies on methotrexate encephalopathy to be assessed correctly. Further studies of the risk factors of methotrexate-induced encephalopathy are required.

Key words: *methotrexate, encephalopathy, neurotoxicity, EEG, slow-wave activity*

Korshunova E.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (1): 22–33.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-22-33

Метотрексат – антиметаболит, антагонист фолиевой кислоты, широко применяемый для лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), неходжкинских лимфом, остеосарком и опухолей центральной нервной системы (ЦНС). Помимо противоопухолевого действия, препарат может оказывать токсическое действие на ЦНС. У детей с ОЛЛ клинические симптомы метотрексатовой энцефалопатии встречаются в 3,8–18,4% случаев [1–3], при этом, по данным МРТ, лейкоэнцефалопатия является у 35,4–64% пациентов [4–6].

Метотрексат обладает дозозависимым кумулятивным действием, хотя описаны случаи развития энцефалопатии после первого введения препарата. Факторами риска метотрексатовой энцефалопатии считаются высокие дозы и интратекальное введение препарата, сочетание с цитарабином, краниальное облучение, низкий клиренс метотрексата, повышение соотношения «метотрексат/лейковорин» в ликворе в течение 42 ч, повышение гомоцистеина в ликворе, возраст пациента ≥ 10 лет, полиморфизм генов, участвующих в обмене фолатов, транспорте метотрексата, гомеостазе ЦНС и нейрогенезе [1, 7, 8].

Патофизиология метотрексатовой токсичности до конца не выяснена. Метотрексат ингибирует дигидрофолатредуктазу и ряд других ферментов, что приводит к дефициту фолатов, нарушению метилирования аминокислот, снижению синтеза пуринов и пиримидинов и накоплению промежуточных продуктов метаболизма, в частности, гомоцистеина и аденозина [9]. Дефицит фолатов влечет за собой нарушение метилирования белков, включая основной белок миелина, ингибирование фолатзависимого метаболизма нейротрансмиттеров и развитие нейродегенеративных процессов [10, 11]. Гомоцистеин и его метаболиты обладают нейро- и васкулопати-

ческим действием, вызывая оксидативный стресс и снижая церебральную перфузию [12], а также оказывая эксайтотоксическое действие на рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA) [13]. Аденозин угнетает ЦНС, замедляет высвобождение нейротрансмиттеров в синапсах и вызывает цитотоксический отек [14]. В ходе экспериментов при введении метотрексата выявлено достоверное снижение активности глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы [15], что приводит к развитию оксидативного стресса и апоптоза клеток.

Метотрексатовая энцефалопатия может носить острый, подострый и хронический характер. Чаще наблюдается подострая энцефалопатия, развивающаяся через 2–14 сут от введения препарата [1]. Основные симптомы подострой метотрексатовой энцефалопатии: нарушение сознания, гиперсомния, судороги, дизартрия, парезы конечностей и мимической мускулатуры, головная боль, атаксия, когнитивные нарушения; реже – гиперкинезы, нарушение тазовых функций, рвота, психические нарушения [1, 8, 16, 17]. Метотрексатовая энцефалопатия часто разрешается спонтанно в течение 1–7 сут, в ряде случаев требуется назначение кальция фолината [1]. В отдельных случаях симптомы могут сохраняться в течение нескольких месяцев и лет [1, 18], описаны летальные исходы [19]. При продолжении терапии метотрексатом неврологические симптомы могут развиваться повторно [1, 16].

По данным МРТ, при подострой метотрексатовой энцефалопатии наиболее часто выявляют гиперинтенсивный сигнал в режимах T2 и FLAIR от перивентрикулярных областей, чаще – U-образной формы, реже – в виде ограниченных участков в семиовальных центрах при инсультотипичной форме [1, 20]. Диффузионно-взвешенный режим считается более информативным [21, 22]. Изменения на МРТ могут

встречаться примерно у 20,6% асимптомных пациентов или отсутствовать, несмотря на наличие неврологических нарушений [1].

Определенный интерес представляет ЭЭГ-картина у пациентов с метотрексатовой энцефалопатией. После введения метотрексата через 1–2 сут на ЭЭГ отмечается замедление фоновой активности, увеличение индекса тета-активности и соотношения тета/альфа-волн [23]. По данным литературы, у пациентов с метотрексатовой энцефалопатией, помимо «классического» диффузного тета-замедления, описаны умеренно выраженная медленноволновая активность или наличие единичных медленных волн, замедление основного ритма, повышение индекса бета-активности. Тета- и дельта-волны могут также преобладать в центральных, передних или задних отделах полушарий или одной гемисфере либо локализоваться в виде отдельных очагов [17, 19, 24]. У пациентов с судорогами могут отсутствовать эпиплеформные изменения на ЭЭГ [17].

Таким образом, ЭЭГ-картина метотрексатовой энцефалопатии может характеризоваться наличием различных типов активности и не всегда представлена высокоамплитудной диффузной медленноволновой активностью тета-диапазона. Кроме того, у пациентов с ОЛЛ замедление основного ритма может быть отмечено на ЭЭГ еще до начала терапии или на ранних ее сроках (0–10-е сут). Данные изменения на ЭЭГ, по мнению ряда авторов, не отражают наличие или отсутствие нейролейкоза и не являются предиктором осложнений со стороны ЦНС в процессе лечения [25]. Имеются, однако, противоречивые исследования, свидетельствующие, что замедление на инициальной ЭЭГ может коррелировать с числом лейкоцитов в ликворе, а также с иммунологическим типом патологических клеток и вызванными ими метаболическими изменениями [26, 27]. В одной из работ предполагается также, что замедление фоновой активности на ЭЭГ отражает более низкий клиренс метотрексата, поскольку в ходе исследования у пациентов с нормальным клиренсом обычно не выявляли выраженных изменений на ЭЭГ по сравнению с пациентами с замедленным клиренсом [28].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ.

В ретроспективный анализ были включены данные 31 пациента с клиникой метотрексатовой энцефалопатии. Все пациенты получали терапию по поводу основного заболевания в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия

Рогачева в период с января 2015 по июнь 2018 года. Инициальные данные пациентов представлены в таблице 1.

Пациенты получали метотрексат согласно терапевтическим протоколам с введением кальция фолината в зависимости от протокола. Терапия пациентов с ОЛЛ (n = 26) включала фазу индукции с 6 интратекальными введениями метотрексата. В фазе консолидации пациентам со стандартным и промежуточными рисками рецидива (n = 25) внутривенно струйно вводили метотрексат в дозе 30 мг/м², 1 раз в нед.; дозу корректировали в зависимости от числа лейкоцитов. В процессе консолидации проводили три консолидирующие фазы в течение 6 нед. На стадии консолидации интратекальное введение метотрексата было выполнено от 6 до 12 раз в зависимости от ветви протокола. Далее пациенты получали поддерживающую терапию с проведением 6-недельных кон-

Таблица 1
Общая характеристика пациентов с метотрексатовой энцефалопатией

Показатель		n	
Число пациентов		31	
Возраст, лет		1,5–17 (5,95 ± 4,03)	
Мальчики : девочки		13 : 18	
Основной диагноз	ОЛЛ		26
	из них	нейролейкоз	4
		нейрорецидив	1
	НХЛ		3
	Медуллобластома		1
	Остеогенная саркома		1
Сопутствующая патология	Синдром Луи–Бар		1
	Расстройство аутистического спектра		2
Терапия	Протокол ALL-MB 2008		5
	Протокол ALL-MB 2015		18
	Протокол MLL-Baby 2006		1
	Протокол B-NHL-2010		1
	Протокол EURO-LB-2000.		1
	Протокол EUROMOS		1
	Протокол HIT MED 2014		1
	Противорецидивная терапия		3
Краниальное облучение СОД 12 Грей		2	

Примечание: ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз, НХЛ – неходжкинская лимфома, СОД – суммарная очаговая доза.

солидаций и 2-недельных реиндукций. На стадии консолидации при проведении поддерживающей терапии метотрексат вводили в дозе 30 мг/м² внутривенно струйно при наличии центрального венозного доступа или внутримышечно. Интратекальное введение метотрексата на стадии поддерживающей терапии выполнялось на первых трех реиндукциях и каждую реиндукцию по протоколу MLL-Baby 2006. Пациентка с ОЛЛ и высоким риском рецидива получила фазу индукции, 6 HR-блоков с проведением 24-часовой инфузии высокодозного метотрексата в дозе 5 г/м², № 4, 3 консолидации и реиндукции на поддерживающей терапии – всего 15 интратекальных введений препарата. В связи с рецидивом ей были проведены полихимиотерапия с 6 люмбальными пункциями и внутривенное введение метотрексата в дозе 1 г/м² за 36 ч. Другой пациентке с ЦНС-рецидивом после второй реиндукции на поддерживающей терапии было выполнено 6 интравентрикулярных введений метотрексата в дозе 4 мг.

Дозу интратекального метотрексата у пациентов с ОЛЛ и лимфомами корректировали в зависимости от возраста (6 мг – до 1 года; 8 мг – до 2 лет; 10 мг – до 3 лет; 12 мг – после 3 лет), в состав триплета входили цитарабин и преднизолон в возрастной дозировке. Пациенты получили от 6 до 21 интратекального введения препарата (в среднем $13,4 \pm 5,1$) в суммарной дозе от 72 до 252 мг (в среднем $150,0 \pm 59,8$ мг). Двум пациентам с ОЛЛ было проведено краниальное облучение в дозе 12 Гр.

Пациент с рецидивом Т-лимфобластной лимфомы получил 4 суточных инфузии высокодозного метотрексата в дозе 5 г/м², 11 интратекальных введений препарата в дозе 12 мг и пероральный метотрексат в дозе 20 мг/м² в течение 15 нед., еженедельно. В качестве противорецидивной терапии пациенту провели две дополнительные люмбальные пункции с введением триплета и инфузию метотрексата в дозе 1 г/м² за 36 ч. Пациенту с диффузной В-крупноклеточной лимфомой ЦНС было выполнено два введения высокодозного метотрексата в дозе 5 г/кг в виде суточной инфузии и 8 интравентрикулярных введений метотрексата в разовой дозе 3 мг. Пациент с В-лим-

фобластной лимфомой получил 6 интратекальных введений метотрексата в дозе 12 мг и инфузию метотрексата в дозе 5 г/м² за 24 ч. Пациенту с медуллобластомой было проведено 3 цикла с 24-часовой инфузией метотрексата в дозе 5 г/м² в каждом цикле, а также 5 интратентрикулярных введений метотрексата в каждом цикле в дозе 2 мг; в третьем цикле пациент получил 4 введения. Пациент с остеогенной саркомой получил 9 блоков с 4-часовым внутривенным введением метотрексата в дозе 12 г/м² в каждом блоке.

Измерение концентрации метотрексата в плазме в дискретные сроки от начала инфузии проводили у 6 пациентов, получавших длительное введение препарата. При наличии повышенной концентрации метотрексата в зависимости от протокола пациентам вводили кальция фолинат.

Диагноз метотрексатовой энцефалопатии устанавливали на основании появления неврологических симптомов в течение 2 нед. от введения препарата, клинической картины, данных электрофизиологического обследования и нейровизуализации при отсутствии иных причин (сепсис, надпочечниковая недостаточность, гипонатриемия и др.).

Неврологический статус пациентов оценивали по общепринятой схеме с определением уровня сознания по шкале комы Глазго и уровня мышечной силы по стандартной 5-балльной шкале. Степень тяжести судорог и метотрексатовой энцефалопатии определяли по шкале *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE), версия 4.0 (таблица 2).

Видеоэлектроэнцефалография с использованием 19 каналов по международной системе «10-20» с применением дополнительного полиграфического канала электрокардиограммы была проведена на компьютерных электроэнцефалографах-анализаторах «Энцефалан 9» (Медиком МТД, Таганрог) и «Nicolet» (США). Продолжительность непрерывной записи с включением ритмической фотостимуляции на частотах 1–30 Гц составляла не менее 20 мин. Если состояние пациента позволяло, ЭЭГ дополняли пробой с 3-минутной гипервентиляцией. Исследова-

Таблица 2

Определение степени тяжести химиоиндуцированных судорог и энцефалопатии
National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.0

Степень тяжести	I	II	III	IV	V
Судороги	Непродолжительные парциальные судороги без потери сознания	Непродолжительные генерализованные судороги	Повторные судороги, несмотря на медикаментозную терапию	Жизнеугрожающее состояние, некупируемые повторяющиеся судороги	Смерть
Энцефалопатия	Легко выраженные симптомы	Умеренно выраженные симптомы, ограничение повседневной активности	Выраженные симптомы, ограничение самообслуживания	Жизнеугрожающее состояние, требуется неотложное вмешательство	Смерть

ние проводили в течение первых 3 сут от развития неврологических симптомов. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением была выполнена 26 пациентам.

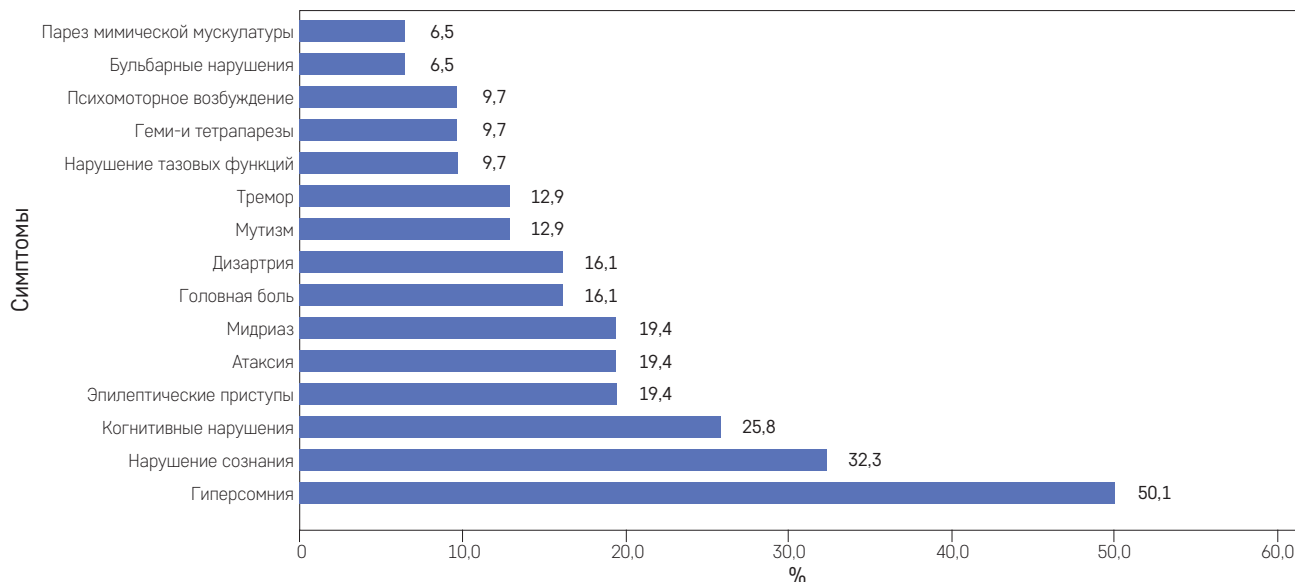
Результаты исследования обработаны с помощью стандартных статистических методов с использованием программы *Statistica 10.0* (StatSoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$); дискретные признаки – в виде частот (%). Гипотезу о равенстве средних в группах сравнения проверяли с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок при нормальном распределении данных и U-теста Манна–Уитни для данных, не подчиняющихся нормальному распределению. Связь показателей выявляли с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции по Пирсону и Спирмену. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сроки дебюта неврологических симптомов у пациентов составляли от 2 до 12 сут (в среднем $5,3 \pm 3,2$ сут) после введения метотрексата. Метотрексатозная энцефалопатия у пациентов с ОЛЛ, получающих терапию по протоколам ALL-MB-2008/2015 и MLL-Baby ($n = 24$), достоверно чаще развивалась на этапе консолидации ремиссии (62,5%) по сравнению с поддерживающей терапией (33,3%; $p = 0,02$). У 1 (4,2%) пациента неврологические симптомы развились на этапе индукции ремиссии после 5-го интратекального введения метотрексата. При ОЛЛ ($n = 26$) дебют метотрексатозной энцефалопатии был отмечен на сроках от 2 до 12 сут (в среднем $5,6 \pm 3,3$ сут).

Рисунок 2

Клинические симптомы метотрексатозной энцефалопатии



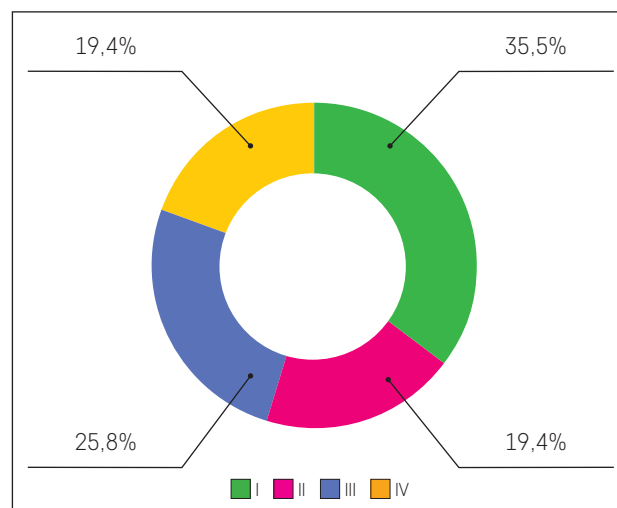
Согласно оценке по шкале NCIC-CTCAE, метотрексатозная энцефалопатия 1-й степени тяжести развивалась у 11 пациентов; 2-й степени – у 6; 3-й степени – у 8 и 4-й степени – у 6 пациентов (рисунки 1).

У 5 пациентов с ОЛЛ были отмечены повторные неврологические эпизоды при продолжении терапии на сроках от 1,5 до 4,5 мес. (в среднем $2,5 \pm 0,5$ мес.) от первых симптомов; у 2 из них энцефалопатия прогрессировала со 2-й до 3-й степени тяжести.

Наиболее часто у пациентов с метотрексатозной энцефалопатией развивалась патологическая сонливость – гиперсомния ($n = 8$). У 10 пациентов зафиксировали нарушение сознания – от оглушения ($n = 7$) до сопора ($n = 3$). Эпилептические приступы развились у 6 пациентов, в том числе повторные генерализованные приступы – у троих. Жалобы на головную боль предъявляли 5 пациентов. Когнитивные нарушения от умеренного снижения памяти до тяжелых нарушений с регрессом навыков имели место

Рисунок 1

Степень тяжести метотрексатозной энцефалопатии



у 8 пациентов. Очаговые неврологические симптомы включали атаксию, мидриаз, снижение фотореакций, тремор, нарушение функции тазовых органов, парезы конечностей и мимической мускулатуры по центральному типу, бульбарный синдром. Нарушение речи в виде дизартрии и мутизма развилось у 9 пациентов (рисунок 2).

С учетом тяжести состояния 8 пациентов были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии; двое из них переведены на искусственную вентиляцию легких. Терапия кальция фолинатом была назначена 26 пациентам; временная отмена метотрексата потребовалась 6 пациентам. Пациенты с судорожным синдромом дополнительно получали

Рисунок 3

Фоновые ЭЭГ-паттерны пациентов с метотрексатовой энцефалопатией

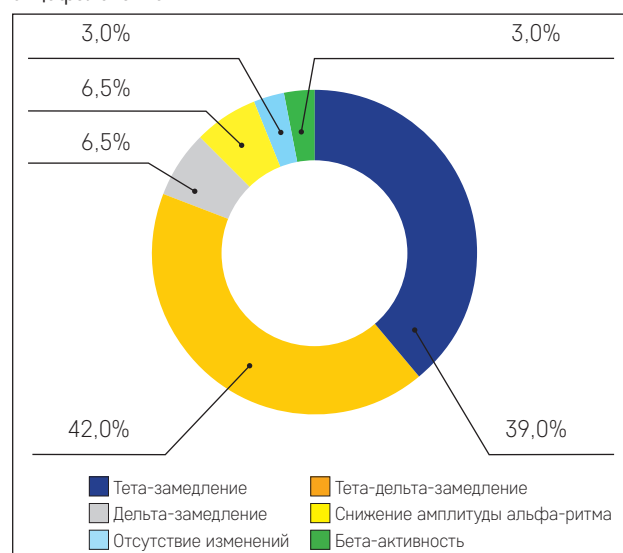
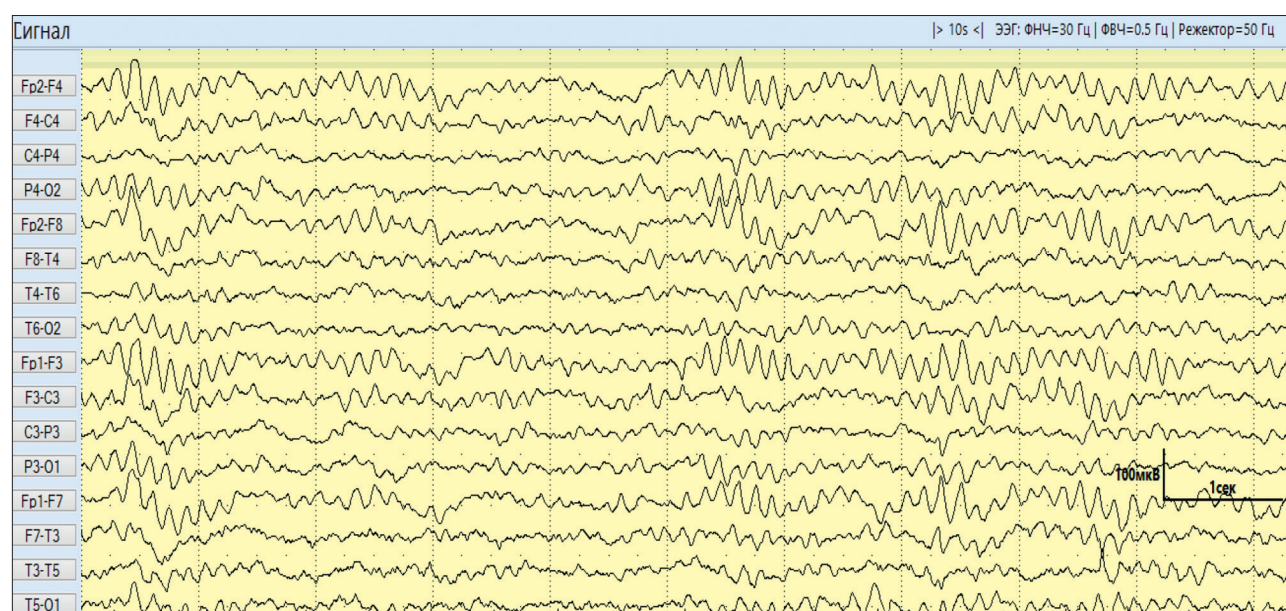


Рисунок 4

ЭЭГ пациента Д., 12 лет: метотрексатовая энцефалопатия 4-й степени тяжести; «классический» паттерн диффузного продолженного тета-замедления; ЭЭГ представлена диффузной ритмической тета-активностью с частотой 6,5–7 Гц и амплитудным преобладанием по передним областям



диазепам, двум пациентам была назначена плановая терапия окскарбазепином и вальпроевой кислотой на 2 и 4 мес. соответственно.

В последующем у всех наблюдаемых пациентов была зафиксирована положительная динамика в неврологическом статусе. Клиническое разрешение симптомов на сроках от 1 до 10 сут (в среднем $3,3 \pm 2,2$ сут) отмечено у 26 пациентов; у 5 из них оно наступило спонтанно. Выявлена прямая корреляционная зависимость между сроком разрешения симптомов и степенью тяжести энцефалопатии ($r = 0,7$; $p < 0,05$). На момент окончания наблюдения у 5 пациентов с энцефалопатией 2-й степени ($n = 1$; срок наблюдения – 4 мес.), 3-й степени ($n = 14$; срок наблюдения – 2 года) и 4-й степени тяжести ($n = 3$; сроки наблюдения – 4 мес., 6 мес. и 2,5 года соответственно) сохранялись когнитивные и координаторные нарушения, а также дизартрия. Среди пациентов с энцефалопатией 4-й степени тяжести одна пациентка скончалась через 4 мес. от инфекционных осложнений.

По данным нейровизуализации ($n = 26$), у 22 (84,6%) пациентов были выявлены контраст-негативные участки измененного МР-сигнала, гиперинтенсивного в режимах T2 и FLAIR, локализованные перивентрикулярно или в области задних рогов боковых желудочков. Следует отметить, что у 4 пациентов с энцефалопатией 1-й ($n = 2$) и 3-й ($n = 2$) степеней тяжести патологические изменения на МРТ отсутствовали.

При появлении неврологической симптоматики изменения на ЭЭГ были выявлены у 30 (96,8%) пациентов. У пациента 4 лет с расстройством аутистического спектра был зарегистрирован аналоговый ритм

с пониженной для его возраста частотой – 4–5 Гц; у него был также диффузно повышен индекс бета-активности средней и высокой частот. При появлении клиники метотрексатовой энцефалопатии частотные характеристики корковой ритмики не изменились, что в данном случае расценено как отсутствие отрицательной ЭЭГ-динамики. Основные ЭЭГ-паттерны пациентов с метотрексатовой энцефалопатией представлены на *рисунке 3*.

Только у 12 пациентов была отмечена высокоамплитудная тета-активность (*рисунки 4–6*); у 13 пациентов преобладало смешанное замедление в тета-дельта-диапазоне (*рисунк 7*); у двоих – замедление в дельта-диапазоне (*рисунк 8*). По данным ЭЭГ,

у пациентов с эпилептическими приступами ($n = 6$) эпилептиформная активность была выявлена только в двух случаях. У одного пациента с гиперсомнией и отсутствием приступов отмечены фокальные эпилептиформные изменения.

Асимметричное распределение активности тета-дельта-диапазона было выявлено у 17 пациентов: по правому полушарию – у 2; по левому полушарию – у 5; в затылочных отведениях – у 3; в теменно-височно-центральных отделах – у 5; в лобных отведениях – у 2. Повышенный индекс быстроволновой бета-активности отмечен у одного пациента, снижение амплитуды основного альфа-ритма (альфа-замедление) – у двоих (*рисунк 9*).

Рисунок 5

ЭЭГ пациентки В., 11 лет: энцефалопатия 2-й степени тяжести; диффузное тета-замедление

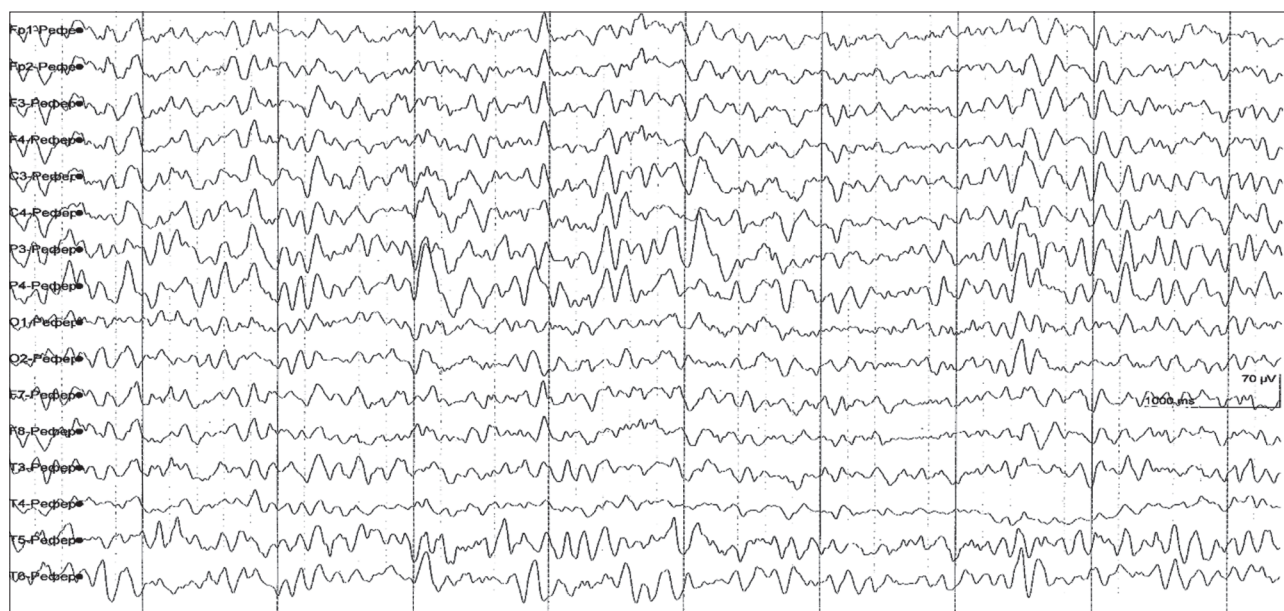
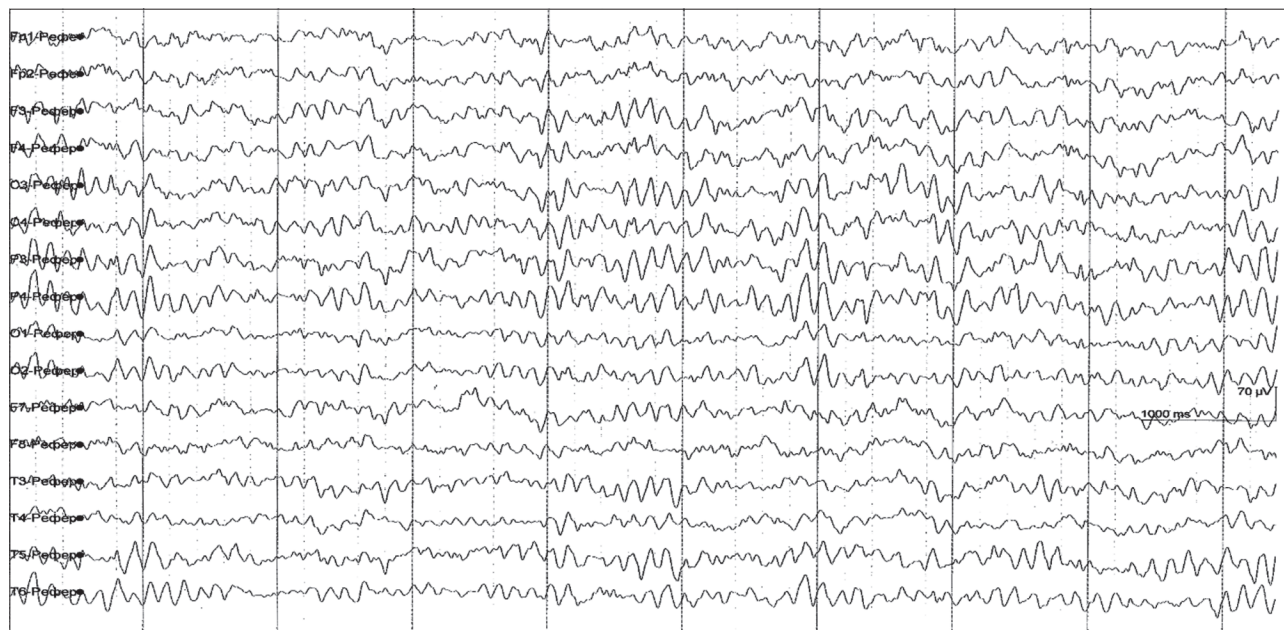


Рисунок 6

ЭЭГ пациентки В., 11 лет, снятая через 5 сут после введения лейковорина: значительное снижение индекса тета-активности, восстановление коркового альфа-ритма с доминирующей частотой 8 Гц



Чем раньше от начала лечения метотрексатом дебютировали признаки энцефалопатии, тем более грубые изменения биоэлектрической активности регистрировали на ЭЭГ. Статистический анализ, проведенный с помощью группирующей переменной, достоверно показал, что развитие клинической симптоматики в сроки $4,8 \pm 2,8$ дня было чаще сопряжено с появлением медленноволновой активности как смешанного тета-дельта, так и дельта-диапазонов. Более поздний дебют – на сроке $8,2 \pm 4,1$ дня сопровождался менее грубыми вариантами дезорганизации корковой ритмики (в том числе замедлением основного ритма). Возраст пациентов с разными сроками дебюта достоверно не отличался ($5,8 \pm 3,7$ и $7,0 \pm 6,0$ лет; $p > 0,05$).

Выявлена обратная корреляционная зависимость между характером ЭЭГ-изменений и сроком развития неврологических симптомов: ЭЭГ пациентов с ранним клиническим дебютом энцефалопатии характеризовалась более выраженной медленноволновой активностью ($r = -0,45$). Кроме того, выявлена зависимость между выраженностью изменений на ЭЭГ и сроком разрешения неврологических симптомов ($r = 0,7$). Корреляция между характером ЭЭГ-изменений и степенью тяжести энцефалопатии отсутствовала.

У пациентов с признаками метотрексатовой энцефалопатии, развившейся на фоне продленной инфузии препарата ($n = 6$), достоверно чаще отмечались такие выраженные ЭЭГ-изменения, как тета-дель-

Рисунок 7

ЭЭГ пациентки Т., 14 лет: метотрексатозная энцефалопатия 4-й степени тяжести, повторные судороги; диффузное продолженное замедление тета-дельта диапазона с амплитудным преобладанием медленных волн по передним областям

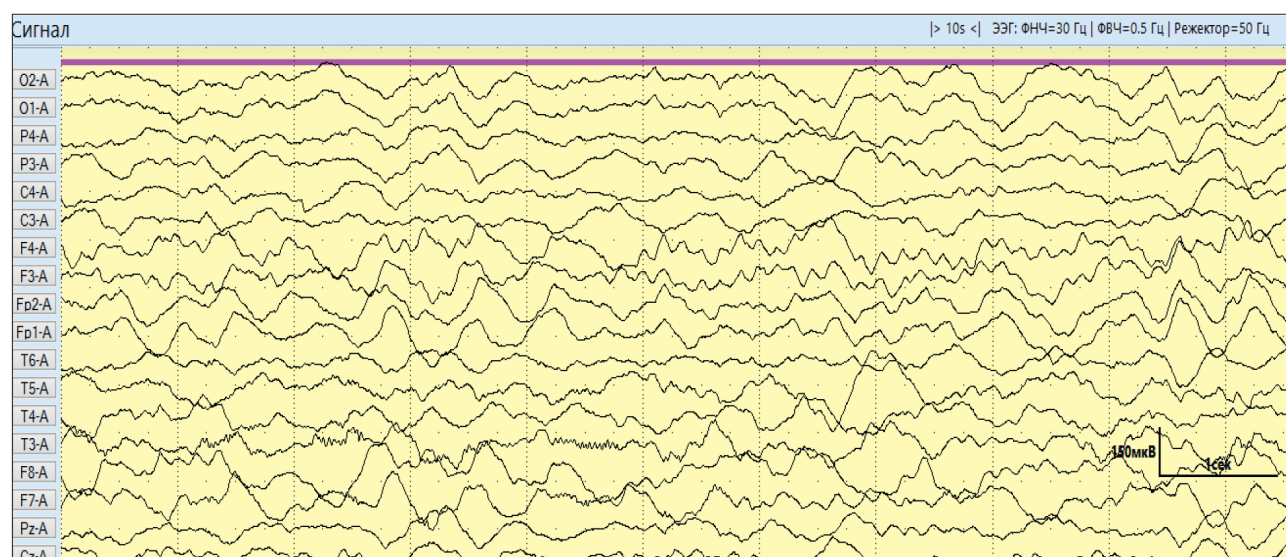
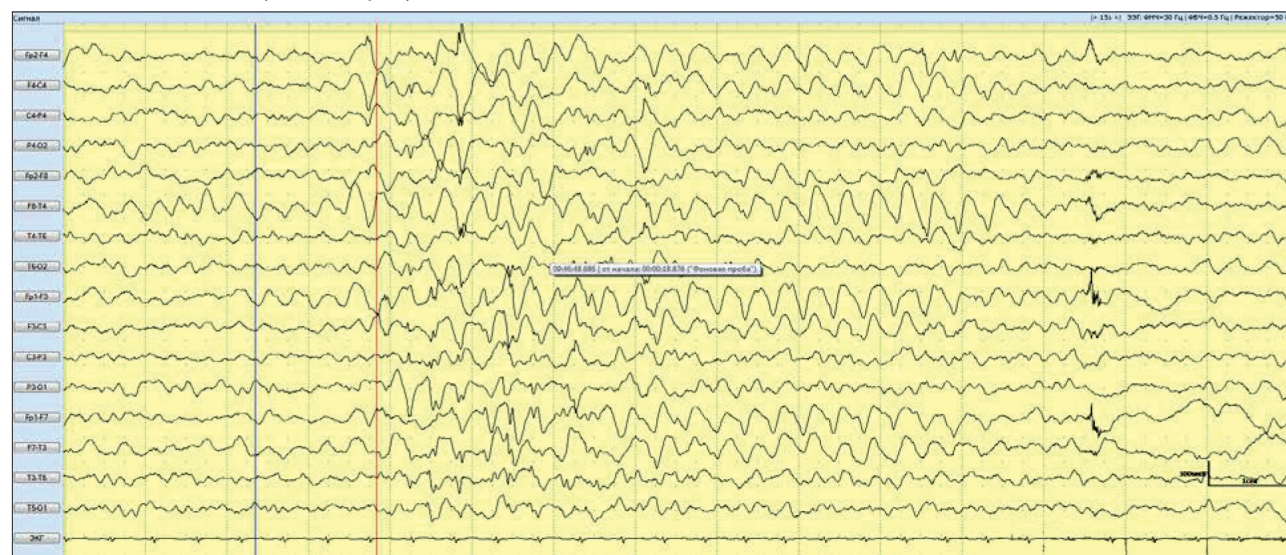


Рисунок 8

ЭЭГ пациентки А., 4 года: энцефалопатия 4-й степени тяжести, генерализованные судороги, кома; в структуре диффузного периодического дельта-замедления с амплитудным преобладанием по передним областям регистрируются одиночные эпилептиформные комплексы типа «спайк-волна», преимущественно в левой лобно-височной зоне, с распространением на гомологичные отделы правого полушария



та-замедление (коэффициент корреляции Спирмена – 0,5). Данным пациентам метотрексат вводили в дозах: 12 г/м² за 4 ч (n = 1); 5 г/м² за 24 ч (n = 3); 5 г/м² за 24 ч и 1 г/м² за 36 ч (n = 2). У пациентов, получавших метотрексат внутривенно струйно, ЭЭГ характеризовалась менее грубыми вариантами дезорганизации коркового ритма ($p < 0,05$). Средний возраст пациентов в первом случае составлял 8,8 года, а во втором – 5,1 года ($p < 0,05$). Способ введения метотрексата (продленная инфузия или струйное введение) не коррелировал со степенью тяжести энцефалопатии. Мы не выявили также достоверных отличий степени тяжести энцефалопатии у детей старше 10 лет (n = 5) по сравнению с детьми младшего возраста ($p > 0,05$). Среди всех пациентов, получавших продленную инфузию метотрексата (n = 6), замедленное его выведение имело место в двух случаях и достоверно не сопровождалось более тяжелым течением энцефалопатии ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наше исследование показало, что подострая метотрексатозная энцефалопатия развивается через 2–12 сут (в среднем $5,3 \pm 3,2$ сут) после введения препарата. У пациентов с ОЛП метотрексатозная энцефалопатия развивалась в среднем через $5,6 \pm 3,3$ сут. Полученные нами результаты в целом совпадают с данным зарубежных исследований (2–14 сут) [1]. В то же время ряд иностранных авторов отмечает более позднее развитие энцефалопатии у детей с ОЛП: через 3–11 сут ($8,1 \pm 2,4$ сут) и 1–15 сут ($8,6 \pm 3,2$ сут) соответственно [1, 7]. Следует уточнить, что в данных исследованиях, помимо интра-текальной терапии и внутривенного струйного

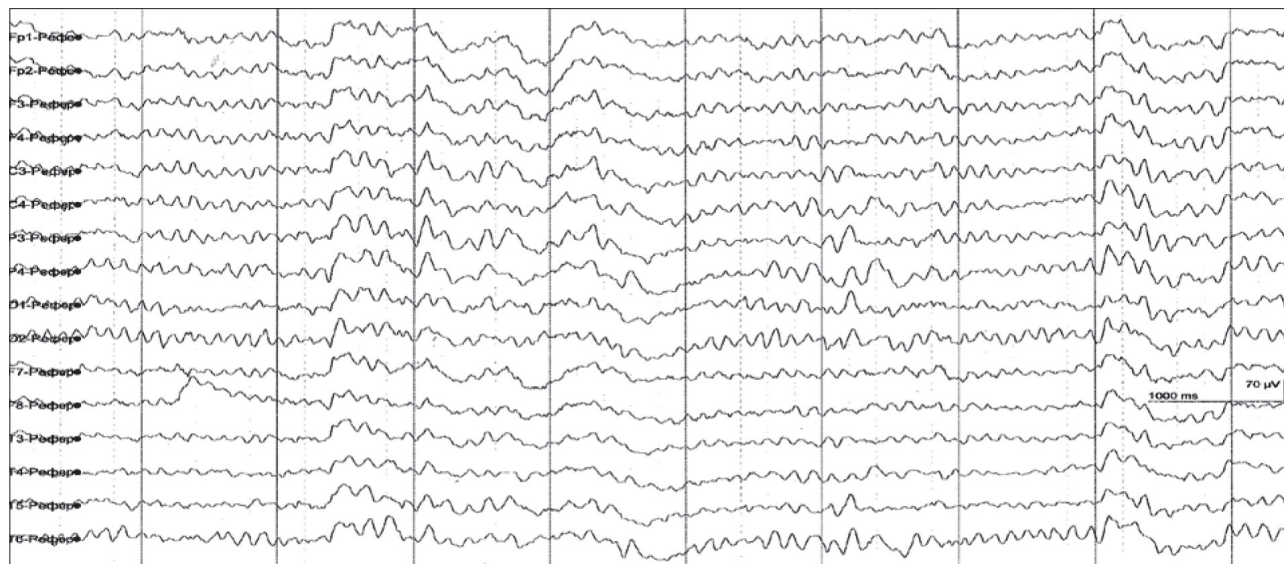
введения метотрексата в дозе 40 и 25 мг/м², пациенты получали продленные инфузии метотрексата: в одном исследовании – в дозе 1 и 5 г/м², в другом – 1,5 и 8 г/м² [1, 7]. Различие в средних сроках дебюта метотрексатозной энцефалопатии у пациентов с ОЛП между нашими и зарубежными данными можно объяснить разными терапевтическими протоколами, дозами и режимами введения метотрексата. Доза внутривенного метотрексата у наших пациентов с ОЛП составляла 30 мг/м²; только одна пациентка получала продленную инфузию в дозе 1 и 5 г/м²; вторая пациентка – дополнительные интравентрикулярные введения препарата.

В ретроспективном исследовании *H. Inhaba и соавт.* (2008) метотрексатозная энцефалопатия у пациентов с различной патологией развивалась через 2–9 сут ($6,5 \pm 2,5$ сут), что несколько ближе к нашим данным [16].

Статистический анализ не выявил достоверной связи между тяжестью метотрексатозной энцефалопатии, возрастом пациентов и способом введения препарата ($p > 0,05$), хотя возраст старше 10 лет и продленная внутривенная инфузия высокодозного метотрексата считаются факторами риска развития энцефалопатии [1]. Не установлена нами связи и между скоростью выведения метотрексата у 6 пациентов и клинко-электрофизиологическими характеристиками энцефалопатии. Полученные результаты можно объяснить неоднородностью исследуемой группы и отсутствием общей выборки пациентов, получающих метотрексат, включая асимптомных пациентов. Кроме того, не все зарубежные авторы отметили достоверную связь между фармакокинетикой метотрексата и энцефалопатией [8]. Факторы риска развития метотрексатозной энцефалопатии требуют

Рисунок 9

ЭЭГ пациента А., 16 лет, достаточно организована; регистрируется основной корковый альфа-ритм с доминирующей частотой 8–8,5 Гц (в предыдущем исследовании – 9,5–10 Гц)



дальнейшего изучения на основе анализа результатов лечения большого количества пациентов.

Клиническая картина подострой метотрексатовой энцефалопатии характеризовалась преимущественно патологической сонливостью, нарушением сознания, эпилептическими приступами и атаксией, что также не противоречит данным литературы [1, 8, 16, 17]. С учетом того, что большинство пациентов получало антидотную терапию кальция фолином, не представляется возможным достоверно оценить количество спонтанно разрешившихся эпизодов. У 5 пациентов неврологическая симптоматика сохранялась спустя месяцы и годы после дебюта. Аналогичные случаи описаны рядом авторов [1, 19]. Нами зафиксировано также повторное развитие клинических симптомов у 5 пациентов с ОЛЛ, что было описано ранее [1, 16]. По данным нейровизуализации, выполненной в ходе исследования, в 84,6% случаев отмечены признаки лейкопатии, а в 15,4% случаев патологические изменения отсутствовали, что также описано зарубежными авторами [1].

Метотрексатозная энцефалопатия у пациентов с ОЛЛ, получающих терапию по протоколам ALL-MB-2008/2015 и MLL-Baby ($n = 24$), достоверно чаще развивалась на этапе консолидации ремиссии (62,5%) по сравнению с поддерживающей терапией (33,3%; $p = 0,02$). У 1 (4,2%) пациента неврологические симптомы развились на этапе индукции ремиссии после 5-го интратекального введения метотрексата.

Помимо «классической» медленноволновой активности тета-диапазона, ЭЭГ пациентов с метотрексатозной энцефалопатией достаточно часто характеризовалась смешанным тета-дельта-замедлением, а в единичных случаях – бета-активностью и замедлением альфа-активности. Кроме того, у 17 пациентов была отмечена асимметрия патологического ритма с преобладанием по передним, задним, центральным отделам или в отдельной гемисфере. Зарубежные авторы обращают внимание на разнообразие ЭЭГ-паттернов у данных пациентов и зачастую их асимметричное распределение [17, 19, 24]. Связь между более выраженным замедлением на ЭЭГ, сроком дебюта неврологической симптоматики и регрессом неврологических симптомов представляет интерес и требует дальнейшего исследования.

Мы не выявили зависимости между степенью тяжести энцефалопатии и характером изменений на ЭЭГ, что можно объяснить малой выборкой пациентов ($n = 31$), различными видами онкологических заболеваний, разными терапевтическими режимами, возрастными особенностями пациентов и наличием у них сопутствующей патологии. В нашем исследовании 80% пациентов не достигли возраста 10 лет;

45% из них были младше 5 лет. Возраст пациентов необходимо учитывать при проведении электроэнцефалографии, поскольку у детей до 8 лет в норме возможна регистрация аналогового коркового ритма с частотой менее 8 Гц. Кроме того, у пациентов с резидуально-органическим поражением ЦНС или расстройствами аутистического спектра может изначально иметь место изменение амплитудно-частотных характеристик основной ритмики, по данным ЭЭГ, что можно считать их «индивидуальной нормой».

Так, у наших пациентов с аутистическими нарушениями ($n = 2$) наблюдалась энцефалопатия 2-й степени тяжести, при этом у одного из них ЭЭГ-картина не претерпела существенных изменений по сравнению с исходными данными, а у второго выявили диффузное тета-замедление, что представляло собой отрицательную ЭЭГ-динамику по сравнению с его инициальной ЭЭГ в виде неустойчивого альфа-ритма пониженной частоты до 5–6 Гц, дезорганизованного умеренно выраженной медленноволновой активностью. У пациентки с синдромом Луи-Бар и энцефалопатией 2-й степени тяжести ЭЭГ характеризовалась «классическим» высокоамплитудным диффузным тета-замедлением. На исходной ЭЭГ этой пациентки был выявлен достаточной частоты альфа-ритм (9 Гц), умеренно дезорганизованный редкими вспышками тета-волн умеренной амплитуды. Данные случаи подтверждают необходимость и важность проведения инициальной ЭЭГ с целью выявления отрицательной ЭЭГ-динамики при наличии сопутствующей неврологической патологии. В нашем исследовании в связи с малым количеством соответствующих пациентов не представлялось возможным установить связь между сопутствующей неврологической патологией и степенью тяжести энцефалопатии.

Следует отметить, что основное заболевание также может влиять на ЭЭГ-картину. К примеру, у детей с медуллобластомой изменения на ЭЭГ могут характеризоваться наличием фоновой медленноволновой активности в задних отделах еще до начала терапии [29].

Нами не установлено зависимости между степенью тяжести энцефалопатии и проведенным краиниальным облучением, поскольку лучевую терапию до развития неврологических симптомов получали только 2 пациента.

Согласно литературным данным, замедление на ЭЭГ у пациентов с ОЛЛ может быть отмечено еще до начала терапии метотрексатом [26, 27]. Большей части пациентов не проводили инициальную ЭЭГ, что, безусловно, затрудняло интерпретацию электрофизиологических изменений на последующих этапах терапии, особенно при отсутствии диффузной высокоамплитудной медленноволновой активности.

ВЫВОДЫ

В нашем исследовании определены клинико-электрофизиологические характеристики метотрексатовой энцефалопатии у детей с различными типами опухолей. Клиническая картина энцефалопатии характеризовалась общемозговой и очаговой симптоматикой; симптомы развивались через 2–12 сут после введения препарата, что близко к данным зарубежной литературы. Факторы риска развития метотрексатовой энцефалопатии требуют дальнейшего изучения.

Полученные нами данные свидетельствуют, что при метотрексатовой энцефалопатии ЭЭГ-картина может не ограничиваться продолженным тета-замедлением. При интерпретации ЭЭГ-изменений необходимо учитывать возраст пациента и наличие у него сопутствующей патологии, способной изме-

нить паттерн ЭЭГ. Большое значение имеют также анализ исходных ЭЭГ-данных и динамическая оценка электрофизиологической картины. В связи с этим мы рекомендуем выполнение инициальной ЭЭГ пациентам, получающим метотрексат согласно терапевтическим протоколам, с целью дальнейшей корректной интерпретации результатов ЭЭГ-изменений в случае развития неврологических симптомов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Korshunova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8274-473X>

Zakharova E.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Tikhomirova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9652-4113>

Литература

- Bhojwani D., Sabin N.D., Pei D., Yang J.J., Khan R.B., Panetta J.C., et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014; 32: 949–59.
- Lo Nigro L., Di Cataldo A., Schiliro G. Acute neurotoxicity in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) treated with intermediate risk protocols. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35 (5): 449–55.
- Mahoney D.H.Jr., Shuster J.J., Nitschke R., Lauer S.J., Steuber C.P., Winick N., et al. Acute neurotoxicity in children with B-precursor acute lymphoid leukaemia: an association with intermediate dose intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy – a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1712–22.
- Asato R., Akiyama Y., Ito M., Kubota M., Okumura R., Miki Y., et al. Nuclear magnetic resonance abnormalities of the cerebral white matter in children with acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma during and after central nervous system prophylactic treatment with intrathecal methotrexate. *Cancer* 1992; 70 (7): 1997–2004.
- Kim J.Y., Kim S.T., Nam D.H., Lee J.I., Park K., Kong D.S. Leukoencephalopathy and disseminated necrotizing leukoencephalopathy following intrathecal methotrexate chemotherapy and radiation therapy for central nerve system lymphoma or leukemia. *J Korean Neurosurg Soc* 2011; 50 (4): 304–10.
- Millan N.C., Pastrana A., Gutter M.R., Zubizarreta P.A., Monges M.S., Felice M.S. Acute and sub-acute neurological toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2018; 65: 86–93.
- Dufourg M.N., Landman-Parker J., Auclerc M.F., Schmitt C., Perel Y., Michel G., et al. Age and high-dose methotrexate are associated to clinical acute encephalopathy in FRALLE 93 trial for acute lymphoblastic leukemia in children. *Leukemia* 2007; 21 (2): 238–47.
- Rubnitz J.E., Relling M.V., Harrison P.L., Sandlund J.T., Ribeiro R.C., Rivera G.K., et al. Transient encephalopathy following high-dose methotrexate treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1998; 12 (8): 1176–81.
- Howard S.C., McCormick J., Pui C.H., Buddington R.K., Harvey R.D. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist* 2016; 21 (12): 1471–82.
- Troen A.M., Chao W.H., Crivello N.A., D'Anci K.E., Shukitt-Hale B., Smith D.E., et al. Cognitive impairment in folate-deficient rats corresponds to depleted brain phosphatidylcholine and is prevented by dietary methionine without lowering plasma homocysteine. *Journal of Nutrition* 2008; 138: 2502–9.
- Weng Q., Wang J., Wang J., Tan B., Wang J., Wang H., et al. Folate Metabolism Regulates Oligodendrocyte Survival and Differentiation by Modulating AMPK α Activity. *Sci Rep* 2017 May 11; 7 (1): 1705.
- Mizusawa S., Kondoh Y., Murakami M., Nakamichi H., Sasaki H., Komatsu K., et al. Effect of methotrexate on local cerebral blood flow in conscious rats. *Jpn J Pharmacol* 1988; 48 (4): 499–501.
- Haugvicova R., Mares P. Seizures induced by homocysteic acid in immature rats are prevented by group III metabotropic glutamate receptor agonist (R,S)-4-phosphonophenylglycine. *Experimental Neurology* 2003; 180: 46–54.
- Bernini J.C., Fort D.W., Griener J.C., Kane B.J., Chappell W.B., Kammen B.A. Aminophylline for methotrexate-induced neurotoxicity. *Lancet* 1995; 345 (8949): 544–7.
- Ayromlou H., Hajipour B., Hossenian M.M., Khodadadi A., Vatankhah A.M. Oxidative effect of methotrexate administration in spinal cord of rabbits. *J Pak*

- Med Assoc 2011; 61 (11): 1096–9.
16. Inaba H., Khan R.B., Laningham F.H., Crews K.R., Pui C.H., Daw N.C. Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. *Ann Oncol* 2008; 19 (1): 178–84.
 17. Jaffe N., Takaude Y., Anzai T., Robertson R. Transient neurologic disturbances induced by high-dose Methotrexate treatment. *Cancer* 1985; 56: 1356–60.
 18. Harila M.J., Winqvist S., Lanning M., Bloigu R., Harila-Saari A.H. Progressive neurocognitive impairment in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 156–61.
 19. Kay H.E., Knapton P.J., O'Sullivan J.P., Wells D.G., Harris R.F., Innes E.M., et al. Encephalopathy in Acute Leukaemia Associated with Methotrexate Therapy. *Archives of Disease in Childhood* 1972; 47: 344.
 20. Valle D.A., Kakehasi F.M., Melo R.M., Siqueira C.M., Soares T.F., Rodrigues K.E. Stroke-like encephalopathy following high-dose intravenous methotrexate in an adolescent with osteosarcoma: a case report. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2016; 38 (4): 364–7.
 21. Fisher M.J., Khademian Z.P., Simon E.M., Zimmerman R.A., Bilaniuk L.T. Diffusion-Weighted MR Imaging of Early Methotrexate-Related Neurotoxicity in Children. *American Journal of Neuroradiology* August 2005, 26 (7): 1686–9.
 22. Haykin M.E., Gorman M., van Hoff J., Fuibrigh R.K., Baehring J.M. Diffusion-weighted MRI correlates of subacute methotrexate-related neurotoxicity. *Journal of Neuro-Oncology* Jan 2006; 76, Issue 2: 153–7.
 23. Korinthenberg R., Lütkenhöner B., Palm D., Ritter J. EEG-slowing after high-dose Methotrexate with citrovorumfactor-rescue. A spectralanalytic study. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb* 1982; 13 (1): 22–7.
 24. Kiu M.C., Liaw C.C., Yang T.S., Lai G.M., Hsi S.N., Lu C.S. Transient neurological disturbances induced by the chemotherapy of high-dose methotrexate for osteogenic sarcoma. *Anticancer Drugs* 1994; 5 (4): 480–2.
 25. Goldenberg-Stern H., Cohen R., Pollak L., Kivity S., Eidlitz-Markus T., Stark B., et al. The mystery of electroencephalography in acute lymphoblastic leukemia. *Seizure* 2011; 20 (3): 194–6.
 26. Korinthenberg R., Scheuring B., Boos J., Niemeyer C. On the origin of EEG-slowing and encephalopathy during induction treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39 (6): 566–72.
 27. Sainio K., Rautonen J., Siimes M.A. Value of EEG in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Neuropediatrics* 1989; 20 (2): 82–3.
 28. Korinthenberg R., Schneider A., Niemeyer C. Central nervous system prophylaxis with high-dose methotrexate does not give rise to significant electroencephalographic changes in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Child Neurol* 2002; 17 (6): 409–12.
 29. Battaglia A., Franzoni E. Medulloblastoma in young children: some EEG aspects. *Ital J Neurol Sci* 1981; 2 (1): 11–5.

Эффективность антитромботической терапии тромбозов глубоких вен у детей с заболеваниями крови

П.А. Жарков, Ю.А. Шифрин, Г.А. Новичкова

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

Контактная информация:

Жарков Павел Александрович,
канд. мед. наук, врач-гематолог
стационара кратковременного лече-
ния, НМИЦ детской гематологии,
онкологии и иммунологии
им. Дмитрия Рогачева
Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: pavel.zharkov@fccho-
moscow.ru

Тромботические осложнения – распространенное явление в детской онкогематологической практике. Краеугольным камнем в лечении тромбозов глубоких вен (ТГВ) у детей является проведение антитромботической терапии, тем не менее влияние такой терапии и ее режимов на исход ТГВ практически не изучено. Цель исследования: оценить эффективность антитромботической терапии у пациентов детского возраста с заболеваниями крови; сравнить частоту благоприятных и неблагоприятных исходов венозных тромбозов (ВТ) в зависимости от проведенного лечения. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ. Проанализированы данные истории болезни 429 пациентов с объективно подтвержденным ТГВ, получавших стационарное лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период 01.01.2013–31.12.2017. Изучена гемодинамическая характеристика тромбов, разработаны критерии корректности ведения, корректности терапии, критерии исходов ТГВ. С учетом этих критериев мы оценивали влияние антитромботической терапии на частоту реканализаций асимптоматических (аТГВ) и симптоматических тромбозов (сТГВ). Исследование включало 122 случая сТГВ и 408 случаев аТГВ. Исходы лечения проанализированы в 424 (80%) случаях ТГВ. Количество положительных исходов при назначении терапии при сТГВ было выше, чем при аТГВ (77,9 и 57,9% соответственно; $p < 0,001$) за счет случаев полной реканализации (50,0 и 35,3% соответственно; $p < 0,05$). При проведении корректной терапии в группе сТГВ возрастало количество благоприятных исходов (66,7% – без лечения; 77,9% – в случае получения терапии и 84,0% – при корректном проведении терапии тромбоза; $p < 0,05$). В группе аТГВ четкой зависимости от корректности проведенного лечения не обнаружено (45,2; 57,9 и 57,2% соответственно; $p = 0,09$). Корректно проведенная терапия позволила повысить частоту благоприятных исходов сТГВ почти на 20%. При аТГВ исходы тромбозов не зависели от проведенной терапии и ее корректности. Этот факт, вероятно, указывает на особенности природы аТГВ и их клиническое значение. Требуется дальнейшие исследования для определения оптимальной терапевтической стратегии ведения пациентов детского возраста гематологического профиля с сТГВ и аТГВ.

Ключевые слова: тромбоз, тромбоз глубоких вен, терапия, антикоагулянты, антитромботическая терапия, гепарин, заболевание крови, тромб, осложнения, дети

Жарков П.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 34–42.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-34-42

© 2019 by NMRC PHOI

Therapeutic aspects, determining the outcome of deep veins thrombosis (dvt) in children with hematological diseases

P.A. Zharkov, I.A. Shifrin, G.A. Novichkova

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Correspondence:
Pavel A. Zharkov, MD, Hematologist
of Outpatient Department Dmitriy
Rogachev National Medical Research
Center of Pediatric Hematology,
Oncology, Immunology
Ministry of Healthcare
of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: pavel.zharkov@fccho-
moscow.ru

Deep venous thrombosis (DVT) is a frequent complication in hospitalized children with hematological cancer. Antithrombotic therapy is a main treatment option in these cases, but there is still a lack of data on its influence on DVT outcomes in children. Objective: to compare the frequency of favorable and unfavorable outcomes of DVT in children with hematological and hematological diseases, depending on the antithrombotic therapy performed. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. 429 medical charts of patients, who received inpatient treatment in the Dmitry Rogachev National Research Center from 01/01/2013 – 12/31/17 were analyzed. There were used hemodynamic characteristics of DVT, also criteria for the correctness of management approach, therapy approach and criteria for DVT outcomes were developed. There were 122 symptomatic DVT (sDVT) and 408 asymptomatic DVT (aDVT). The treatment outcomes were analyzed in 424 (80%) cases of DVT, depending on the correctness of the therapy. In the group of sDVT, the number of favorable outcomes increases with correct therapy (66.7% for sDVT without treatment, 77.9% for treated sDVT, and 84.0% for sDVT, treated correctly, $p < 0.05$). In the group of aDVT there were no clear dependence between correctness of the treatment and thrombosis outcomes (45.2%, 57.9%, 57.2%, respectively, $p = 0.09$). Correctly performed antithrombotic treatment rises the favorable outcome rates by more than 20%. In contrast to sDVT, in cases of aDVT outcomes don't depend on therapy or its correctness. This fact could potentially rise the question of aDVT's nature and clinical significance. To determine the best therapy strategy, further research is needed.

Key words: thrombosis, pediatric venous thromboembolism, VTE, DVT, pediatric cancer, hematological malignancy, complications, heparin, treatment, children

Zharkov P.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (1): 34–42.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-34-42

Тромботические осложнения – распространенное явление в онкогематологической практике, связанное с особенностями ведения пациентов данной группы: длительно стоящими центральными венозными катетерами (ЦВК), потенциально тромбогенной терапией, частыми инфекционными осложнениями, длительным малоподвижным образом жизни пациентов. Распространенность венозных тромбозов (ВТ) в общей детской популяции составляет 0,07–0,14 случая на 100 000 детей в год, или 5,3 случая на 10 000 обращений к врачу, или 24 случая на 1000 госпитализаций [1–3]. В Канадском регистре 96,4% всех случаев ВТ у детей были связаны с одним или более сопутствующим состоянием, при этом злокачественные новообразования (ЗН) и наличие ЦВК занимают ведущие места [1]. Частота возникновения ВТ у детей с ЗН варьирует в зависимости от нозологической формы и протокола терапии. Тромботические осложнения наиболее изучены у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Частота ВТ в этой группе пациентов колеблется от 1,1 до 36,5%, а асимптоматические тромбозы встречаются еще чаще – в 16–70% случаев [4–7]. Возникновение ВТ у детей с другими ЗН изучены в меньшей степени.

В течение долгого времени международные рекомендации по анти тромботической терапии и профилактике в педиатрии Американского колледжа торакальных врачей (*American College of Chest Physicians – ACCP*) не делали акцент на пациентах онкологического профиля. Однако в соответствии с обновленными рекомендациями [8] таким больным необходимо проведение антикоагулянтной профилактики или терапии. Следует отметить, что у взрослых пациентов выявлены определенные маркеры, позволяющие выделить больных в группу высокого риска по развитию ВТ [9, 10], к ним относятся, например, локализация опухоли, индекс массы тела, количество тромбоцитов и лейкоцитов, концентрация гемоглобина перед началом лечения. Подобное исследование проведено и у пациентов детского возраста [11], благодаря чему определены факторы риска развития ВТ у детей.

Данное исследование – одна из первых попыток оценить исходы антикоагулянтной терапии у пациентов детского возраста. В ситуациях развившегося ВТ, который не угрожает жизни пациента или потерей органа, стандартом является проведение вторичной антикоагулянтной профилактики, которая направлена на снижение риска повторных тромбозов. Несмотря на то что антикоагулянты напрямую не имеют тромболитических свойств, в клинической практике отмечено, что их применение [12, 13] приводит к более частой реканализации.

Кроме того, как и любой другой вид терапии, анти тромботическая профилактика, проведенная по

определенным правилам, позволяет достичь наиболее благоприятных результатов. Проведено несколько исследований по изучению режимов и длительности анти тромботической терапии у детей [14, 15], но в них уделено мало внимания профилактике и терапии у пациентов со злокачественными заболеваниями крови, а ведь именно эта группа больных представляет наибольшую сложность при принятии решения о назначении и дозах антикоагулянтной терапии.

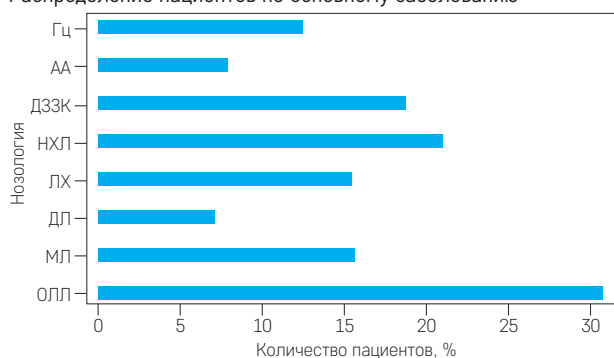
Цель исследования: сравнить частоту благоприятных и неблагоприятных исходов тромбозов у пациентов детского возраста гематологического и онкогематологического профилей в зависимости от проведенной антикоагулянтной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование одобрено Ученым советом и Независимым этическим комитетом НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (далее – НМИЦ ДГОИ). Проведен ретроспективный анализ данных историй болезни 429 пациентов, получивших стационарное лечение в НМИЦ ДГОИ в период с 01.01.2013 по 31.12.2017. Нозологическая структура пациентов и распределение их по возрасту представлены на рисунках 1, 2.

Рисунок 1

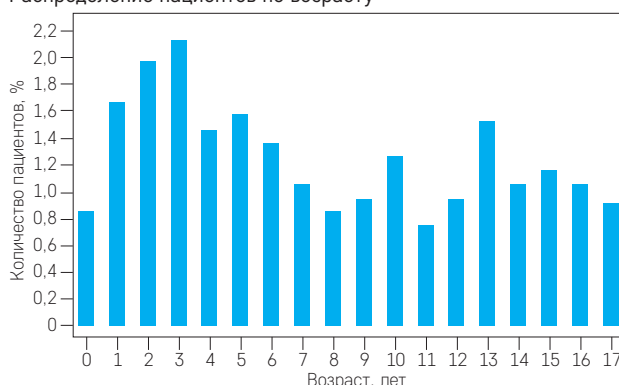
Распределение пациентов по основному заболеванию



Примечание: АА – апластические анемии, Гц – гистиоцитозы, ДЗЗК – другие злокачественные заболевания крови, ДЛ – другие лейкозы, ЛХ – лимфома Ходжкина, МЛ – миелолейкозы, НХЛ – неходжкинские лимфомы, ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз.

Рисунок 2

Распределение пациентов по возрасту



Среди 429 пациентов был 241 мальчик и 188 девочек (соотношение $\approx 5/4$), средний возраст которых составлял $8,07 \pm 5,13$ года (медиана – 7,19 года); средний возраст пациентов мужского пола – $7,99 \pm 4,95$ года (медиана – 7,33 года), женского пола – $8,16 \pm 5,36$ года (медиана – 7,07 года), ($p = 0,8791$). Выявлено, что 299 случаев ТГВ зарегистрированы у мальчиков и 234 – у девочек (соотношение $\approx 5/4$). Таким образом, на каждого пациента мужского пола пришлось 1,241 случая ТГВ, на пациентку женского пола – 1,244 случая ($p = 0,883$).

Проведен анализ структуры ТГВ; в зависимости от наличия клинической картины все случаи были разделены на три группы (у некоторых пациентов было отмечено несколько случаев разных видов тромбозов).

Первая группа. Симптоматические ТГВ (сТГВ): у 66 пациентов зарегистрированы 75 случаев тромбоза с характерной клинической картиной (боль, клинические признаки нарушения функции органа, отек, локальная гиперемия/гипертермия, одышка, кровохарканье, снижение сатурации кислорода в случае тромбоза легочной артерии, неврологическая симптоматика в случае тромбоза церебральных вен и синусов).

Вторая группа. ТГВ, ассоциированные с дисфункцией ЦВК (дТГВ): у 46 пациентов выявлено 47 случаев ТГВ. Поводом для обследования служили повторные нарушения функции ЦВК, однако характерной клинической картины ТГВ на момент дисфункции не наблюдалось; она появилась позже – в течение 30 дней после дисфункции ЦВК.

Третья группа. Асимптоматические ТГВ (аТГВ): в 408 случаях (339 пациентов) ТГВ был выявлен при плановом обследовании или обследовании, назначенном по другим причинам (поиск инфекционного очага, стадирование заболевания, оценка эффективности проведенной терапии основного заболевания и др.), в отсутствие характерной клинической картины или нарушения функции ЦВК.

В 3 случаях (3 пациента) данные о наличии или отсутствии клинической картины ТГВ, нарушении функции ЦВК были недоступны. Таким образом, для дальнейшего анализа было выбрано 530 случаев ТГВ у 426 пациентов. Для облегчения анализа, а также учитывая наличие клинических признаков, которые могли указывать на тромбоз, подгруппы пациентов с сТГВ и дТГВ были объединены в группу сТГВ. Таким образом, в первую группу (сТГВ) вошли 112 пациентов, у которых было зарегистрировано 122 случая ТГВ.

Большинству пациентов, которые получали лечение в условиях Центра, были установлены ЦВК. Тромбоз глубоких вен считали ассоциированным с ЦВК в следующих случаях:

- на момент выявления тромбоза в вене/полости сердца был визуализирован ЦВК;
- для аТГВ: имеются четкие анамнестические данные о том, что ранее в тромбированной/предлежащей вене/полости сердца был установлен ЦВК, однако данных объективного исследования вен/полостей сердца не предоставлено;
- для сТГВ: имеются четкие анамнестические данные о том, что не более чем за 30 дней до выявления ТГВ в тромбированной/предлежащей вене/полости сердца был установлен ЦВК.

В зависимости от расположения тромбов относительно просвета вены все тромбозы разделили на три группы.

1. **Окклюзивный тромбоз:** тромб полностью перекрывает просвет вены, кровоток/контрастирование просвета вены отсутствует.

2. **Неокклюзивный тромбоз:** тромб не полностью перекрывает просвет вены, имеется кровоток/контрастирование просвета вены.

Для оценки выбора терапевтической тактики при выявлении ТГВ был введен термин «корректность ведения». Под этим термином понималось соответствие выбора терапевтической тактики при выявлении ТГВ основным положениям международных клинических рекомендаций [8, 16].

Основные критерии «корректного ведения» ТГВ

1. Начало лечения или профилактики как можно раньше после выявления ТГВ (не более 7 дней от выявления).

2. Применение тромболитической терапии или хирургической тромбэктомии при жизнеугрожающем ТГВ или ТГВ, непосредственно угрожающим потерей органа или конечности, стойким нарушением функции органа, ткани или конечности.

3. Применение препаратов группы нефракционированного или низкомолекулярного гепарина (НМГ) для лечения и профилактики ТГВ, непосредственно не угрожающего потерей органа или конечности, стойким нарушением функции органа, ткани или конечности. В данном исследовании у пациентов из препаратов группы НМГ применяли только эноксапарин натрия и далтепарин натрия.

4. Радиологическое наблюдение за размерами тромба в случае наличия абсолютных противопоказаний для проведения антитромботической терапии или профилактики.

Для оценки качества проведенной терапии мы ввели термин «корректность терапии». Терапия считалась корректной при соблюдении следующих условий:

- начало лечения или профилактики как можно раньше после выявления ТГВ (не более 7 дней после выявления);
- длительность терапии или профилактики не менее 6 недель;
- суточная доза НМГ – не менее 50 МЕ/кг;
- применение тромболитической терапии или хирургической тромбэктомии при жизнеугрожающем ТГВ или ТГВ, непосредственно угрожающем потерей органа или конечности, стойким нарушением функции органа, ткани или конечности.

При оценке исхода тромбоза критерием изменения размера тромба мы считали изменение его размера на 5 мм и более в любом измерении (длина, высота, ширина). Были приняты следующие критерии наступления исхода.

1. *Отсутствие динамики:* в повторных объективных исследованиях нет данных об изменении размера тромба или его изменение составляет менее 5 мм.

2. *Частичная реканализация:* в повторных объективных исследованиях имеет место уменьшение размера тромба на 5 мм и более, однако полной реканализации не получено.

3. *Полная реканализация:* в повторных объективных исследованиях имеет место полное очищение просвета ранее пораженной вены; ранее описанный тромб не определяется.

4. *Отрицательная динамика:* в повторных объективных исследованиях имеет место нарастание размеров тромба на 5 мм и более или возник повторный тромбоз в ранее описанной или иной вене.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием программного обеспечения *Microsoft Excel 2016* (формирование базы данных, описательная статистика, графическое представление данных), *MedCalc 14.8.1*, *Medcalc Software bvba*; U-критерий Уилкоксона–Манна–Уитни (*U-test*) использовался для оценки количественных различий между двумя независимыми выборками. Критерий χ^2 Пирсона или тест Фишера с поправкой Йетса в случае значений ожидаемого явления менее 5 использовался при анализе таблиц сопряженности.

Данное исследование является ретроспективным анализом. Основной источник данных – медицинская информация, полученная из электронных историй болезни пациентов за указанный период. При оценке адекватности профилактики/терапии ТГВ был исключен 31 случай ТГВ, поскольку информация была неполноценной, не было данных о терапии или не были соблюдены критерии корректности подхода. Исходы и динамику ТГВ изучали с использованием описательных данных таких инструментальных

методов диагностики, как компьютерная томография, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография. Анализировали все исследования – с момента первого упоминания о ТГВ и до последнего. Для оценки динамики размера тромба могли быть использованы различные методы визуализации. Все протоколы исследования также были получены ретроспективно, путем поиска по ключевым словам в электронной истории болезни. В связи с этим были исключены 106 случаев тромбозов, поскольку не было данных об их исходе.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Алгоритм анализа эффективности антитромботической терапии и исходов ТГВ с учетом описанных выше критериев представлен на *рисунках 3, 4*.

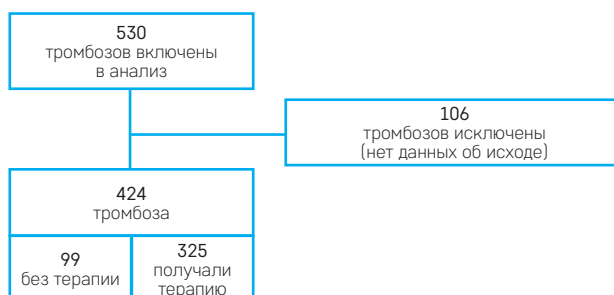
Рисунок 3

Количество случаев тромбоза глубоких вен, включенных в исследование оценки адекватности терапии/профилактики



Рисунок 4

Количество случаев тромбоза глубоких вен, включенных в исследование исходов, в зависимости от проведенной терапии



При анализе гемодинамической характеристики тромбов (*таблица 1*) при аТГВ и сТГВ выявлено, что большинство ТГВ имели неокклюзивный характер. Данный тип тромбоза преобладал в группе аТГВ ($p < 0,00001$). Напротив, в случае сТГВ чаще встречались окклюзивные тромбозы ($p < 0,000001$).

Несмотря на то что существует ряд исследований, показавших, что характер тромбоза может

быть предиктором его исхода [17–21], мы решили не относить гемодинамическую характеристику к факторам риска.

При анализе проведенной антитромботической терапии из 530 известных случаев ТГВ были исключены 6 в связи с отсутствием данных о проводимой терапии. Среди оставшихся 524 случаев ТГВ с доступными данными о проведенной антитромботической терапии или профилактике лечение ТГВ провели в 363 (69,3%) случаях (рисунок 3). Сведения о проведенной антитромботической терапии у пациентов с аТГВ и сТГВ представлены в таблице 2.

В связи с отсутствием данных о «корректности ведения» были исключены 25 случаев ТГВ. В итоге в анализ вошли 499 случаев ТГВ, в 338 из которых проводили лечение. «Корректное ведение» было выявлено в 51,9% случаев ($n = 259$).

Анализ показал, что в тех случаях ТГВ, в которых проводили терапию или профилактику, лечение было выполнено корректно в 259 (76,6%) случаях;

в 79 (23,4%) выявлено одно или более несоответствий лечения критериям «корректности терапии». Анализ случаев «некорректной терапии» ТГВ представлен в таблице 3. Выявлены 102 случая несоответствия критериям корректности терапии при лечении 79 пациентов с ТГВ. Наиболее часто отмечали нарушение длительности терапии – 49 (48,0%) случаев, а также несоответствие дозы препарата – 30 (29,4%); реже выявляли отложенное начало терапии – 12 (11,8%) и применение системного тромболитика без необходимых или четких показаний – 11 (10,8%) случаев несоответствия.

Выявлен тренд преобладания случаев некорректной терапии у пациентов с аТГВ: 64 нарушения у 48 (20,8%) пациентов в группе аТГВ и 38 нарушений у 31 (29,0%) пациента в группе сТГВ ($p = 0,1$). В группе аТГВ большинство случаев связано с недостаточной длительностью терапии ($p < 0,05$); в группе сТГВ – с недостаточной дозой антикоагулянта ($p < 0,05$).

Таблица 1

Гемодинамическая характеристика тромбов при асимптоматических и симптоматических ТГВ

Симптоматические ТГВ $n = 122$			Асимптоматические ТГВ $n = 408$			Все ТГВ $n = 530$		
Вид	n	%	Вид	n	%	Вид	n	%
Окклюзивный	61	50,0	Окклюзивный	53	13,0	Окклюзивный	114	21,5
Неокклюзивный	61	50,0	Неокклюзивный	355	87,0	Неокклюзивный	416	78,5

Таблица 2

Оценка терапии тромбоза глубоких вен у детей

Критерий	сТГВ		аТГВ		Все ТГВ	
	n	%	n	%	n	%
Случаев ТГВ, всего	122	100	408	100	530	100
Доступны данные о подходе к ТГВ	121	99,2	403	98,8	524	98,9
Оценка корректности подхода возможна	116	95,0	383	93,9	499	94,2
Подход корректен	76	65,5	183	47,8	259	51,9
Терапия/профилактика проведена	112	91,8	251	61,5	363	68,5
Оценка корректности терапии возможна	107	95,5*	231	92,0*	338	93,1*
Терапия проведена корректно	76	71,0	183	79,2	259	76,6
Терапия проведена некорректно	31	29,0	48	20,8	79	23,4

* Среди случаев ТГВ, в которых была проведена терапия/профилактика.

Таблица 3

Основные причины «некорректной терапии» тромбоза глубоких вен

Вид ТГВ	Недостаточная доза антикоагулянта		Недостаточная длительность терапии/профилактики		Отложенное начало терапии/профилактики		Применение тромболитической терапии без показаний		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
сТГВ	16	42,1	12	31,6	4	10,5	6	15,8	38	37,3
аТГВ	14	21,9	37	57,8	8	12,5	5	7,8	64	62,7
Итого	30	29,4	49	48,0	12	11,8	11	10,8	102	100

Исходы ТГВ (таблица 4) мы анализировали в том случае, если у пациента было два и более объективных исследования, в которых имелось описание размера или динамики размера тромба. Всего из 530 случаев ТГВ исход удалось определить в 424 (80,0%). Полная или частичная реканализация наступила в 169 (39,9%) и 90 (21,2%) случаях соответственно. Отсутствие динамики размера тромба отмечено в 141 (33,3%) случае; отрицательная динамика зарегистрирована в 24 (5,7%) случаях. Таким образом, положительная динамика размеров тромба (частичная и полная реканализация) выявлена в 259 (61,1%) случаях. Интересно что, при аТГВ количество положительных исходов тромбоза меньше за счет доли тех случаев, при которых динамики размера тромба не выявлена ($p < 0,00001$).

Безусловно, на исход тромбоза влияют такие параметры, как терапия и ее корректность, в связи с этим был проведен анализ исходов ТГВ в зависимости от наличия или отсутствия терапии, а

также корректности проведенного антитромботического лечения (таблица 5). В большинстве случаев ТГВ проведена антитромботическая терапия, однако в случаях аТГВ реже, чем при сТГВ ($p < 0,00001$). Интересно, что положительных исходов при назначении терапии в случаях сТГВ было больше, чем при аТГВ ($p < 0,001$) за счет полной реканализации ($p < 0,05$). Отсутствие динамики размеров тромбов в случаях сТГВ наблюдалось в 2 раза реже, чем при аТГВ ($p < 0,0001$). Количество неблагоприятных исходов при аТГВ и сТГВ среди тех, кто получал и не получал терапию, статистически достоверно не различалось (в группе получавших лечение: $p = 0,6$; в группе без терапии: $p = 0,3$). В целом количество благоприятных исходов при сТГВ и аТГВ было выше в тех случаях, когда проводилась терапия ТГВ.

Анализ полученных данных показал, что положительная динамика наблюдалась достоверно чаще в группе сТГВ, где в большинстве случаев проводили антитромботическую терапию, которая привела

Таблица 4

Исходы асимптоматических и симптоматических тромбозов глубоких вен

Исход	сТГВ		аТГВ		Все ТГВ	
	n	%	n	%	n	%
Отсутствие динамики	17	15,5	124	39,5	141	33,3
Частичная реканализация	30	27,3	60	19,1	90	21,2
Полная реканализация	55	50,0	114	36,3	169	39,9
Отрицательная динамика	8	7,3	16	5,1	24	5,7
Положительная динамика (любая реканализация)	85	77,3	174	55,4	259	61,1
Проанализировано случаев	110	100,0	314	100,0	424	100

Таблица 5

Исходы тромбоза глубоких вен в зависимости от проведенного лечения

Исход	сТГВ		аТГВ		Все ТГВ	
	n	%	n	%	n	%
Проанализировано случаев	110	100,0	314	100,0	424	100,0
Получали терапию, всего	104	94,5	221	70,4	325	76,7
Отсутствие динамики	16	15,4	82	37,1	98	30,2
Частичная реканализация	29	27,9	50	22,6	79	24,3
Полная реканализация	52	50,0	78	35,3	130	40,0
Отрицательная динамика	7	6,7	11	5,0	18	5,4
Положительная динамика (любая реканализация)	81	77,9	128	57,9	209	64,3
Не получали терапию, всего	6	5,5	93	29,6	99	23,4
Отсутствие динамики	1	16,7	42	45,2	43	43,4
Частичная реканализация	1	16,7	10	10,8	11	11,1
Полная реканализация	3	50,0	36	38,7	39	39,
Отрицательная динамика	1	16,7	5	5,4	6	6,1
Положительная динамика (любая реканализация)	4	66,7	42	45,2	50	50,5

к полной или частичной реканализации тромбоза. Но в данном анализе не учитывались критерии корректности назначенной терапии. Было решено провести дальнейшее исследование зависимости наступления исходов ТГВ от корректности проводимого лечения (таблица 6).

На основании полученных данных сделан вывод о том, что корректность терапии влияет на исход ТГВ. Так, при сравнении исходов в группах случаев сТГВ, не получавших терапию, получавших терапию и получавших терапию корректно, прослеживается статистически значимая закономерность: количество благоприятных исходов возрастает при проведении корректной терапии ($p < 0,05$). В случаях аТГВ четкой зависимости от корректности проведенного лечения получено не было ($p = 0,09$). Если рассматривать эффективность терапии как эффективность вторичной антитромботической профилактики (отсутствие наступления неблагоприятного исхода), то в случае сТГВ выявлен тренд в отношении наступления неблагоприятного исхода в зависимости от некорректности проведенного лечения ($p = 0,1$). Данная тенденция не прослеживается в случаях аТГВ ($p = 0,4$).

В дальнейшем мы проанализировали влияние некорректно назначенной терапии на количество благоприятных исходов по сравнению с теми случаями,

когда терапия ТГВ не проводилась вовсе. Статистически достоверных различий не получено ни в группе сТГВ (62,1 против 66,7%; $p = 1$), ни в группе аТГВ (61,0 против 45,2%; $p = 0,13$). Не обнаружено также достоверных различий в наступлении неблагоприятных исходов в тех случаях ТГВ, когда проводили некорректную терапию, по сравнению со случаями, когда терапию не проводили вовсе: в группе сТГВ – 20,7 и 16,7% соответственно ($p = 1$); в группе аТГВ – 9,8 и 5,4% ($p = 0,46$).

Таким образом, назначение корректной терапии позволяет достичь максимального количества благоприятных исходов только в группе сТГВ. Для случаев аТГВ не получено статистически достоверных различий в наступлении благоприятных и неблагоприятных исходов среди пациентов, не получавших и получавших терапию ТГВ вне зависимости от ее корректности.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование – одно из первых, в котором изучали влияние антитромботической терапии на исход тромбоза у большой группы пациентов детского возраста с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Подобные исследования по

Таблица 6

Исходы тромбоза глубоких вен в зависимости от корректности проведенной терапии

Исход	сТГВ		аТГВ		Все ТГВ	
	п	%	п	%	п	%
Проанализировано случаев	104	100,0	221	100,0	325	100,0
Получали терапию корректно	75	72,1	180	81,5	255	78,5
Отсутствие динамики	11	14,7	70	38,9	81	31,8
Частичная реканализация	23	30,7	43	23,9	66	25,9
Полная реканализация	40	53,3	60	33,3	100	39,2
Отрицательная динамика	1	1,3	7	3,9	8	3,1
Положительная динамика (любая реканализация)	63	84,0	103	57,2	166	65,1
Получали терапию некорректно	29	27,9	41	18,6	70	21,5
Отсутствие динамики	5	17,2	13	31,7	18	25,7
Частичная реканализация	6	20,7	7	17,1	13	18,6
Полная реканализация	12	41,4	18	43,9	30	42,9
Отрицательная динамика	6	20,7	4	9,8	10	14,3
Положительная динамика (любая реканализация)	18	62,1	25	61,0	43	61,4

изучению эффективности терапии у детей с сТГВ и аТГВ ранее проводили, однако в них не получено статистически достоверных результатов [22].

Ранее было показано, что прогностически значимыми предикторами неблагоприятного исхода тромбозов, в том числе развития посттромботического синдрома, являются их окклюзивный характер [17–21] и плохая динамика реканализации при сопутствующей терапии [17, 21]. При анализе клинической картины 530 тромбозов мы обнаружили, что вне зависимости от симптоматики большинство тромбозов – 328 (61,9%) – имели пристеночный характер, при этом в группе сТГВ преобладали окклюзивные варианты тромбозов – 61 (50%); при аТГВ – 53 (13%) ($p < 0,000001$).

Некоторые исследователи связывают рефрактерность к проводимой антитромботической терапии с такими нарушениями ее проведения, как позднее начало и неадекватные дозы препаратов [19]. Для того чтобы достоверно судить об исходах, мы оценивали корректность проводимой терапии, учитывая при этом время начала лечения или профилактики, продолжительность терапии, суточные дозы НМГ. Было выявлено 102 случая несоответствия критериям лечения тромбозов, в основном в группе аТГВ – 64 (62,7%); причем большинство случаев связано с недостаточной длительностью терапии – 57,8%; в группе сТГВ – 31,6% ($p < 0,05$).

Были исследованы исходы ТГВ в зависимости от клинической картины. В группе аТГВ результаты оказались хуже за счет отсутствия динамики сокращения размеров тромба (39,5% – в группе аТГВ и 15,5% – в группе сТГВ; $p < 0,00001$). При этом исходы тромбозов в зависимости от того, назначалась терапия или нет, были лучше в группе сТГВ – 77,9% случаев положительной динамики (в группе аТГВ – 57,9%; $p < 0,001$), несмотря на то что в этой группе преобладали окклюзивные тромбозы, что, по данным некоторых авторов, является предиктором плохого прогноза [17–20].

В зависимости от корректности проведения терапии получены следующие данные: в группе сТГВ прослеживается статистически значимая закономерность – количество благоприятных исходов возрастает при корректном проведении терапии (66,7% – при сТГВ без терапии; 77,9% – случаи сТГВ с проведением терапии и 84,0% – в случаях сТГВ, когда терапия тромбоза была проведена корректно; $p < 0,05$); в группе аТГВ четкой зависимости количества благоприятных исходов от корректности проведенного лечения не получено (45,2; 57,9 и 57,2% соответственно; $p = 0,09$). Отсутствие статистически значимых результатов, позволяющих утверждать, что у пациентов с аТГВ, получающих корректную антитромботическую терапию, прогноз

благоприятнее по сравнению с пациентами, не получавшими лечение, перекликается с данными некоторых исследователей, опубликовавших схожие результаты [23].

Наш анализ показал, что большинство случаев ТГВ у детей имеет благоприятный исход, при этом частота реканализаций выше в случаях сТГВ по сравнению с аТГВ. Один из важнейших факторов, определяющих исход ТГВ, особенно симптоматического, – проведение антитромботической терапии. При этом показатели эффективности лечения возрастают на фоне корректно проведенной терапии. Несмотря на вышесказанное, создается впечатление, что антитромботическая терапия при аТГВ не имеет решающего значения в наступлении исхода. По-видимому, данный феномен связан как с различиями во времени выявления и начала антитромботического лечения тромбозов (сТГВ имеет явную клиническую картину, поэтому выявляется раньше, чем аТГВ), так и с особенностями природы аТГВ, которые в большинстве случаев являются следствием тромботических наложений на ЦВК, в большей части рефрактерных к антикоагулянтной терапии [24].

ВЫВОДЫ

Назначение антитромботической терапии/профилактики играет одну из решающих ролей в благоприятном исходе сТГВ у детей с заболеваниями крови, получающих лечение в стационаре. «Корректное» лечение позволяет увеличить этот показатель более чем на 20%, достигая при этом 84%. Вопрос о необходимости проведения антитромботического лечения аТГВ следует решать индивидуально, с учетом характера и патогенеза развития тромбоза. По-видимому, определенная часть случаев аТГВ, особенно ЦВК-ассоциированные, не требует проведения антитромботической терапии и/или профилактики, однако для более глубокого понимания этого вопроса необходимы дальнейшие исследования.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы выражают благодарность компании «Амджен» и благотворительному фонду «Подари жизнь».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Zharkov P.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

Shifrin I.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0053-0146>

Novichkova G.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

- Andrew M., David M., Adams M., Ali K., Anderson R., Barnard D., et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994; 83: 1251–7.
- van Ommen C.H., Heijboer H., Buller H.R., Hirasings R.A., Heijmans H.S., Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in the Netherlands. *J Pediatr* 2001; 139 (5): 676–81.
- Nowak-Gottl U., von Kries R., Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Ed* 1997; 76 (3): 163–7.
- Mitchell L., Andrew M., Hanna K., Abshire T., Halton J., Wu J., et al. Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving l-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PAARKA study. *Thromb Haemost* 2003; 90 (2): 235–44.
- Athale U.H., Chan A.K. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: part I. Epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Res* 2003; 111 (3): 125–31.
- Caruso V., Iacoviello L., Di Castelnovo A., Storti S., Mariani G., de Gaetano G., Donati M.B. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006; 108 (7): 2216–22.
- Athale U., Siciliano S., Thabane L., Pai N., Cox S., Lathia A., et al. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51 (6): 792–77.
- Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., Blais A., Jimenez D., Bounameaux H., et al. COL Lisa Moores Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report, CHEST FEBRUARY 2016; 149 (2): 315–52.
- Khorana A.A., Carrier M., Garcia D.A., Lee A.Y.Y. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombol* 2016; 41: 81–91.
- Louzada M.L., Carrier M., Lazo-Langner A., Vi Dao, Kovacs M.J., Ramsay T.O., et al. Development of a Clinical Prediction Rule for Risk Stratification of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients With Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *Circulation* 2012; 126: 448–54.
- Tullius B.P., Athale U., van Ommen C.H., Chan A.K.C., Palumbo J.S., Balagtas J.M.S. The identification of at-risk patients and prevention of venous thromboembolism in pediatric cancer: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 15: 1–6.
- Kwon J., Koh Y., Yoon J., Yu S.J. Anticoagulation Treatment with Low Molecular-Weight Heparin for Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis: Efficacy and Risk of Hemorrhagic Complications. *Blood* 2016; 128 (22): 1435.
- Pesavento R., Filippi L., Pagnan A., Visonà A., Pauletto P., Vescovo G., et al. Unexpectedly High Recanalization Rate in Patients with Pulmonary Embolism Treated with Anticoagulants Alone. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2014; 189: 1277–9.
- Dabbous M.K., Sakr F.R., Malaeb D.N. Anticoagulant therapy in pediatrics. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy* 2014; 5: 27–33.
- Schapkaitz E., Sherman G.G., Jacobson B.F., Haas S., Buller H.R., Davies V., et al. Paediatric Anticoagulation Guidelines. *S Afr Med J* 2012 Feb 23; 102 (3, Pt 1): 171–5.
- Румянцев А.Г., Масчан М.А., Жарков П.А., Свиринов П.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков. *Детская гематология: сборник клинических рекомендаций* 2015: 283–317.
- Greene L., Goldenberg N. Deep Vein Thrombosis: Thrombolysis in the Pediatric Population. *Seminars in Interventional Radiology* 2012; 29 (01): 036–043. Doi: 10.1055/s-0032-1302450
- Manco-Johnson M.J. How I treat venous thrombosis in children. *Blood* 2006; 107 (1): 21–9. Doi: 10.1182/blood-2004-11-4211
- Goldenberg N.A., Durham J.D., Knapp-Clevenger R., Manco-Johnson M.J. A thrombolytic regimen for high-risk deep venous thrombosis may substantially reduce the risk of postthrombotic syndrome in children. *Blood* 2007; 110 (1): 45–53. Doi: 10.1182/blood-2006-12-061234
- Goldenberg N.A. Long-term outcomes of venous thrombosis in children. *Current Opinion in Hematology* 2005; 12 (5): 370–6. Doi: 10.1097/01.moh.0000160754.55131.14
- Goldenberg N.A., Donadini M.P., Kahn S.R., Crowther M., Kenet G., Nowak-Gottl U., Manco-Johnson M.J. Post-thrombotic syndrome in children: A systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. *Haematologica* 2010; 95 (11): 1952–9. Doi: 10.3324/haematol.2010.026989
- Tousovska K., Zapletal O., Skotakova J., Bukac J., Sterba J. Treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparin in pediatric cancer patients: Safety and efficacy. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2009; 20 (7): 583–9. Doi: 10.1097/mbc.0b013e32832ff577
- Sule A., Chin T., Handa P., Earnest A. Should symptomatic, isolated distal deep vein thrombosis be treated with anticoagulation? *International Journal of Angiology* 2009; 18 (02): 83–7. Doi: 10.1055/s-0031-1278332
- Fedorova D., Zharkov P., Pshonkin A. Thrombotic occlusions on central venous catheters as a risk factor of development of deep vein catheter-associated thrombosis. *Voprosy Gematologii/onkologii I Immunopatologii v Peditrii* 2016; 15 (2): 20–6. Doi: 10.20953/1726-1708-2016-2-20-26

Результаты мультицентрового исследования лечения пациентов детского возраста с впервые установленной первичной медиастиальной В-клеточной лимфомой по протоколам В-НХЛ-М-10 и Da-EPOCH-R

Ю.Г. Аbugова, Н.В. Мякова, Д.С. Абрамов, Ю.Ю. Дьяконова,
В.В. Фоминых, Д.А. Евстратов, Л.А. Потапенко, А.Е. Руднева,
Е.Е. Курникова, Ю.Н. Ликарь, Е.В. Самочатова

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

В последние годы международным стандартом лечения первичной медиастиальной В-клеточной лимфомы (ПМВКЛ) стало использование химиотерапии в режиме Da-EPOCH-R. Цель работы: оценить результаты мультицентрового международного исследования у пациентов детского возраста по протоколам В-НХЛ-М-10 и Da-EPOCH-R. Настоящее исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В исследовании участвуют более 20 клиник Российской Федерации и Республики Беларусь (Минск). С января 2011 по июль 2017 года зарегистрированы 246 пациентов с впервые установленным диагнозом «неходжкинская лимфома» (НХЛ), из них с ПМВКЛ – 18 (7,3%) детей. Среди 18 больных с ПМВКЛ 10 (55,5%) получали терапию по протоколу В-NHL-10; по протоколу Da-EPOCH-R – 8 (44,4%). Медиана наблюдения составила 3 года. Бессобытийная выживаемость по протоколу В-НХЛ-М-10 – 70%, по протоколу – Da-EPOCH-R – 67%.

Ключевые слова: первичная медиастиальная В-клеточная лимфома, Da-EPOCH-R, лучевая терапия, дети

Аbugова Ю.Г. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 43–48.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-43-48

Results of multicenter international trial for pediatric primary mediastinal B-cell lymphoma treated according to protocols B-NHL-M-10 and DA-EPOCH-R

Y.G. Abugova, N.V. Miakova, D.S. Abramov, Y.Y. Diakonova, V.V. Fominih, D.A. Evstratov,
L.A. Potapenko, A.E. Rudneva, E.E. Kurnikova, Y.N. Likar, E.V. Samochatova

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

During last years dose-adjusted EPOCH chemotherapy has become the most common international first-line regimen of treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL). Our goal is to evaluate results of multicentre international trial of treatment for children with PMBCL according to B-NHL-M-10 and with dose-adjusted EPOCH protocol. This study was supported by the Independent Ethical Committee of State Nature Research Institute and approved by the decision of the Academic Council. More than 20 clinics from Russian Federation and republic of Belarus are involved in this research. Since January 2011 to June 2017 246 patients with first diagnosed NHL were included in the study, 18 of them had PMBCL (7.3%). Results: 10 patients (55.5%) were treated according to BNHL protocol, 8 (44.4%) patients received Da-EPOCH-R protocol. With median follow-up of 3-year, EFS for patients with treatment according to B-NHL-M-10 protocol was 70% for other with Da-EPOCH-R – 67%.

Key words: primary B-cell lymphoma, Da-EPOCH-R, radiation therapy, children

Abugova Y.G., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (1): 43–48.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-43-48

Контактная информация:

Аbugова Юлия Георгиевна, врач
отделения онкогематологии НМИЦ
детской гематологии, онкологии и
иммунологии им. Дмитрия Рогачева
Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: abugova_y@mail.ru

© 2019 by NMRC PHOI

Correspondence:

Yulia G. Abugova, MD, Department
of Hematology Dmitriy Rogachev
National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology,
Immunology Ministry of Healthcare
of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: abugova_y@mail.ru

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – это системные злокачественные опухоли иммунной системы из клеток внекостномозговой лимфоидной ткани различной гистогенетической принадлежности и степени дифференцировки, что определяет разнообразие и особенности вариантов этих опухолей [1]. Доля НХЛ среди злокачественных опухолей у детей составляет 5–7%, у подростков старше 15 лет – до 10%. Распространенность НХЛ у детей и подростков до 18 лет в странах Европы и Северной Америки – 0,6–1,5 случая на 100 000 населения; в России этот показатель находится в тех же пределах [1]. Среди заболевших детей до 14 лет преобладают мальчики. Соотношение мальчики/девочки составляет ~3,5:1; у подростков ~1,5:1 [1]. Среди всех НХЛ на долю первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы (ПМБКЛ) приходится 2–3%.

Первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ПМБКЛ) ранее считалась подтипом диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, но в последней классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 года это отдельная нозологическая единица.

Иммуногистохимически ПМБКЛ довольно часто не экспрессирует поверхностные иммуноглобулины, но может содержать цитоплазматические иммуноглобулины. Более чем в 80% случаев экспрессируется CD30, хотя, как правило, слабо и гетерогенно по сравнению с лимфомой Ходжкина (ЛХ). В-клетки всегда экспрессируют CD20, часто они положительны в отношении экспрессии IRF4/MUM1 (75%) и CD23 (70%) и имеют вариабельную экспрессию bcl2 (55–80%) и bcl6 (45–100%); CD10 встречается реже.

Зачастую ПМБКЛ клинически и морфологически трудно отличить от ЛХ (особенно при небольших биопсиях средостения) из-за обширного склероза и некроза ткани опухоли. ПМБКЛ имеет характерный профиль экспрессии генов по сравнению с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой, сходный с наблюдаемым при ЛХ, а также характерный набор хромосомных aberrаций, отличных от других В-клеточных лимфом. К таким aberrациям относятся изменения хромосомы 9p24, что приводит к повышенной экспрессии генов белков «контрольных точек» – PD-L1 (PDL1) и PD-L2 (PDCD1LG2). Кроме того, характерно изменение в гене экспрессии MHC класса II, что обеспечивает механизм, позволяющий избегать иммунного ответа для ПМБКЛ, и изменение генов сигнального пути JAK-STAT [2–6].

Молекулярно-генетические исследования демонстрируют особенное положение ПМБКЛ среди других В-НХЛ и отчасти объясняют вероятность недостаточного контроля этой опухоли при стандартной терапии, что требует поиска новых таргетных препаратов [7].

С 1990 года лечение всех пациентов детского возраста с диагнозом В-НХЛ в России проводили по стандартным протоколам НХЛ-BFM 90-95 с достаточно хорошим ответом на терапию в общей группе больных (85–88%) [8]. В последние годы международным стандартом лечения ПМБКЛ стало использование химиотерапии в режиме DA-EPOCH-R (этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон и ритуксимаб). При данном режиме терапии бессобытийная выживаемость (EFS) составляет 86%, а общая выживаемость (OS) – 95%. Отрицательные результаты позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) в конце терапии ассоциируются с улучшением EFS (95 против 60%); пациенты с положительными результатами ПЭТ/КТ имеют худший исход [9].

Положительный результат ПЭТ, свидетельствующий об активной остаточной опухоли, приводит к необходимости дальнейшей лучевой терапии (ЛТ). Существует мнение о высоком проценте ложнопозитивных ПЭТ/КТ. Но трудности, связанные с получением во всех случаях подтверждающей биопсии, и рутинное применение лучевой терапии у всех пациентов с положительным ПЭТ/КТ после DA-EPOCH-R приведут к чрезмерному лечению пациентов, подвергая их повышенному риску развития вторичных злокачественных новообразований и сердечно-сосудистых заболеваний от лучевой терапии [10–13].

Цель настоящей работы: предварительная оценка результатов терапии пациентов с ПМБКЛ в целом. В связи с малым количеством пациентов мы не проводим сравнения эффективности двух протоколов лечения – В-НХЛ-M-2010 и Da-EPOCH-R.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

С января 2011 года ведется мультицентровое международное исследование В-НХЛ-M-10 по лечению детей с впервые установленным диагнозом В-НХЛ. В исследовании участвуют более 20 клиник Российской Федерации и клиники Республики Беларусь (Минск) (таблица 1). В период с января 2011 по июнь 2017 года были зарегистрированы 246 пациентов с впервые установленным диагнозом В-НХЛ, в том числе 18 (7,3%) – с ПМБКЛ. С марта 2015 года лечение пациентов с ПМБКЛ идет по отдельному рукаву – протоколу лечения DA-EPOCH-R.

Всем пациентам диагноз был установлен на основании данных гистологического заключения биоптата периферического лимфатического узла (при наличии такового) или биоптата внутригруд-

Таблица 1

Клинические центры, принимавшие участие в исследовании, и количество пациентов с впервые установленным диагнозом В-НХЛ, пролеченных в период исследования

Клиника	Количество больных
Москва, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева	123
Москва, РДКБ	37
Минск, НИИ ДОГ	53
Санкт-Петербург, 31 ГКБ	7
Екатеринбург, ОДКБ	6
Пермь, ОДКБ	8
Нижегород, ОДКБ	9
Архангельск, ОДКБ	5
Брянск, ОДКБ	4
Нижний Новгород, ОДКБ	4
Балашиха, МООД	4
Орел, ОДКБ	4
Краснодар, Челябинск, Ставрополь, Красноярск, Рязань, Барнаул, Благовещенск, Ярославль и др.	1

ных лимфатических узлов. Всем больным проводили обследование с включением мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с внутривенным контрастированием органов грудной клетки и брюшной полости, костномозговых пункций из нескольких точек, люмбальной пункции и ПЭТ/КТ.

Стадирование заболевания проводили по шкалам *St. Jude* или *S. Murphy*. Все пациенты с ПМВКЛ относились к 3-й группе риска (опухоли с поражением средостения).

Ответ на терапию оценивали по стандартным критериям эффективности:

- полная ремиссия (CR);
- полная ремиссия/недоказанная (CRu);
- частичная ремиссия (PR);
- стабилизация заболевания (SD);
- рецидив заболевания (RD);
- прогрессирование заболевания (PD).

Терапия. Пациенты с ПМВКЛ получали терапию по протоколу В-НХЛ-М-10 (за основу взят протокол В-NHL-95 с редукцией доз метотрексата (Mtx) и включением ритуксимаба) в 3-й группе риска, а именно – 4 введения ритуксимаба в режиме 1 раз в 2 недели и блоки с высокодозным Mtx/Ara-C. Первые два блока согласно дизайну протокола проводили с редукцией доз Mtx до 1 г/м²/24. По окончании двух блоков по данным МСКТ оценивали остаточную опухоль. При наличии остаточной опухоли проводили блоки с высокодозным цитозаром (Ara-C) и Mtx – 5 г/м². После четырех блоков оценивали эффект с помощью

МСКТ и ПЭТ/КТ. При наличии остаточной ПЭТ-позитивной опухоли выполняли забор периферических стволовых клеток. Далее проводили 5-й и 6-й блоки с Mtx – 5 г/м² и на основе платины (ICE). Если опухоль была ПЭТ-позитивна, проводили ауто-ТГСК и ЛТ в СОД 30 Гр. При достижении ПЭТ-негативной ремиссии после 6-го блока терапию считали законченной.

С 2015 года пациенты с ПМВКЛ получали терапию по протоколу DA-EPOCH-R (этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон и ритуксимаб) с оценкой эффективности по данным МСКТ после каждых двух блоков. Пациенты, достигшие клинической полной ремиссии в конце 4-го блока, получают дополнительно еще два блока – всего шесть блоков. Пациенты в частичной ремиссии при уменьшении инициального размера опухоли более чем на 80%, при условии, что эти размеры не изменились в промежутке между блоками 4 и 6 и ПЭТ была негативной, считаются достигшими клинической полной ремиссии и не получают дополнительного лечения после 6-го блока. Если между 4-м и 6-м блоками остаточное образование продолжает сокращаться, больной должен получить после 6-го блока два дополнительных с рестадированием после 8-го блока. При сохранении остаточной ПЭТ-позитивной опухоли после 8-го блока проводили ауто-ТГСК в сочетании с ЛТ с СОД 30 Гр. При достижении ПЭТ-негативной ремиссии терапию считали завершённой.

Пациентов, у которых на терапии была зарегистрирована прогрессия заболевания, переводили на терапию второй линии, включающую блоки на основе платины (ICE), таргетную терапию (*check-point* ингибиторы), ауто-ТГСК, ЛТ.

Статистика. Расчет EFS, OS и RFS ($\pm$ SE) производили с использованием метода Каплана–Майера (медиана наблюдения – 3 года). Анализ промежуточных результатов проводили каждые 6 месяцев. Событием считалась смерть в индукции, прогрессия заболевания на терапии и рецидив заболевания. Все данные пациентов были обновлены по состоянию на сентябрь 2018 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период исследования – 5,5 года (с января 2011 по июль 2017) – были зарегистрированы 246 пациентов с впервые установленным диагнозом НХЛ; с диагнозом ПМВКЛ – 18 человек, в основном пациенты НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России – 11 человек; из Минска – 4 человека и по одному пациенту из РДКБ (Москва), Челябинска и Архангельска.

Пациенты были в возрасте от 10 до 18 лет (медиана – 15,5 года); 14 (78%) из них – старше 14 лет. Соотношение мальчики/девочки – 1,7:1.

У всех 18 пациентов с диагнозом ПМВКЛ наблюдалось поражение средостения; у 6 (33,3%) – очаговое поражение легких; у 2 (11%) – поражение перикарда; у 4 (22%) человек были поражены периферические шейные лимфоузлы; у 1 (5,5%) – надпочечник; у 1 (5,5%) – поражение костей скелета. Специфическое поражение костного мозга и ЦНС не зарегистрировано ни у одного пациента.

Среди 18 пациентов с ПМВКЛ было две группы: 10 (55,5%) человек получали терапию по протоколу В-НХЛ-М-10 и 8 (44,4%) – по протоколу Da-EPOCH-R. Характеристика пациентов каждой лечебной группы представлена в таблице 2. Эти группы небольшие, но особых различий в характеристике больных между ними нет. В обеих группах зарегистрировано больше мальчиков, чем девочек – 6:4 и 5:3 соответственно; преобладали пациенты старше 14 лет – по 7 человек в каждой лечебной группе.

Таблица 2

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель		Всего	В-НХЛ-10-М	Da-EPOCH-R
Всего больных		18	10	8
Пол	мальчики	11	6	5
	девочки	7	4	3
Возраст	до 14 лет	4	3	1
	старше 14 лет	13	7	7
Локализация	средостение	18	10	8
	перикард	2	1	1
	легкие	6	4	2
	шейные лимфатические узлы	4	1	3
	надпочечник	1	0	1
	кости скелета	1	1	0
Активность ЛДГ	нормальная	8	4	4
	высокая	10	6	4

Один из 18 пациентов с ПМВКЛ умер в индукции ремиссии от инфекционных осложнений проводимой терапии согласно протоколу В-НХЛ-М-10; 17 (94%) человек живы: 10 (55,5%) – в полной ремиссии: 6 (60%) и 4 (50%) по протоколам В-НХЛ-М-10 и Da-EPOCH-R соответственно; 3 (16%) – в парциальной ремиссии: 1 (6%) и 2 (25%) соответственно; у 4 (22,2%) пациентов зарегистрирована прогрессия – у 2 (20%) и 2 (25%) соответственно.

Трое больных с парциальной ремиссией (один ребенок получал лечение по протоколу В-НХЛ-М-10, двое – по протоколу Da-EPOCH-R) в качестве дополнительной терапии получили ЛТ; двоим из них была проведена также ауто-ТГСК; одному – блок ICE с последующей ауто-ТГСК.

Все 4 пациента с прогрессией заболевания в качестве дополнительной линии терапии получали ЛТ: 2 пациента – в сочетании с ICE и ауто-ТГСК; один пациент – ICE в сочетании с пембролизумабом, еще один – в сочетании с ауто-ТГСК. Ни у одного пациента не зарегистрирован рецидив заболевания (таблица 3).

Таблица 3

Результаты терапии

Показатель	Всего	В-НХЛ-10-М	Da-EPOCH-R
Количество пациентов	18 (100%)	10 (100%)	8 (100%)
Смерть в индукции	1 (5,5%)	1 (10%)	-
Полная ремиссия	10 (50%)	6 (60%)	4 (50%)
Частичная ремиссия	3 (16%)	1 (10%)	2 (25%)
Прогрессия заболевания	4 (22,2%)	2 (20%)	2 (25%)
Рецидив заболевания	0	0	0
Живы	17 (94%)	9 (90%)	8 (100%)

Медиана наблюдения составила 3 года, бессобытийная выживаемость по протоколу В-НХЛ-М-10 – 70%; по протоколу Da-EPOCH-R – 67% (рисунки 1, 2).

Рисунок 1

Бессобытийная выживаемость (EFS) по протоколу В-НХЛ-М-2010 в зависимости от гистологического типа НХЛ

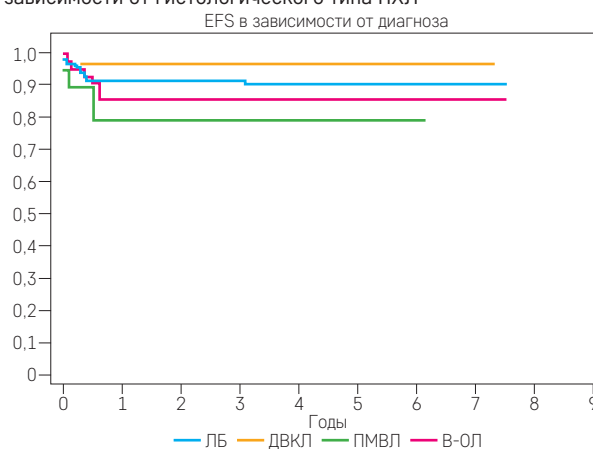
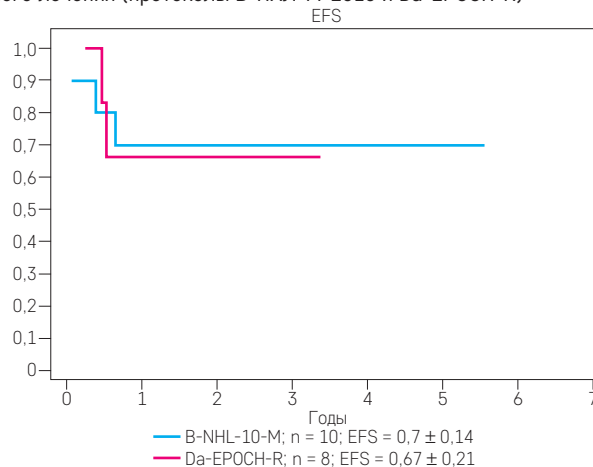


Рисунок 2

Бессобытийная выживаемость (EFS) в зависимости от проводимого лечения (протоколы В-НХЛ-М-2010 и Da-EPOCH-R)



ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы проанализировали группу пациентов с ПМБКЛ, получивших лечение по протоколам В-НХЛ и Da-EPOCH-R. Характеристики по возрасту (превалируют пациенты старше 14 лет – 78%), соотношению мальчик/девочка (1,7:1) соответствуют международной статистике. Бессобытийная выживаемость (EFS) при лечении по протоколу В-НХЛ-М-10 составила 70%, по протоколу Da-EPOCH-R – 67%. Результаты, полученные в нашем исследовании, несколько ниже, чем в международных публикациях (EFS – 86%), однако это может быть недостоверно и связано с небольшим количеством пациентов. Количество больных, которым была назначена ЛТ, в нашем исследовании несколько выше – 3 (16%) человека: 1 (10%) – по протоколу В-НХЛ и 2 (25%) – по Da-EPOCH-R; в международных исследованиях – 14,9%.

Учитывая, что группа пациентов была небольшой, пока нет возможности сделать выводы о преимуществах какого-либо протокола терапии. Однако, принимая во внимание международный опыт лечения взрослых и детей с ПМБКЛ, снижение органной токсичности за счет исключения высокодозного метотрексата, терапия Da-EPOCH-R, вероятно, оптимальна.

В нашей группе некоторые из рефрактерных пациентов успешно получали терапию ингибиторами контрольных точек; такую терапию можно рассматривать как опцию лечения, учитывая экспрессию PD-L1 и PD-L2 на клетках данной опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные причины неудач в лечении ПМБКЛ – резистентность опухоли и осложнения, обусловленные токсичностью проводимой терапии. При лечении

по протоколу Da-EPOCH-R решается одна из основных проблем – снижение токсичности терапии в связи с отсутствием таких химиопрепаратов, как метотрексат и цитозар в высоких дозах (HD-Mtx и HD-Ara-C). Кроме того, учитывая генетическую схожесть ПМБКЛ у взрослых и детей, хорошие результаты лечения, полученные у взрослых, можно и в педиатрической практике придерживаться медицинских стандартов лечения взрослых пациентов и отказаться у пациентов с парциальной ремиссией от консолидации высокодозной ХТ – ауто-ТГСК.

Не решены вопросы, связанные с тактикой ведения остаточной опухоли по окончании терапии и необходимостью консолидирующей лучевой терапии. Одним из возможных решений может быть определение жизнеспособности опухоли путем проведения ПЭТ/КТ и/или биопсии, что позволит уменьшить число пациентов, получающих лучевую терапию.

У пациентов с рефрактерным течением и прогрессией заболевания проведение молекулярно-генетического исследования позволит определить возможные точки приложения таргетных препаратов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы выражают благодарность всем центрам – участникам и благотворительному фонду «Подари жизнь».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Abugova Y.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5201-6475>
Miakova N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4779-1896>
Abramov D.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3664-2876>
Diakonova Y.Y. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8725-7532>
Fominih V.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2294-0821>
Evstratov D.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2801-7421>
Potapenko L.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0562-4720>
Rudneva A.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6628-0760>
Kurnikova E.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4767-5382>
Likar Y.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6158-2222>

Литература

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению неходжкинских лимфом. – М., 2014.
2. Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2018 Dec 18. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65738/>
3. Oschlies I, Burkhardt B., Salaverria I., Rosenwald A., d'Amore E.S., Szczepanowski M., et al. Clinical, pathological and genetic features of primary mediastinal large B-cell lymphomas and mediastinal gray zone lymphomas in children». *Haematologica* 2011; 96 (2): 262–8.
4. Martelli M., Ferreri A., Di Rocco A., Ansuinelli M., Johnson P.W.M. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017 May; 113: 318–27. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.01.009. Epub 2017 Jan 21.
5. Dunleavy K. Primary mediastinal B-cell lymphoma: biology and evolving therapeutic strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8; 2017 (1): 298–303. Doi: 10.1182/asheducation-2017.1.298
6. Rauthe S., Rosenwald A. Mediastinal lymphomas. *Pathologie* 2016 Sep; 37 (5):

- 457–64. Doi: 10.1007/s00292-016-0199-z
7. Zinzani P.L., Ribrag V., Moskowitz C.H., Michot J.M., Kuruville J., Balakumaran A., et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2017 Jul 20; 130 (3): 267–70. Doi: 10.1182/blood-2016-12-758383. Epub 2017 May 10.
 8. Самочатова Е.В., Шелихова Л.Н. Лечение неходжкинских лимфом и острого лейкоза из зрелых В-клеток у детей и подростков по данным региональных российских клиник. *Онкогематология* 2011; 1: 30–5.
 9. Giulino-Roth L., O'Donohue T., Chen Z., Bartlett N.L., LaCasce A., Martin Doyle W. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. *Br J Haematol* 2017 Dec; 179 (5): 739–47. Doi: 10.1111/bjh.14951. Epub 2017 Oct 29
 10. Melani C., Roschewski M., Wilson W.H. End-Of-Treatment And Serial PET Imaging Has Prognostic Value And Clinical Utility In Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma Following Dose-Adjusted EPOCH-R – Response» *Haematologica* 2018 Aug; 103: e382. Doi:10.3324/haematol.2018.199547
 11. Adams H.J., Kwee T.C. Unproven value of end-of-treatment and serial follow-up FDG-PET in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Haematologica* 2018; 103 (8): e380–1. Doi: 10.3324/haematol.2018.198523
 12. Petković I. Current trends in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma – an overview. *Contemp Oncol (Pozn)* 2015; 19 (6): 428–35. Published online 2015 Dec 16. Doi: 10.5114/wo.2015.56388. PMID: PMC4731448
 13. Dunleavy K., Pittaluga S., Maeda L.S., Advani R., Chen C.C., Hessler J., et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013 Apr 11; 368 (15): 1408–16.

Эффективность и токсичность терапии детей и подростков с лимфомой Ходжкина по протоколу GPOH-HD-2002

Д.А. Евстратов, Н.В. Мякова, А.В. Пшонкин, Ю.Г. Аbugова, Ю.Ю. Дьяконова,
С.А. Радыгина, Н.М. Ершов, Ю.Н. Ликарь, Л.А. Потапенко, Д.М. Коновалов,
Г.В. Терещенко, В.В. Фоминых

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

Снижение долгосрочной выживаемости и фертильности – актуальные проблемы в лечении лимфомы Ходжкина (ЛХ) у детей и подростков. Частично эти проблемы можно решить редукцией лучевой терапии в группе пациентов с благоприятным прогнозом и заменой прокарбазина на этопозид и дакарбазин. В анализ были включены первичные пациенты в возрасте до 18 лет с впервые установленной классической ЛХ, получающие терапию в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ. Все пациенты получали терапию в период с 01.01.2012 по 01.12.2017 по модифицированному протоколу GPOH-HD-2002. В отличие от оригинального исследования, где девочки получали консолидацию блоками COPP, в нашем исследовании все пациенты вне зависимости от пола получали консолидацию блоками COPDAC. Анализировали результаты лечения 77 пациентов. Бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 88% (95% ДИ – 76,2–93,9%). У мальчиков и девочек БСВ статистически не различалась – 86,9% (95% ДИ – 67,8–94,7%) и 88,7% (95% ДИ – 67,3–96,1%) соответственно ($p = 0,9$), но имела достоверные различия у пациентов с E-поражением: у E+ пациентов – 72,7% (95% ДИ – 28,4–89,6), а у E-пациентов – 90,8% (95% ДИ – 77,8–96,2) ($p = 0,04$). Для оценки токсичности проанализированы 40 циклов OEPA и 44 блока COPDAC. Различий по показателю выживаемости мальчиков и девочек в нашем исследовании не выявлено. В индукционных блоках прокарбазин может быть полностью заменен на этопозид, а в консолидирующих блоках – на дакарбазин без выраженной токсичности. Вовлечение экстранодального участка, прилежащего или связанного с пораженным лимфатическим регионом, – прогностически неблагоприятный фактор, влияющий на снижение БСВ.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, дети, подростки, GPOH-HD-2002

Контактная информация:

Евстратов Дмитрий Андреевич,
врач-гематолог отделения онкогематологии, НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: Evstratov.D.A@yandex.ru

Евстратов Д.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 49–54.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-49-54

Efficacy and toxicity of the treatment of children and adolescents with Hodgkin Lymphoma by GPOH-HD-2002 protocol

D.A. Evstratov, N.V. Myakova, A.V. Pshonkin, Yu.G. Abugova, Yu.Yu. Dyakonova, S.A. Radygina, N.M. Ershov,
Yu.N. Likar, L.A. Potapenko, D.M. Kononov, G.V. Tereschenko, V.V. Fominykh

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology,
Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

The reduction of long-term survival and fertility is still a problem in management of Hodgkin lymphoma in children and adolescents. These problems are partly solved by reduction of radiotherapy and changing procarbazine on etoposide and dacarbazine. We analyzed medical data of patients with HL < 18 years that were treated by modified OEPA-COPDAC protocol since 1.01.2012 to 01.12.2017. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. All patients despite gender didn't receive procarbazine. We analyzed data of 77 patients. Event-free survival (EFS) was 88% (95% CI 76.2–93.9%). EFS didn't differ between boys and girls 86.9% (95% CI 67.8–94.7%) and 88.7% (95% CI 67.3–96.1%) respectively ($p = 0,9$). EFS was significantly higher in patients without E-lesions compared with patients with E-lesions 90.8% (95% CI 77.8–96.2) and 72.7% (95% CI 28.4–89.6) respectively ($p = 0.04$). We analyzed toxicity of 40 cycles OEPA and 44 cycles COPDAC. Toxicity was acceptable. In our study we didn't detect significant difference in EFS in boys and girls. Procarbazine can be safely changed on etoposide in OPDA and dacarbazine in COPP in boys and girls with HL. E-lesions is a risk factor of inferior EFS.

Key words: Hodgkin Lymphoma, children, adolescents, GPOH-HD-2002, procarbazine

Evstratov D.A., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (1): 49–54.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-49-54

© 2019 by NMRC PHOI

Correspondence:

Dmitry A. Evstratov, MD, Hematologist
in oncohematology department,
Dmitriy Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology, Immunology
Ministry of Healthcare of Russian
Federation.
Address: Russia 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: Evstratov.D.A@yandex.ru

Классическая лимфома Ходжкина (ЛХ) – это злокачественное лимфоидное новообразование В-клеточного происхождения, для которого характерно наличие одноядерных клеток Ходжкина и многоядерных клеток Рид–Штернберга, окруженных инфильтратом из неопухолевых мелких лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, гистиоцитов, плазматических клеток, фибробластов и коллагеновых волокон [1]. Заболеваемость ЛХ составляет 1,2:100000 детей и подростков до 19 лет [2]. В этой возрастной категории ЛХ – одна из наиболее хорошо излечиваемых опухолей [3]: общая 5-летняя выживаемость детей и подростков составляет 87–93% [4].

Но, несмотря на успехи терапии ЛХ, сохраняются и проблемы. Первая из них – снижение долгосрочной выживаемости. У пациентов, получавших терапию по протоколам группы *Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung* (DAL) с 1978 по 1995 год, 20-летняя выживаемость составила 90% и в последующие 10 лет снизилась до 80% у девочек и 81% у мальчиков, в том числе за счет поздних осложнений терапии [5]. Помимо повышения смертности за счет вторичных опухолей, сердечно-сосудистых заболеваний и неопухолевых заболеваний респираторного тракта, с течением времени растет число хронических заболеваний, связанных с проведенной ранее химиолучевой терапией. У 70% пациентов с ЛХ, переживших первые 5 лет от начала терапии, имеется хотя бы одно хроническое заболевание, а у 27% – инвалидизирующее или хроническое заболевание тяжелой степени, негативно влияющее на качество жизни [6].

Еще одна большая проблема – гонадотоксичность терапии. Известно, что прокарбазин – гонадотоксичный препарат [7]. Кумулятивная доза прокарбазина напрямую связана со снижением фертильности у мальчиков [8, 9]. У женщин применение прокарбазина влияет на развитие преждевременной недостаточности яичников – на 11% на каждые 1,4 г/м² кумулятивной дозы [10]. В исследовании DAL-HD-2002 показано, что прокарбазин в индукционных блоках может быть заменен у мальчиков на этопозид без потери эффективности. В этом исследовании прокарбазин не получали все мальчики: в индукционных блоках ОЕРА (винкристин, этопозид, прокарбазин, доксорубицин) было добавлено одно введение этопозида, а в консолидирующих блоках СОРР (циклофосфан, прокарбазин, винкристин, преднизолон) прокарбазин заменили на дакарбазин (COPDAC). Разницы по показателю бессобытийной выживаемости между мальчиками и девочками не было [11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование поддержано Независимым этическим комитетом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России и утверждено решением Ученого совета. В анализ были включены пациенты с 0 до 18 лет, поступившие в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России с 01.01.2012 по 01.12.2017 с впервые установленной классической ЛХ. Все пациенты получали терапию по модифицированному протоколу GPOH-HD-2002. Учитывая результаты исследования DAL-HD-2002, демонстрирующие эффективность прокарбазина, с разрешения руководителя протокола GPOH (*G. Shellong*) в модифицированном протоколе все пациенты вне зависимости от пола получали консолидацию блоками COPDAC. Никто из пациентов не получал прокарбазин.

Блоки ОЕРА содержат: винкристин – 1,5 мг/м² (максимально – 2 мг) в 1-е, 8-е, 15-е сут; этопозид – 125 мг/м² в 1–5-е сут; преднизолон – 60 мг/м² в 1–15-е сут; доксорубицин – 40 мг/м² в 1-е, 15-е сут.

Блоки COPDAC содержат: преднизолон – 40 мг/м² в 1–15-е сут; винкристин – 1,5 мг/м² (максимально – 2 мг) в 1-е, 8-е сут; циклофосфамид – 500 мг/м² в 1-е, 8-е сут; дакарбазин – 250 мг/м² в 1–3-и сут.

Стадирование проводили по системе Энн-Арбор (Котсуолдский пересмотр стадирования, принятый на конференции в Энн-Арбор). В зависимости от стадии заболевания пациентов стратифицировали на три терапевтические группы (ТГ): к ТГ1 относились пациенты со стадиями IA/B, IIA; к ТГ2 – со стадиями IEA/B, IIB, IIIA; к ТГ3 – со стадиями IIEB, IIIEA/B, IIIB, IV.

Гистологическое исследование проводила патологоанатомическая лаборатория нашего Центра, ее заключение основано на принятой в 2008 году классификации ВОЗ [1].

В зависимости от ТГ пациенты получали два индукционных блока ОЕРА с последующей оценкой сокращения опухоли. Пациенты ТГ1, достигшие полной ремиссии (сокращение объема всех измеряемых очагов на 95% и более; остаточный объем – не более 2 мл) и полного метаболического ответа по ПЭТ (*Deauville score* 1–2), не получали лучевую терапию (ЛТ). После диагностики в ТГ1 двух рецидивов эта группа риска была пересмотрена, и пациентам, не получающим ЛТ, назначали дополнительный блок COPDAC. Пациенты в ТГ2 и ТГ3 получали ЛТ по окончании химиотерапии в СОД 20 Гр на все вовлеченные области. При сохранении к моменту окончания химиотерапии остаточной опухоли в средостении объемом более 100 мл на нее дополнительно подводили 10 Гр до СОД 30 Гр. Токсичность химиотерапии оценивали по шкале, основанной на *Common Toxicity Criteria* [12].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы XLSTAT 2018 (Addinsoft, Франция). Вероятность общей выживаемости (ОВ) оценивали по методу Каплана–Майера на момент последнего наблюдения. Оценку вероятности развития рецидива, или прогрессии, или трансформации в зрелоклеточную В-клеточную лимфому проводили с помощью метода кумулятивной вероятности с указанием 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Оценку различий в кумулятивной вероятности в разных группах проводили с помощью теста *Gray* [13]. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p\text{-value} < 0,05$. Для выявления оптимального порогового значения непрерывных переменных использовали ROC-анализ.

Протокол был одобрен экспертной комиссией и этическим комитетом. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на лечение и обработку персональных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анализ были включены 77 пациентов, их характеристики представлены в таблице 1. Соотношение мальчиков к девочкам составило 1,8:1. Нодулярный склероз отмечен у 63 (81,8%) пациентов; смешанно-клеточный вариант – у 8 (10,4%); лимфоидное преобладание – у 3 (3,9%); гистологический вариант не был установлен у 3 (3,9%).

Медиана возраста пациентов составила 14,1 года (IQR 10,1–15,8); медиана времени наблюдения – 3,3 года (от 0,22 да 6,85 года). События были зарегистрированы у 7 пациентов: у 4 – прогрессия заболевания, у 2 – ранний рецидив, у 1 пациента – трансформация в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому. Были зарегистрированы две смерти пациентов в ремиссии: в одном случае смерть наступила от церебро-васкулярного заболевания, во втором – по неустановленным причинам. Общая выживаемость составила 91,4% (95% ДИ – 80–100%); бессобытийная выживаемость (БСВ) – 88% (95% ДИ – 76,2–93,9%). Разница в БСВ в ТГ1, ТГ2 и ТГ3 не обнаружена. Зависимость БСВ от возраста также не зафиксирована (AUC = 0,46). У мальчиков и девочек БСВ статистически не отличалась – 86,9% (95% ДИ – 67,8–94,7%) и 88,7% (95% ДИ – 67,3–96,1%) соответственно ($p = 0,9$). Гистологический вариант также не показал различий в БСВ.

В зависимости от вовлечения экстранодального участка (литера Е), прилежащего к пораженному лимфатическому региону или связанного с ним (Е-поражение), БСВ имела достоверные различия. У Е+ пациентов БСВ составляла 72,7% (95% ДИ

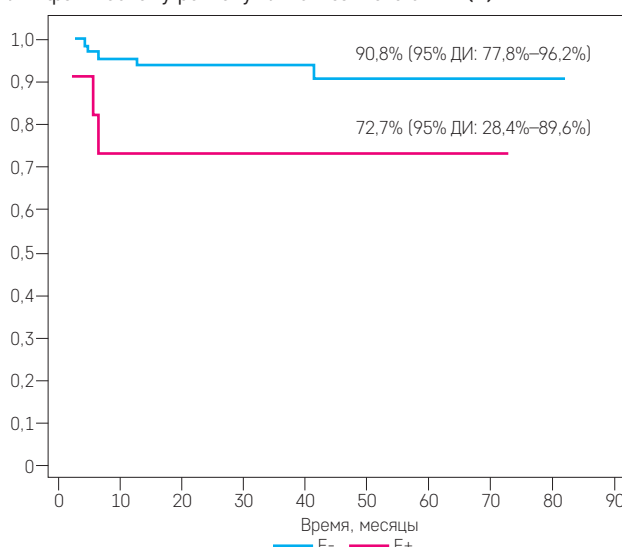
Таблица 1
Характеристика пациентов

Параметр	Кол-во пациентов	5-летняя БСВ (95% ДИ), %	<i>p</i>
Мальчики	50	86,9 (67,8–94,7)	0,9
Девочки	27	88,7 (67,3–96,1)	
I стадия	6	100	0,22
II стадия	31	80 (53,5–91,4)	
III стадия	20	100	
IV стадия	20	85 (57,4–94,7)	
A	29	92,9 (72,8–98,1)	0,44
B	48	85,2 (67,5–93,3)	
E+	11	72,7 (28,4–89,6)	0,04
E-	66	90,8 (77,8–96,2)	
Bulky +	50	89,6 (71,8–96,2)	0,39
Bulky -	27	85 (63–93,9)	
ТГ1	18	87,8 (55,4–96,7)	0,97
ТГ2	20	87,7 (53,6–96,7)	
ТГ3	39	89,6 (73,7–95,9)	
Нодулярный склероз	63	88,9 (75,7–95)	0,35
Лимфоцитарное преобладание	3	100	
Смешанноклеточный вариант	8	75 (17–92,5)	

Примечание: А – отсутствие В-симптомов; В – наличие хотя бы одного В-симптома; Е – вовлечение экстранодального участка, связанного с пораженным лимфатическим регионом или прилежащего к нему; Bulky – объем опухоли > 200 мл, ТГ – терапевтическая группа.

Рисунок

Бессобытийная выживаемость в зависимости от вовлечения экстранодального участка, прилежащего к пораженному лимфатическому региону или связанного с ним (Е)



Примечание: «Е+» – наличие Е-поражения; «Е-» – отсутствие Е-поражения.

Таблица 2

Токсичность блоков ОЕРА, %

Показатель	0-я степень	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень
Лейкоциты	5 (0–11,7)	12,5 (2,3–22,7)	25 (11,6–38,4)	25 (11,6–38,4)	32,5 (18–47)
Нейтрофилы	12,5 (2,3–22,7)	2,5 (0–7,4)	12,5 (2,3–22,7)	7,5 (0–15,7)	65 (50,2–79,8)
Тромбоциты	80 (67,6–92,4)	2,5 (0–7,3)	7,5 (0–15,7)	10 (0,7–19,3)	0
Гемоглобин	15 (3,9–26)	17,5 (5,7–29,3)	50 (34,5–65,5)	17,5 (5,7–29,3)	0
Рвота	72,5 (58,7–73,3)	25 (11,6–38,4)	2,5 (0–7,3)	0	0
Стоматит	90 (80,7–99,3)	10 (0,7–19,3)	0	0	0
Гипертензия	75 (61,6–88,4)	5 (0–11,8)	15 (3,9–26,10)	5 (0–11,8)	0
Гипергликемия	52,5 (37–68)	32,5 (18–47)	12,5 (2,3–22,7)	2,5 (0–7,3)	0
АЛТ/АСТ	55 (39,6–70,4)	42,5 (27,2–57,8)	2,5 (0–7,3)	0	0
Билирубин	90 (80,7–99,3)	7,5 (0–15,7)	2,5 (0–7,3)	0	0
Креатинин	82,5 (70,7–94,3)	15 (3,9–26,1)	2,5 (0–7,3)	0	0

Таблица 3

Токсичность блоков COPDAC, %

Показатель	0-я степень	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень
Лейкоциты	45,5 (30,7–60,2)	36,4 (22,2–50,6)	15,9 (5,1–26,7)	2,3 (0–6,7)	0
Нейтрофилы	50 (35,2–64,8)	27,3 (14,1–40,4)	15,9 (5,1–26,7)	0	6,8 (0–14,3)
Тромбоциты	100				
Гемоглобин	65,9 (51,9–79,9)	18,2 (6,8–29,6)	15,9 (5,1–26,7)	0	0
Рвота	97,7 (93–100)	2,3 (0–7)	0	0	0
Стоматит	100	0	0	0	0
Гипертензия	91 (82,4–99,4)	4,5 (0–10,7)	0	4,5 (0–10,7)	0
Гипергликемия	68,2 (54,4–81,9)	29,5 (16–43)	2,3 (0–6,7)	0	0
АЛТ/АСТ	63,6 (49,4–77,9)	34 (20,1–48,1)	2,3 (0–6,7)	0	0
Билирубин	95,5 (89,3–100)	4,5 (0–10,7)	0	0	0
Креатинин	77,3 (64,9–89,7)	22,7 (10,3–35,1)	0	0	0

– 28,4–89,6), а у Е- пациентов – 90,8% (95% ДИ – 77,8–96,2) ($p = 0,04$) (рисунки 1).

В ТГ1 лучевую терапию получили 6 (33%) из 18 пациентов. Статистически достоверной разницы по показателю БСВ между пациентами, получившими и не получившими ЛТ, не отмечено.

Для оценки токсичности проанализированы 40 блоков ОЕРА (таблица 2). Токсичность 4-й степени зарегистрирована только со стороны лейкоцитарного ростка и нейтрофилов. Блоки ОЕРА не обладали выраженной гепато- и нефротоксичностью. Все пациенты получали адекватную противорвотную профилактику; в 27,5% случаев возникала прорывная рвота с интенсивностью не выше 2-й степени. Медиана продолжительности нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов; АКН < 500 в мкл) составила 4 дня (интерквартильная широта – 0–6 дней).

При анализе блоков COPDAC ($n = 44$) токсичность 3–4-й степени была выявлена со стороны лейкоцитарного ростка, нейтрофилов и артериальной гипертензии (таблица 3); а в остальных случаях не превышала 2-й степени. На фоне адекватной противорвотной профилактики прорывная рвота развивалась только в 2,3% (95% ДИ – 0–7%) случаев. Медиана продолжительности нейтропении (АКН < 500 в мкл) составляла 0 дней (от 0 до 7 дней).

Тромботические осложнения у детей и подростков с лимфомой Ходжкина мы описали ранее [14].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной статье проанализированы результаты лечения пациентов по модифицированному протоколу GPOH-HD-2002, в котором ни один пациент не получал прокарбазин. Результаты оригинального исследования GPOH-HD-2002 показали, что различий в БСВ у мальчиков и девочек нет, при условии, что девочки получали консолидирующие блоки COPP. В нашем исследовании не обнаружено различий в выживаемости мальчиков и девочек, из этого следует, что в индукционных блоках прокарбазин может быть полностью заменен на этопозид, а в консолидирующих блоках – на дакарбазин.

По результатам проведенного исследования выявлено, что вовлечение экстранодального участка, прилежащего к пораженному лимфатическому региону или связанного с ним, – прогностически неблагоприятный фактор, влияющий на снижение БСВ.

Блоки ОЕРА и COPDAC оказались достаточно безопасными. Серьезной (3–4-й степени) токсичности, кроме гематологической, у подавляющего большинства пациентов мы не регистрировали. Эти блоки можно проводить амбулаторно.

В данном исследовании позитронно-эмиссионную компьютерную томографию (ПЭТ/КТ) для диа-

гностики стадии поражения и оценки ответа после 2-го блока по техническим причинам проводили не всем пациентам, но, учитывая международные и отечественные клинические рекомендации, всем пациентам с лимфомой Ходжкина рекомендуется проводить ПЭТ/КТ для первичного стадирования и оценки промежуточного ответа. По результатам протокола Euro-Net C1, в котором пациенты с полным метаболическим ответом после двух блоков не получали облучения (доклад по промежуточным результатам на ISHL 10, Кельн, 2016), выживаемость в группах облученных и необлученных пациентов достоверно не различалась (БСВ – 88%). Учитывая эти данные и все более широкое применение ПЭТ/КТ в клиниках РФ, использование метаболического ответа на индукцию в качестве критерия для проведения консолидирующей лучевой терапии должно быть внедрено в следующих протоколах терапии для пациентов всех терапевтических групп.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Evstratov D.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2801-7421>

Myakova N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Pshonkin A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

Abugova Y.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5201-6475>

Dyakonova Y.Y. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8725-7532>

Radygina S.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7696-1153>

Ershov N.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2677-367X>

Likar Y.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6158-2222>

Potapenko L.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0562-4720>

Kononov D.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

Tereschenko G.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Fominykh V.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2294-0821>

Литература

1. Swerdlow S., Campo E., Lee Harris N., Jaffe S.E., Pileri A.S., Stein H., et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC, 2008.
2. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M., Miller D., Bishop K., Altekruse S.F., et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
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 (16): 2497–506.
4. Clavel J., Steliarova-Foucher E., Berger C., Danon S., Valerianova Z. Hodgkin's disease incidence and survival in European children and adolescents (1978–1997): report from the Automated Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42 (13): 2037–49.
5. Schellong G., Riepenhausen M., Ehlert K., Brämswig J., Dörffel W., Schmutzler R.K., et al. German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Breast cancer in young women after treatment for Hodgkin's disease during childhood or adolescence – an observational study with up to 33-year follow-up. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111 (1–2): 3–9.
6. Castellino S.M., Geiger A.M., Mertens A.C., Leisenring W.M., Toze J.A., Goodman P., et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 2011; 117 (6): 1806–16.
7. Kreuser E.D., Xiros N., Hetzel W.D., Heimpel H. Reproductive and endocrine gonadal capacity in patients treated with COPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987; 113 (3): 260–6.
8. Brämswig J.H., Heimes U., Heiermann E., Schlegel W., Nieschlag E., Schellong G. The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function: Results in 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood or adolescence. *Cancer* 1990; 65 (6): 1298–302.
9. Gerres L., Brämswig J.H., Schlegel W., Jürgens H., Schellong G. The effects of etoposide on testicular function in boys treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 1998; 83 (10): 2217–22.
10. Biasoli I., Falorio S., Luminari S., Spector N., Federico M. Fertility in female survivors of Hodgkin's Lymphoma. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012; 34 (1): 48–53.
11. Mauz-Körholz C., Hasenclever D., Dörffel W., Ruschke K., Pelz T., Voigt A., et al. Procarbazine-free OEPACOPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (23): 3680–6.
12. Trotti A., Byhardt R., Stetz J., Gwede C., Corn B., Fu K., et al. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Apr 1; 47 (1): 13–47.
13. Gray R.J. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat* 1988; 16: 1141–54.
14. Евстратов Д.А., Жарков П.А., Пшонкин А.В., Абугова Ю.Г., Дьяконова Ю.Ю., Ершов Н.М. и др. Венозные тромбозы у детей и подростков с лимфомой Ходжкина. *Педиатрия* 2018; 97 (4): 30–6.

Эндопротезирование коленного сустава как хирургический этап лечения пациентов детского и подросткового возраста с опухолями костей

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

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

В статье представлен анализ собственного опыта удаления опухолей и последующего эндопротезирования у пациентов детского и подросткового возраста с первичными опухолями костей. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ. За 5-летний период (2012–2017) выполнены 65 эндопротезирований коленного сустава у детей и подростков с онкологической патологией. Оценку функциональных результатов проводили с помощью шкалы MSTs через 3 месяца с момента операции. Послеоперационные осложнения анализировали согласно классификации по Henderson. Средний показатель функционального результата после оперативного лечения по шкале MSTs составил 76%. Чаще среди послеоперационных осложнений отмечены структурные повреждения (7,6%) и инфекционные осложнения (6,2%). Общая выживаемость в наиболее многочисленной группе пациентов с остеосаркомой (56 человек) составила $82 \pm 12\%$; бессобытийная выживаемость – $37 \pm 12\%$. Использование индивидуальных раздвижных эндопротезов позволяет проводить операции пациентам детского возраста – с незрелым скелетом. Эндопротезирование обеспечивает хорошие онкологические и функциональные результаты, способствует наибольшей социальной адаптации ребенка.

Ключевые слова: саркомы костей, опухоли костей у детей, органосохраняющие операции, эндопротезирование, раздвижной онкологический эндопротез, модульный онкологический эндопротез

Контактная информация:

Большаков Николай Анатольевич, врач – ортопед-травматолог отделения онкологии и детской хирургии, руководитель ортопедической хирургической группы НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1. E-mail: bolshakovn@yandex.ru

Большаков Н.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 55–61. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-55-61

Endoprosthesis reconstruction, as a surgical treatment of children and adolescence with bone tumors around the knee

N.A. Bolshakov, A.Yu. Artemov, A.M. Vorochai, I.G. Khamin, M.V. Tikhonova, A.S. Slinin, D.V. Rogozhin, A.N. Remizov, N.S. Grachev, A.I. Karachunsky

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Aim: analysis of own experience in endoprosthesis reconstruction of the knee for children and adolescents with primary bone tumors. The article reports the results of 65 endoprosthesis reconstruction of the knee joint in children and adolescents with oncological pathology for a 5-year period (2012–2017). The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. Evaluation of functional results was performed using the MSTs scale 3 months after the operation. Postoperative complications were analyzed according to the Henderson classification. The average indicator of the functional rate after operative treatment, according to the MSTs scale, was 76%. The most common postoperative complications were structural failures (7.6%) and infectious complications (6.2%). Overall survival in the largest group of patients with osteosarcoma (56 patients) was $82 \pm 12\%$, event-free survival $37 \pm 12\%$. The use of individual expandable endoprostheses makes it possible to perform operations for patients with skeletal immaturity. Endoprosthesis replacement provide good oncological and functional results, and also contribute to the most adequate social adaptation of the child.

Key words: bone sarcomas, bone tumors in children, limb-sparing surgery, endoprosthesis replacement, expandable endoprosthesis, modular oncological endoprosthesis

Bolshakov N.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (1): 55–61. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-55-61

© 2019 by NMRC PHOI

Correspondence:

Nikolay A. Bolshakov, MD, orthopedic surgeon of the Department of Oncology and Pediatric Surgery, Head of the Orthopedic Surgery Group of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1. E-mail: bolshakovn@yandex.ru

Среди онкологических заболеваний у детей и подростков, по данным различных источников, опухоли костей занимают третье место по частоте встречаемости [1–3]. В исследованиях ряда специалистов отмечено, что на возрастную группу от 5 до 25 лет приходится около 70–80% случаев за-

болевания этой патологией [4–7]. Наиболее распространенные первичные костные опухоли – остеосаркома и саркома Юинга [4, 6, 8, 9]. Чаще всего опухоли костей возникают ближе к эпиметафизарным зонам длинных трубчатых костей; в большинстве случаев это кости, образующие коленный сустав, – дисталь-

ный метаэпифиз бедренной кости и проксимальный метаэпифиз большеберцовой кости [3, 9, 10]. Подобное расположение, помимо удаления пораженного сегмента, требует эндопротезирования близлежащего сустава. Данная операция в области коленного сустава затрагивает наиболее активные зоны роста. У пациентов с незрелым скелетом удаляют ростовую пластинку со стороны опухоли и повреждают пластинку с противоположной стороны от суставной щели [11].

Радикальное удаление опухоли, хороший функциональный результат и максимально возможное сохранение анатомии конечности – основные цели хирургического этапа лечения. Разница в длине и нарушение физиологической оси нарушают механизм походки, способствуют появлению болевого синдрома, развитию раннего остеоартроза, приводят к перекосу костей таза, нарушению осанки и развитию сколиоза [6, 12, 13]. Поэтому органосохраняющие операции, разновидностью которых является эндопротезирование, у пациентов со злокачественными опухолями костей и незрелым скелетом требуют тщательного предоперационного планирования.

Внедрение последних достижений травматологии и ортопедии в клиническую практику ведущих онкологических центров мира привело к тому, что в XX веке сформировалась новая междисциплинарная наука – онкоортопедия. В России данный термин впервые предложен академиком РАН М.Д. Алиевым [14]. С 1970-х годов в детской онкоортопедической практике начинается внедрение «раздвижных» онкологических эндопротезов, которые в последующие годы постоянно совершенствовались [15]. Появление таких имплантов и возможность изготовления их элементов индивидуально для каждого пациента позволили все более широко внедрять онкологическое эндопротезирование у пациентов детского возраста. Перед хирургом был поставлен ряд непростых вопросов: определение объема резекции и ее типа (экстраартикулярная или интраартикулярная), а также типа эндопротеза (раздвижной или нераздвижной) и вида фиксации (цементный или бесцементный).

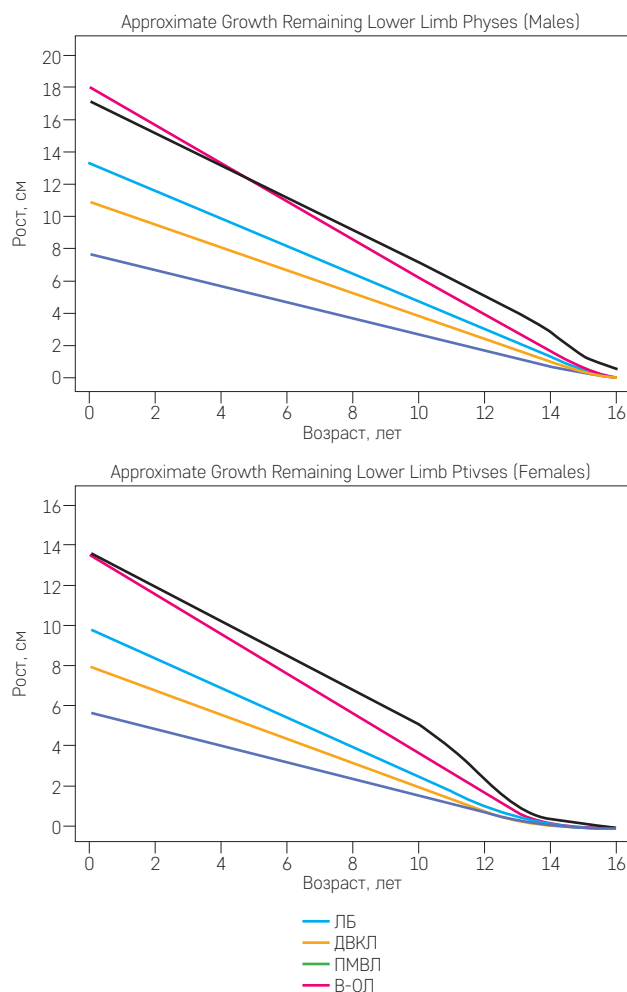
Объем резекции, и в первую очередь величина отступа, до сих пор вызывает споры среди специалистов. Особенно сложно планировать эту операцию у пациентов детского возраста ввиду их антропометрических данных. Последние исследования показали, что нет необходимости в минимальном отступе в 3 см, допустим отступ даже около 1 см, поскольку данные MPT отлично коррелируют с последующими данными патологоанатомического исследования удаленного препарата [16, 17].

Большинство специалистов выбирает раздвижной эндопротез с помощью графиков Тапмана и Притчета, отражающих запас роста отдельно для

каждой ростовой пластины в зависимости от пола и возраста пациента (рисунки) [9]. Данные литературы указывают приблизительно одну и ту же возрастную границу, до достижения которой пациенту может понадобиться данный тип импланта, а именно: девочкам – до 13–14 лет, мальчикам – до 14–15 лет [10, 18, 19]. Пациентам детского возраста, которым установлен раздвижной эндопротез, с большей долей вероятности требуются ревизионные операции. Это связано как с развитием осложнений, так и с необходимостью замены его элементов – раздвижного механизма, интрамедуллярных ножек, рассчитанных на определенную массу тела.

Рисунок 1

Графики Тапмана и Притчета



Классически при оперативном вмешательстве проводят трансартикулярную резекцию. Считается, что экстраартикулярная резекция необходима в следующих случаях: при прохождении биопсийного тракта через полость сустава, распространении опухоли по внутрисуставным связкам, наличии патологического перелома с контаминацией полости сустава, расположении патологического очага внутри нее или в области дорсальной поверхности мыщелков бедренной кости и вовлечении места прикрепления головок икроножных мышц [20, 21].

О выборе метода фиксации до сих пор нет единого мнения: одинаково широко применяют и цементную, и безцементную фиксацию [22, 23].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ.

В период с января 2012 по октябрь 2017 года в отделении онкологии и детской хирургии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России проведено 65 эндопротезирований коленного сустава. Соотношение пациентов по полу: 37 мальчиков и 28 девочек; медиана возраста – 14,02 года (от 5 до 17 лет). С гистологическим диагнозом «остеосаркома» прооперированы 56 пациентов, с саркомой Юинга – 6, с гигантоклеточной опухолью – 1, с эмбриональной

Таблица 1

Распределение пациентов с остеосаркомой и саркомой Юинга по стадиям заболевания согласно классификации AJCC (n = 62)

Стадия по AJCC	Количество	%
I	0	0
II A	9	14,5
II B	29	46,8
III	0	0
IV A	23	37,1
IV B	1	1,6

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от типа установленного эндопротеза и зоны операции (n = 65)

Зона операции	Тип эндопротеза		Всего
	стандартный модульный	«раздвижной»	
Дистальный отдел бедренной кости	23	17	40
Проксимальный отдел б/берцовой кости	14	11	25
Всего	37	28	65

Таблица 3

Распределение пациентов в зависимости от типа фиксации эндопротеза (n = 65)

Тип протеза	Тип фиксации		
	бесцементный	цементный	гибридный*
Раздвижной	26	2	0
Нераздвижной	28	1	8

* Тип фиксации модульных нераздвижных эндопротезов, когда один из элементов имеет цементную фиксацию, а другой – бесцементную.

рабдомиосаркомой – 1, с синовиальной саркомой – 1 пациент. Для распределения по стадиям пользовались классификацией Американского объединенного комитета по изучению рака (AJCC). Чаще оперировали пациентов с II B и IV A стадиями (таблица 1). Пациентов с эмбриональной рабдомиосаркомой и синовиальной саркомой стадировали по классификации IRS (*Intergroup Rhabdomyosarcoma Study*) – у обоих была определена III стадия. Все пациенты получили неоадьювантную терапию: при диагнозе «остеосаркома» – по протоколу *EURAMOS*; при диагнозе «саркома Юинга» – по протоколу *Euro Ewing 2008*; при мягкотканых саркомах – по протоколу *CWS 2009*; один пациент с гигантоклеточной опухолью получал деносумаб.

При эндопротезировании по поводу опухолей дистального отдела бедренной кости диапазон замещения составлял 120–320 мм; по поводу опухолей проксимального отдела большеберцовой кости – 120–240 мм. Применяли модульные эндопротезы *MUTARS Implantcast*; «раздвижные» эндопротезы *Stanmore JTS*, *Stanmore MIG*, *MUTARS Xpand Implantcast*. Установлено 40 эндопротезов дистального отдела бедренной кости и коленного сустава, в том числе 17 «раздвижных»; 25 эндопротезов проксимального отдела большеберцовой кости и коленного сустава, из них 11 «раздвижных» (таблица 2). В основном использовали бесцементный метод фиксации, применяли также цементный и гибридный методы (таблица 3).

Для оценки функционального результата после оперативного лечения использовали международную шкалу *MSTS (Musculoskeletal Tumor Society Score)*, которая учитывает следующие параметры: болевой синдром, функцию конечности, эмоциональную оценку пациентом; необходимость использования ортеза и/или дополнительных средств опоры, длину прогулки и качество походки. Каждый параметр оценивали по 5-балльной шкале, где 5 – наилучший результат, 0 – наихудший. Параметры суммируют и вычисляют процент по отношению к максимально возможному показателю. Так, показатель 80–100% соответствует отличному результату; 60–80% – хорошему; 40–60% – удовлетворительному, менее 40% – неудовлетворительному. Через 3 мес. после операции провели анкетирование. При оценке осложнений после эндопротезирования использовали классификацию *Henderson* (таблица 4).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Функциональные результаты. Всем пациентам с первых послеоперационных суток начинали курс реабилитации, включая изометрическую гимнастику, ЛФК, механотерапию, активизацию (начало ходьбы при помощи костылей или ходунков с дозированной

Таблица 4

Классификация осложнений после онкологического эндопротезирования по классификации *Henderson*

Тип осложнения	Вид осложнения	Описание
Механические		
1	Повреждение мягких тканей	Нестабильность и вывих, повреждения сухожилия, асептическое расхождение швов
2	Асептическая нестабильность	Клинические и рентгенологические признаки нестабильности
3	Структурные повреждения	Перипротезный перелом, поломка протеза, выраженный перипротезный остеопороз
Немеханические		
4	Инфекция	Инфекционные осложнения, требующие удаления импланта
5	Опухолевая прогрессия	Локальный рецидив, в том числе с прогрессией заболевания

ной нагрузкой на оперированную конечность). При протезировании проксимального отдела большеберцовой кости и коленного сустава в связи с отсечением собственной связки надколенника и ее последующей пластикой, а также использованием лоскута медиальной головки икроножной мышцы проводили иммобилизацию в ортезе с заблокированным коленным суставом. Разработку движений начинали лишь с 5-й недели после операции. Данные хирургические манипуляции в дальнейшем приводят к ослаблению мышц голени и разгибательного механизма коленного сустава, обуславливая более низкие функциональные результаты по сравнению с пациентами, у которых проводили резекцию дистального отдела бедренной кости. Таким пациентам сложнее разработать движения в коленном суставе, увеличить силу разгибания. Из-за резекции мышц голени возникает также риск развития послеоперационной контрактуры в голеностопном суставе, что требует разработки движений в голеностопном суставе. Обычно у этих пациентов во время реабилитационных мероприятий более выражен болевой синдром, а походка длительное время имеет косметический дефект, чаще требуется дополнительное средство опоры.

Через 3 мес. после операции наихудший результат по шкале составил 50%, наилучший – 93%; средний показатель – 76%, что соответствует хорошему результату. При сравнении групп пациентов с резекцией дистального отдела бедренной кости и проксимального отдела большеберцовой кости средние показатели составили 85,1 и 63,6% соответственно.

Онкологические результаты. Наибольшую группу составили 56 пациентов с диагнозом «остеосаркома». По данным на апрель 2018 года, общая выживаемость (OS) в этой группе – $82 \pm 12\%$ (52 пациента); бессобытийная (EFS) – $37 \pm 17\%$ (37 пациентов). Событием считали прогрессию/рецидив заболевания, смерть как осложнение лечения, потерю контакта с пациентом.

С саркомой Юинга было 6 пациентов: OS – $83,3 \pm 15,2\%$; EFS – $62,5 \pm 21,3\%$. У пациентки с синовиальной саркомой отмечена прогрессия заболевания (метастазы в легкие), она находится на поддерживающей терапии.

Пациентки с эмбриональной рабдомиосаркомой и гигантоклеточной опухолью живы, без событий.

Осложнения после онкологического эндопротезирования. Анализ результатов с использованием классификации *Henderson* показал, что наи-

Таблица 5

Оценка осложнений по классификации *Henderson* в зависимости от области операции и типа эндопротеза (n = 65)

Тип осложнения	Вид осложнения	Нераздвижной эндопротез		Раздвижной эндопротез	
		дист. бедро	проксим. голень	дист. бедро	проксим. голень
Механические					
1	Повреждение мягких тканей	–	–	–	2 {3,1%}
2	Асептическая нестабильность	1 {1,5%}	–	–	–
3	Структурные повреждения	–	1 {1,5%}	1 {1,5%}	3 {4,6%}
Немеханические					
4	Инфекция	–	2 {3,1%}	–	2 {3,1%}
5	Опухолевая прогрессия	–	–	1 {1,5%}	–

более распространенными осложнениями после онкологического эндопротезирования были структурные повреждения (тип III), диагностированные у 5 (7,6%) пациентов (таблица 5). В данной группе отмечены 4 (6,2%) случая поломки механизма удлинения раздвижного эндопротеза и 1 (1,5%) случай перипротезного перелома. Эти осложнения не требовали повторных операций и не повлияли на сроки проведения химиотерапии. У пациентов данной группы не возникала разница в длине конечностей более 3 см; компенсацию проводили с помощью индивидуальных ортопедических стелек и обуви.

На втором месте по частоте встречаемости – инфекционные осложнения, которые возникли у 4 (6,2%) пациентов и наблюдались в позднем послеоперационном периоде, после окончания химиотерапии. Этим пациентам было проведено двухэтапное оперативное лечение: удаление эндопротеза, санация и постановка цементного спейсера с антибиотиком, а через 2–3 мес. – реэндопротезирование.

В 2 (3,1%) случаях возник асептический некроз краев послеоперационной раны. Пациентам выполнено оперативное лечение в объеме иссечения некротических тканей. Данное осложнение не повлияло на сроки проведения химиотерапии.

Несмотря на то что по результатам гистологического исследования удаленного материала во всех случаях отмечена резекция R0, у 1 (1,5%) пациента через год после операции диагностировали локальный рецидив, по поводу чего выполнено удаление эндопротеза с опухолевым очагом и ротационная пластика.

Еще у 1 (1,5%) пациента спустя 1,5 года после операции возникло асептическое расшатывание одного из компонентов эндопротеза, а именно интрамедуллярной бедренной безцементной ножки. Потребовалось плановое оперативное лечение – замена стандартной интрамедуллярной ножки на ревизионную бесцементную ножку большей длины и диаметра. Операция не повлияла на сроки проведения химиотерапии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тщательное предоперационное планирование позволяет избежать развития большого количества послеоперационных осложнений, выполнить адекватную реконструкцию с сохранением анатомии конечности. Тем не менее с ростом количества органосохраняющих операций проблема осложнений стала особенно актуальной для современных онкоортопедов.

При решении вопроса о выборе раздвижного эндопротеза мы, опираясь на данные литературы, устанавливали их пациентам девочкам в возрасте

до 13–14 лет и мальчикам – до 14–15 лет [6, 10, 18]. Тщательно собирали семейный анамнез пациента, оценивали ростовые показатели родителей, братьев и сестер, что позволяет приблизительно оценить потенциал роста; выполняли снимки для оценки костного возраста, проводили корреляцию с использованием графиков Тапмана и Притчета [9]. Использование этих имплантов обусловило увеличение количества осложнений III типа по классификации Henderson, включая 4 (6,2%) случая несрабатывания механизма раздвижки. В современной литературе не так много данных об этом осложнении; ряд специалистов представляет их как клинические случаи, однако появляются исследования со все большим количеством пациентов. *M.D. Neel и соавт.* при анализе результатов лечения 15 пациентов с раздвижными эндопротезами выявили три таких случая [11]. *E.L. Staals* в своей статье исследует осложнения у 15 пациентов, которым был установлен раздвижной эндопротез марки *Repiphysis*, и сообщает о 8 случаях поломки механизма раздвижки [24]. На сегодняшний день с целью минимизации осложнений данного типа мы используем эндопротезы, раздвигаемые за счет магнитного поля, а также механически – непосредственно хирургом.

Одно из основных и самых опасных осложнений – инфекция. При ортопедических операциях частота инфекционных осложнений после эндопротезирования составляет 1,5–2,5%, но у онкологических пациентов этот показатель, к сожалению, гораздо выше. По данным литературы, разброс осложнений составляет от 10,0 до 66,0% [14, 19, 25]. *N. Fabbri и соавт.* оценили результаты операции у 690 пациентов: частота инфекционных осложнений составила 13,5% (93 пациента) [26]. *J. Hardes и соавт.* провели исследование в Университетской клинике города Мюнстера и оценили осложнения у 321 пациента: выявлено, что инфекционные осложнения наблюдались у 30 (9,3%) пациентов [27]. *T. Morii и соавт.* анализировали лечение 82 пациентов в возрасте от 5 до 82 лет после онкологического эндопротезирования коленного сустава: данное осложнение было выявлено у 14 (17%) пациентов [28].

Таким образом, показатель 6,2%, достигнутый в нашем Центре при операциях по эндопротезированию коленного сустава, – очень неплохой результат, который получен благодаря взаимодействию онкологов, хирургов и специалистов инфекционного контроля; профилактическим мероприятиям, включая скрининг на метициллинрезистентный золотистый стафилококк, строгое соблюдение санитарно-эпидемиологического режима, периоперационную антибиотикопрофилактику с контролем концентрации препаратов в крови.

Хороший функциональный результат (средний показатель – 76,0%) обусловлен тщательным веде-

нием пациентов в послеоперационном периоде и началом реабилитации с первых суток. С пациентами ежедневно работали врачи-реабилитологи и психологи. Особенно это важно для пациентов младшего возраста; мы отметили, что в младших группах тяжелее проходит реабилитация и функциональный результат по шкале MSTs ниже. Похожие результаты получили A.R. Sharil и соавт., они оценили результаты операции у 54 пациентов в возрасте от 15 до 55 лет – средний показатель составил 70,4% [29]. K.K. Ness и соавт. показали почти такие же результаты лечения 42 пациентов в возрасте от 6,1 до 21,7 года: 69% – для модульных эндопротезов и 73% – для раздвижных [30].

ВЫВОДЫ

Эндопротезирование костей и суставов после удаления злокачественных опухолей конечностей – современный, эффективный вид органосохраняющих операций как у взрослых, так и у пациентов подросткового возраста. Возможность варьировать объем замещения пострезекционного дефекта интраоперационно – важная особенность модульных эндопротезов, подстраховывающая оперирующего хирурга от незапланированного увеличения длины резекции. Использование индивидуальных раздвижных эндопротезов позволило проводить органосохраняющие операции пациентам детского возраста с незрелым

скелетом (в нашем Центре самому младшему пациенту на момент операции было 5 лет), успешно корректировать появляющуюся с годами разницу в длине конечностей, что способствует профилактике не только нарушения походки, но и развития серьезных патологий опорно-двигательной системы.

Органосохраняющие операции у детей и подростков с онкологическими заболеваниями конечностей, разновидность которых – эндопротезирование, являются предпочтительным методом лечения. Благодаря современным технологиям они обеспечивают хорошие онкологические и функциональные результаты, способствуя наибольшей социальной адаптации ребенка.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы выражают благодарность компании «Амджен» и благотворительному фонду «Подари жизнь».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Bolshakov N.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6313-6712>

Khamin I.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8264-2258>

Tikhonova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5679-8961>

Slinin A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Rogozhin D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0777-9152>

Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Karachunsky A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Литература

- Алиев М.Д., Тепляков В.В., Махсон А.Н., Мачак Г.Н., Мусаев Э.Р. Руководство по онкологии /Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. – М.: ООО Медицинское информативное агенство, 2008, с. 649.
- Балберкин А.В., Шавырин Д.А. Клиника, диагностика и хирургическое лечение опухолей костей области коленного сустава. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2013; 1: 15.
- Махсон Н.Е., Махсон А.Н. Адекватная хирургия при опухолях плечевого пояса и тазового пояса. Монография. – М.: РПО «Гелла-принт», 1998, с. 4–12.
- Соловьев Ю.Н. Саркома Юинга. Вопросы Онкологии 2002; 1: 7–16.
- Malawer M., Sugarbaker P. Musculoskeletal Cancer Surgery Treatment of Sarcomas and Allied Diseases. 2001, Kluwer Academic Publishers, ch 1: 4–35.
- Neel M.D., Letson D.G. Modular Endoprostheses for Children With Malignant Bone Tumors. Cancer Control 2001; 8 (4): 344–8.
- Picci P., Manfrini M., Fabbri N., Gambartti M., Vanel D. Atlas of Musculoskeletal Tumors and Tumorlike Lesions. Springer International Publishing Switzerland 2014; 147: 203.
- Kaatsch P., Strothotte J., Becker C., Bielack S., Dirksen U., Blettner M. Pediatric bone tumors in Germany from 1987 to 2011: incidence rates, time trends and survival. Acta Oncologica 2016; 55 (9–10): 1145–51.
- Malawer M., Wittig J., Bickels J., Jeys L., Grimer R. Operative Techniques in Orthopaedic Surgical Oncology. Kluwer Academic Publishers 2012; 4: 46.
- Wu X., Cai Z.D., Chen Z., Yao Z.J., Zhang G.J. A preliminary evaluation of limb salvage surgery for osteosarcoma around knee joint. PlosOne 2012; 7 (3): 1–6.
- Neel M.D., Wilkins R.M., Rao B.N., Kelly C.M. Early Multicenter Experience with a Noninvasive Expandable Prosthesis. Clinical Orthopaedics and Related Research 2003; 415: 72.
- Aiona M., Do K.P., Emara K., Dorociak R., Pierce R. Gait Patterns in Children With Limb Length Discrepancy. J Pediatr Orthop 2015; 35 (3): 280–4.
- Giles L.G.F., Taylor J.R. Lumbar spine structural changes associated with leg length inequality. Spine 1982; 7 (2): 159–62.
- Нисиченко Д.В. Инфекционные осложнения у онкологических больных после эндопротезирования крупных суставов.

- Клиника, диагностика, лечение, профилактика. – Дисс... канд. мед. наук. – М., 2010, 200 с.
15. Marulanda G.A., Henderson E.R., Palumbo B.T., Alexander G.E., Cheong D., Letson G.D. Use of extendable prostheses: a limb salvaging alternative for patients with malignant bone tumors. *Exp Rev Med Devices* 2008; 5 (4): 467–74.
 16. Andreou D., Bielack S.S., Carrle D., Kevric M., Kotz R., Winkelmann W. The Influence of tumor- and treatment-related factors on the development of local recurrence in osteosarcoma after adequate surgery. An analysis of 1355 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *Ann Oncol* 2011; 22: 1228–35.
 17. Cloake Th.P., Jeys L.M. How Important are surgical margins in Osteosarcoma? *J Bone & Soft Tissue Tumors* 2016; 2 (1): 22–6.
 18. Beebe K., Benevenia J., Kaushal N., Ugliero A., Patel N., Patterson F. Evaluation of a Noninvasive Expandable Prosthesis in Musculoskeletal Oncology Patients for the Upper and Lower Limb. *Orthopedics* 2010; 33 (6): 396.
 19. Eckard J.J., Eilber F.R., Dorey F.J., Mirra J.M. The UCLA experience in limb salvage surgery of malignant tumors. *Orthopedics* 1985; 8 (5): 612–21.
 20. Capanna R., Scoccianti G., Campanacci D.A., Beltrami G., De Biase P. Extra-articular Knee Resection with Prosthesis-Proximal Tibia-extensor Apparatus Allograft for Tumors Invading the Knee. *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469: 2905–14.
 21. Zwolak P., Kuhnel S.P., Fuchs B. Extraarticular Knee Resection for Sarcomas with Preservation of the Extensor Mechanism. *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469: 251–6.
 22. Blunn G.W., Briggs T.W.R., Cannon S.R., Walker P.S., Unwin P.S., Culligan S.M. Cementless Fixation for Primary Segmental Bone Tumor Endoprostheses. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2000; 372: 223–30.
 23. Coathup M.J., Baata V., Pollock R.C., Aston W.J., Cannon S.R., Skinner J.A., et al. Long-Term Survival of Cemented Distal Femoral Endoprostheses with a Hydroxyapatite-Coated Collar. *J Bone & Joint Surgery* 2013; 95 (17): 1569–75.
 24. Staals E.L., Colangeli M., Ali N., Casanova J.M., Donati D.M., Manfrini M. Are Complications Associated With the Repiphysis Expandable Distal Femoral Prosthesis Acceptable for Its Continued Use? *Clin Orthop Relat Res* 2015; 473: 3003–13.
 25. Harris W.H., Sledge C.B. Total hip and total knee replacement. *N Eng J Med* 1990; 323: 801–7.
 26. Fabbri N., Donati D. Periprosthetic fractures around megaprostheses of the knee after limb salvage surgery for bone tumor. *EMSOS Italy* 2005; Abstract book: 45–6.
 27. Harges J., Gebert C., Schwappach A., Ahrens H., Streitburger A., Winkelmann W., et al. Characteristics and outcome of infections associated with tumor endoprostheses. *Arch Orthop Trauma Surg* 2006; 126: 289–96.
 28. Morii T., Yabe H., Morioka H., Beppu Y., Chuman H., Kawai A. Postoperative deep infection in tumor endoprosthesis reconstruction around the knee. *J Orthop Sci* 2010; 15: 331–9.
 29. Sharil A.R., Nawaz A., Noz Azman M., Zulmi W., Faisham W. Early Functional Outcome of Resection and Endoprosthesis Replacement for Primary Tumor around the Knee. *Malays Orthop J* 2013; 7 (1): 30–5.
 30. Ness K.K., Neel M.D., Kaste S.C., Billups C.A., Marchese V.G., Rao B.N. A comparison of Function after Limb Salvage with Non-invasive Expandable or Modular Prostheses in Children. *Eur J Cancer* 2014; 50 (18): 3212–20.

Глиомы зрительного пути у детей: прогностические факторы, оценка ответа и роль двухкомпонентной химиотерапии

Э.Ф. Валиахметова¹, О.И. Быданов³, С.К. Горелышев^{1,2}, Н.К. Серова¹, Л.А. Лазарева¹, Л.В. Шишкина¹, Н.А. Мазеркина¹, Ю.Ю. Трунин¹, С.В. Чулкова^{2,4}, Н.В. Грищенко^{2,4}, А.В. Егорова^{2,4}, Л.И. Папуша³, Г.А. Новичкова^{2,3}, А.И. Карачунский^{2,3}

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России Москва

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

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

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Валиахметова Эндже Фаварисовна,
врач – детский онколог,
НМИЦ нейрохирургии им. академика
Н.Н. Бурденко.
Адрес: 125047, Москва,
4-я Тверская-Ямская ул., 16
E-mail: andgeval@gmail.com

Глиальные опухоли (глиомы) низкой степени злокачественности составляют 35–40% всех первичных опухолей центральной нервной системы у детей; не менее 10–12% из них поражают зрительный путь. Из-за сложности локализации и преимущественно диффузного типа роста этих опухолей в большинстве случаев, кроме нейрохирургического, требуется консервативное лечение. Цель исследования: оценить эффективность химиотерапии препаратами карбоплатин и винкристин у детей с глиомами зрительного пути. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ. В исследование были включены больные в возрасте от 0 до 18 лет, зарегистрированные в НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко в период с 01.01.2003 по 31.12. 2015 с первичным диагнозом «глиома зрительного пути», которым проводили противоопухолевую химиотерапию (ПХТ) карбоплатином и винкристином. Этих больных разделили на две группы: в 1-ю группу вошли пациенты, которым ПХТ назначили на момент первичной диагностики; пациентам 2-й группы – при обнаружении продолженного роста опухоли. Оценку ответа на лечение проводили на 24-й нед. и после завершения лечения путем оконтуривания каждого среза МР-томограммы в программном обеспечении *OsiriX MD* (© *Pixmeo Sarl, Швейцария*) с последующим автоматическим подсчетом объема. Всего были зарегистрированы и включены в анализ 104 пациента (60% из них – мальчики); около трети детей – в возрасте менее 18 мес.: в 1-й группе – 69 детей; во 2-й – 35. У 17% больных был обнаружен нейрофиброматоз I типа; 24% пациентов имели дизэнцефальную кахексию на момент регистрации в исследовании. У 76% больных провели биопсию опухоли: у 54% из них диагностировали пилоидную астроцитому; у 23% – пиломиксоидную астроцитому. Продолженный рост после окончания ПХТ был зафиксирован у 30 (28,9%) пациентов. Для всех больных 5-летняя бессобытийная и общая выживаемость составили $58 \pm 6\%$ и $97 \pm 2\%$ соответственно. У пациентов 1-й и 2-й групп 5-летняя бессобытийная выживаемость статистически значимо не отличалась. По нашим данным, возраст, гистологический вариант, ответ на 24-й нед. ПХТ – независимые прогностические факторы.

Ключевые слова: глиомы зрительного пути, дети, полихимиотерапия

Валиахметова Э.Ф. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 62–72.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-62-72

© 2019 by NMRC PHOI

Optic pathway gliomas in children: prognostic factors, response assessment, role of carboplatin and vincristine chemotherapy regime

E.F. Valiakhmetova¹, O.I. Budanov³, S.K. Gorelyshev^{1,2}, N.K. Serova¹, L.A. Lasareva¹, L.V. Shiskina¹, N.A. Mazerkina¹, Y.Y. Trunin¹, S.V. Chulkova^{2,4}, N.V. Grishchenko^{2,4}, A.V. Egorova^{2,4}, L.I. Papusha³, G.A. Novichkova^{2,3}, A.I. Karachunskii^{2,3}

¹ N.N. Burdenko National Medical Research Center of neurosurgery Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology,

Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

⁴ N.N. Blokhin National Medical Research Center of oncology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Correspondence:
Endge F. Valiakhmetova, MD,
pediatric oncologist, N.N. Burdenko
National Medical Research Center
of neurosurgery Ministry of
Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia 125047, Moscow,
4th Tverskaya-Yamskaya st., 16
E-mail: andgeval@gmail.com

Low grade gliomas (LGG) constitute 35–40% of all primary central nervous system (CNS) tumors in children, at least 10–12% of them affecting the optic pathway. The complexity of the localization and predominantly the diffuse type of growth of these tumors make the neurosurgical treatment not appropriate in most cases, which requires conservative treatment. Objective: to analyze the results of carboplatin and vincristine chemotherapy (CT) regime in children with optic pathway gliomas (OPG). The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. In the study was included patients registered at the Burdenko Neurosurgery Institute from January 1, 2003 till December 31, 2015 with optic pathway glioma from 0 to 18 years old that

were treated with combined carboplatin and vincristine chemotherapy. All patients were divided into 2 groups: the first group included patients who had newly diagnosed OPG (group 1), the second group included patients with OPG with radiological progression following observation times (group 2). Evaluation of the response to treatment was carried out on the 24th week and after completion of treatment by delineation of each slice of the MRI images in *OsiriX* MD software (© *Pixmeo Sarl, Switzerland*) with subsequent automatic volume calculation. Results: 104 patients were included in the analysis. 69 children were included to group 1, 35 patients in group 2. 60% of patients were boys, about a third of children were less than 18 months old, 17% of patients had Neurofibromatosis type I, 24% of patients had diencephalic cachexia. A biopsy of the tumor was performed in 76% of the patients, 54% of the patients had a piloid astrocytoma and 23% had a pilomixoid astrocytoma. The progression after the start of the chemotherapy was in 30 (28.9%) patients. 5-year event free survival (EFS) and overall survival (OS) were $58 \pm 6\%$ and $97 \pm 2\%$, respectively. 5-year EFS was not statistically significantly different in patients of groups 1 and 2. According to our data, the age, histology of the tumor, the response to the 24th week of CT are independent prognostic factors.

Key words: optic pathway gliomas, children, chemotherapy

Valiakmetova E.F., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (1): 62–72.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-62-72

Глиомы зрительного пути (ГЗП) составляют 5% всех опухолей мозга у детей и в 65% случаев возникают у детей младше 5 лет [1]. Метод выбора диагностики данных новообразований – магнитно-резонансная томография (МРТ). Диагноз «глиома низкой степени злокачественности зрительного пути» (глиомы высокой степени злокачественности при такой локализации практически исключены) без гистологического подтверждения может быть выставлен при условии выполнения следующих критериев МРТ:

- распространение новообразования вдоль зрительного пути с поражением зрительного нерва(ов), зрительного перекреста и/или зрительного тракта(ов), а также гипоталамической области;
- гипоинтенсивное либо изоинтенсивное изображение на T1-взвешенных снимках;
- гиперинтенсивное изображение на T2-взвешенных снимках;

В XX столетии биопсию для подтверждения диагноза доброкачественной глиомы при наличии вышеуказанной МР-картины использовали редко, сегодня применяют все шире как для научных целей, так и для разработки персонализированных схем терапии.

Обычно ГЗП – это доброкачественные новообразования, но их течение крайне непредсказуемо, начиная от длительных периодов стабильного размера опухоли и даже спонтанной ее регрессии до периодов медленного или быстрого роста, метастатического распространения, прогрессирующего снижения зрения, неврологических и эндокринных расстройств, кульминацией которых может стать смерть [2]. Несмотря на многочисленные исследования последних десятилетий, определить оптимальную стратегию лечения до сих пор не удается по ряду причин [3]. Во-первых, оценка ответа ГЗП на лечение связана с большими трудностями, так как ни критерии RANO (*Revised Assessment in Neuro-Oncology*) для оценки размеров злокачественных глиом у взрослых, ни критерии RECIST (*Response evaluation criteria in solid tumours*) для оценки размеров солидных опухолей не являются валидными. Во-вторых, хирургическое

удаление в большинстве случаев не может быть методом выбора из-за диффузного роста опухоли и невозможности полного ее удаления без риска потери зрения и нарушения эндокринных функций. В-третьих, для локального контроля, конечно, можно использовать лучевую терапию (ЛТ), 5-летняя общая выживаемость (ОВ) при которой достигает 90% [4], но учитывая отдаленные ее последствия, а именно – васкулопатию, когнитивные нарушения, эндокринный дефицит, ЛТ все реже используют для терапии этих опухолей [5].

Таким образом, на передний план выходит лекарственная противоопухолевая терапия. История лекарственного лечения ГЗП началась в 1976 году, когда J.G. Rosenstock и соавт. опубликовали статью о серии пациентов с глиомами, которые, как считалось в то время, были резистентны к химиотерапии (ХТ) [6]. Эти больные получали винкристин; среди них оказался 5-летний мальчик с нейрофиброматозом I типа (НФИ) и глиомой зрительного пути, у которого удалось достичь стабилизации заболевания. На момент окончания исследования он был жив и не имел признаков прогрессии [6]. Далее к винкрестину добавили актиномицин D; дети с ГЗП получали данную комбинацию в объеме 6 циклов [7]. Так, ХТ была введена в арсенал лечения этих доброкачественных новообразований с основной целью: отложить проведение ЛТ на детский развивающийся головной мозг, поскольку данная ХТ не сопровождалась такими тяжелыми побочными эффектами, как серьезные нарушения физического развития, неврологических и эндокринологических функций.

После публикации данной работы комбинацию «винкристин и актиномицин D» начали широко использовать для лечения этого вида опухолей, но данная терапия приводила к уменьшению опухоли лишь в четверти случаев. К тому же эффективность монотерапии актиномицином D оказалась неудовлетворительной [8, 9], поэтому в комбинации с винкрестином стали тестировать и другие препараты. Было установлено, что монотерапия карбоплатином у детей с глиомами низкой степени злокачественности также оказалась эффективной [8].

Roger Packer в 1980-х годах начал исследование с целью оценки эффективности сочетания карбоплатина и винкристина при лечении 60 детей, в том числе 23 ребенка – с продолженным ростом опухоли после хирургического удаления и 37 – с вновь диагностированными глиомами низкой степени злокачественности. В 1993 году *R. Packer* и соавт. опубликовали результаты своей работы: уменьшение размера опухоли было зарегистрировано у 52% пациентов с продолженным ростом после хирургической операции, причем уменьшение размера опухоли более чем на 50% наблюдалось в 30% случаев. Среди первичных больных уменьшение размера опухоли было обнаружено в 62% случаев, при этом у 43% пациентов наблюдалась редукция размеров опухоли более чем на 50%. На основании полученных результатов авторы сделали вывод: комбинация «карбоплатин и винкристин» эффективна как при первичных доброкачественных глиомах у детей, так и при продолженном их росте [10]. Параллельно английская, итальянская и немецкая детские онкологические национальные группы адаптировали режим, основанный на карбоплатине и винкristине, для лечения продолжительностью в 1 год [3, 11]. Позже многие научные коллективы изучали сочетание этих лекарственных препаратов для лечения доброкачественных глиом. Эффективность двухкомпонентной цитостатической ХТ в режиме «карбоплатин и винкристин», ставшей сегодня стандартом лечения этого типа доброкачественных опухолей, была подтверждена в двух мультицентровых проспективных исследованиях, организованных международным сообществом детских онкологов SIOP [3, 12].

В России пациенты с ГЗП исторически проходили лечение в НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко. Первое успешное удаление глиальной опухоли III желудочка осуществил *Б.Г. Егоров* 8 января 1951 года [13]. В 1982 году в Институте нейрохирургии провели первые операции по удалению ГЗП. В 1988 году первый опыт хирургического удаления ГЗП был рассмотрен в статье *А.Н. Коновалова* с соавт.: у 11 из 14 больных было выполнено радикальное удаление ГЗП [14]. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения и ЛТ провел в своей докторской диссертации *С.К. Горелышев* [15]. История лекарственной противоопухолевой терапии в нашей стране началась в 2003 году. Исследования ХТ при глиомах низкой степени злокачественности, как правило, включают большинство пациентов с ГЗП, однако в мире имеются лишь единичные публикации о результатах отдельного анализа этой группы, а в нашей стране они вообще отсутствуют. Нет данных сравнительного анализа ХТ у первичных больных и у больных с продолженным ростом опухоли. В настоящей статье представлен

наш опыт проведения ПХТ в режиме «карбоплатин и винкристин» при ГЗП.

Цель исследования: оценить эффективность химиотерапии препаратами карбоплатин и винкристин у детей с ГЗП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ.

Больных включали в анализ при условии их соответствия следующим критериям:

- первичный диагноз «глиома зрительного пути»;
- подтверждение диагноза методом МРТ с контрастом в референсной радиологической лаборатории;
- возраст – от 0 до 18 лет;
- проведение ПХТ карбоплатином и винкристином в период с 01.01.2003 по 31.12.2015;
- информированное согласие пациента и/или его родителей/опекунов на проведение данного исследования.

Основой диагноза ГЗП был анализ данных нейровизуализации; методом выбора визуализации – МРТ с контрастным усилением. В случае распространения новообразования вдоль зрительного пути с поражением зрительного нерва(ов), зрительного перекреста и/или зрительного тракта(ов), а также гипоталамической области, гипоинтенсивного либо изоинтенсивного изображения на T1-взвешенных снимках, гиперинтенсивного изображения на T2-взвешенных снимках решением междисциплинарной конференции выставляли диагноз «глиома низкой степени злокачественности зрительного пути». Дополнительным признаком для постановки диагноза было повышенное накопление опухолью контрастного вещества. Все МР-изображения у больных в момент верификации диагноза и в динамике обязательно пересматривали в отделении нейровизуализации НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко (зав. отделением И.Н. Пронин). В части случаев проведена биопсия с целью морфологической верификации.

Гистологические диагнозы сформулированы в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для опухолей ЦНС от 2007 года [16]:

- пилоидная астроцитомы (ПА) (*grade I*);
- пиломиксоидная астроцитомы (ПМА) (*grade II*);
- плеоморфная ксантоастроцитомы (*grade II*);
- диффузная астроцитомы (*grade II*);
- олигодендроглиомы (*grade II*);
- олигоастроцитомы (*grade II*);
- ганглиоглиомы (*grade I*);
- десмопластическая инфантильная астроцитомы/ганглиоглиомы (*grade I*).

Все больные были разделены на две группы в зависимости от времени назначения ПХТ: пациентам 1-й группы ПХТ назначили на момент первичной диагностики, а пациентам 2-й группы – при обнаружении продолженного роста. База данных была заморожена 31 декабря 2016 года.

Цитостатическая химиотерапия. Химиотерапия включала индукционную фазу (1–10-я нед.) и консолидацию (13–53 нед.). *Индукционный этап:* внутривенные струйные введения винкристина – 1,5 мг/м² (максимум – 2 мг), еженедельно с 1-й по 10-ю неделю, и карбоплатина – 550 мг/м², внутривенные инфузии в течение 1 ч в 1, 4, 7 и 10-ю недели. *На этапе консолидации:* оба препарата вводили одновременно в вышеуказанных дозировках каждые 4 нед. Детям младше 6 мес. и с массой тела менее 10 кг расчет всех химиопрепаратов проводился не на площадь поверхности тела, а на массу: карбоплатин – 18,3 мг/кг/день; винкристин – 0,05 мг/кг/день. Редукция доз была рекомендована в случае гематологической или органной токсичности. Степень гематологической токсичности определяли согласно критериям ВОЗ по шкале токсичности *Common Toxicity Criteria* (CTC) [17].

Сенсибилизация к карбоплатину. Клинические симптомы после начала инфузии карбоплатина, такие как аллергический ринит, конъюнктивит, бронхоспазм, одышка, кашель, свистящее дыхание, повышение температуры тела, крапивница, экзема, расценивали как гиперчувствительность к карбоплатину.

При развитии аллергической реакции на карбоплатин были рекомендованы индивидуальные стратегии лечения в зависимости от времени и тяжести проявления сенсибилизации, а также состояния пациента. Лечение карбоплатином с осторожностью продолжали только в случаях появления крапивницы легкой степени. При возникновении крапивницы средней и тяжелой степеней, бронхоспазма, анафилактического шока режим ПХТ меняли: винкристин вводили внутривенно, струйно в дозе 1,5 мг/м²/день (максимально – 2 мг) в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 6 недель цикла, начиная с 1-го цикла после манифестации аллергии (то есть в 1, 7, 13, 19, 25, 31, 37, 43, 49, 55-ю недели); цисплатин – внутривенно, капельно, 3-часовая инфузия в дозе 30 мг/м²/день в 1-й и 2-й дни на 7, 19, 31, 43, 55-й неделях; циклофосфамид – внутривенно, капельно, часовая инфузия в дозе 1500 мг/м²/день в 1-й день на 1, 13, 25, 37 и 49-й неделях. Редукция доз цитостатиков была рекомендована пациентам с массой тела менее 10 кг по следующей схеме: винкристин – из расчета 0,05 мг/кг/день; цисплатин – 1 мг/кг/день; циклофосфамид – 50 мг/кг/день.

В некоторых случаях при развитии аллергиче-

ской реакции проводили монотерапию винбластином в дозе 5 мг/кг/день, внутривенно, струйно, 1 раз в 3 недели. В случае аллергии после 41-й недели лечения (45, 49, 53-я недели) было предусмотрено преждевременное прекращение лечения.

Оценка ответа. Ответ опухоли на лечение оценивали методом МРТ через определенные промежутки времени. В период проведения ПХТ выполнение МРТ было рекомендовано на 12, 24, 36, 48, 54-й неделе лечения. По окончании лечения нейровизуализационную оценку проводили каждые три месяца в течение первого года наблюдения, в дальнейшем интервалы постепенно увеличивались. Клиническое и офтальмологическое (зрительные вызванные потенциалы) исследования выполняли в те же сроки. Для анализа результатов лечения использовали оценки ответа на лечение на 24-й и 54-й неделях терапии. В нашем исследовании была принята следующая технология оценки ответа: для точного определения изменения объема опухоли выполняли оконтуривание вручную **каждого среза МР-томограммы** до начала лечения, на 24-й и 54-й неделях лечения с помощью программного обеспечения *OsiriX MD* (© *Pixmeo Sarl*, Швейцария) с последующим автоматическим подсчетом объема.

В сериях МРТ с контрастным усилением использовали следующие критерии оценки ответа опухоли:

- полный ответ (ПО): нет признаков опухоли на сериях МРТ;
- большой частичный ответ (БЧО): уменьшение объема опухоли более чем на 50%;
- малый частичный ответ (МЧО): уменьшение объема опухоли от 25 до 50%;
- стабилизация заболевания (СЗ): уменьшение/увеличение объема опухоли менее чем на 25%;
- продолженный рост (ПР): увеличение объема опухоли более чем на 25% или появление новых опухолевых очагов.

Признаками эффективности терапии считались полный, большой и малый частичный ответы.

Статистический анализ. Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета программ *R-statistics*, версия 3.4.2 в соответствии с рекомендациями. Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями (в формате Me [Q1; Q3]); качественных признаков – абсолютными и относительными частотами.

Для сравнения несвязанных групп по количественным и порядковым признакам мы применяли непараметрический тест Манна–Уитни; сравнение по качественным признакам проводили с использованием теста Хи-квадрат (*Chi-square test*). Анализ общей выживаемости (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) проводили с использованием метода Каплана–

Майера; ОВ рассчитывали от даты постановки диагноза до даты смерти пациента независимо от ее причин; БСВ – от даты начала ПХТ до даты события. Событием после постановки диагноза считали: продолженный рост остаточной опухоли в соответствии с критериями ответа, описанными выше; рецидив после достижения полного ответа; появление новых или увеличение в размерах уже существующих метастатических очагов; смерть независимо от ее причин. Сравнение времени до события (ОВ, БСВ) в двух группах проводили с использованием *log-rank* теста. Многофакторный анализ связи ОВ и БСВ с независимыми предикторами (возраст, гистология, нейрофиброматоз I типа, кахексия, ответы на терапию на 24-й неделе) выполняли с использованием регрессионной модели про-

порциональных рисков Кокса (*proportional hazard Cox regression*). Пороговым уровнем статистической достоверности считали $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Инициальные клинические характеристики.

В соответствии с вышеописанными критериями включения в период с 01.01.2003 по 31.12.2015 были зарегистрированы 123 пациента; 104 из них вошли в анализ; 19 пациентов не соответствовали критериям включения из-за отсутствия МР-изображений. В 1-й группе было 69 пациентов, во 2-й группе – 35.

В таблице 1 представлены инициальные клинические характеристики и данные выживаемости па-

Таблица 1

Инициальные клинические характеристики и выживаемость пациентов с ГЗП

Показатель	Все пациенты						Пациенты с первично диагностированным заболеванием (1-я группа)						Пациенты с продолженным ростом опухоли в момент регистрации в исследовании (2-я группа)					
	п	%	БСВ %	Р	ОВ %	Р	п	%	БСВ %	Р	ОВ %	Р	п	%	БСВ %	Р	ОВ %	Р
Всего	104	100	58 ± 6		97 ± 2		69	100	59 ± 8		96 ± 2		35	100	71 ± 10		100	
Пол																		
Мужской	60	57,7	60 ± 8	0,52	98 ± 2	0,79	36	52,2	52 ± 11	0,96	97 ± 3	0,50	24	68,6	74 ± 10	0,21	100	0,32
Женский	44	42,3	67 ± 9		95 ± 3		33	47,8	70 ± 9		94 ± 4		11	31,4	57 ± 20		100	
Возраст																		
< 18 мес.	29	27,9	48 ± 11	0,03	93 ± 5	0,30	25	36,2	44 ± 12	0,01	92 ± 5	0,28	4	11,4	75 ± 22	0,83	100	0,74
≥ 18 мес.	75	72,1	69 ± 7		97 ± 1		44	63,8	68 ± 9		98 ± 2		31	88,6	69 ± 10		100	
Нейрофиброматоз I типа																		
НФИ – нет	86	82,7	61 ± 6	0,21	96 ± 2	0,37	58	84,1	57 ± 8	0,15	95 ± 3	0,45	28	80,0	71 ± 10	0,99	100	0,74
НФИ – да	18	17,3	73 ± 15		100		11	15,9	67 ± 27		100		7	20,0	67 ± 19		100	
Дизэнцефальная кахексия																		
ДК – нет	79	76,0	66 ± 6	0,15	97 ± 2	0,99	48	69,6	64 ± 9	0,04	96±3	0,93	31	88,6	66 ± 10	0,31	100	1,0
ДК – да	25	24,0	54 ± 13		96 ± 4		21	30,4	47 ± 14		95±5		4	11,4	100		100	
Гистология																		
Без верификации	24	23,1	80 ± 12	0,001	100	0,03	17	24,6	83 ± 15	0,001	100	0,01	7	20,0	64 ± 21	0,49	100	0,99
ПА	56	53,8	69 ± 7		100		34	49,3	65 ± 10		100		22	62,9	75 ± 11		100	
ПМА	24	23,1	35 ± 12		88 ± 7		18	26,1	28 ± 13		83 ± 9		6	17,1	63 ± 21		100	
Ответ после 24-й недели ХТ																		
ПО	1	1,0	–	0,001	–	0,65	1	1,4	–	0,002	–	0,85	0	0	–	0,001	–	
БЧО	23	22,1	83 ± 9		95 ± 4		16	23,2	87 ± 9		94 ± 6		7	20,0	83 ± 15		100	
МЧО	37	35,6	64 ± 10		100		21	30,4	72 ± 12		100		16	45,7	60 ± 16		100	
СЗ	40	38,5	48 ± 10		97 ± 3		29	42,0	35 ± 12		97 ± 3		11	31,4	79 ± 14		100	
ПР	2	1,9	–		–		1	1,4	–		–		1	2,9	–		–	

Примечание: ГЗП – глиомы зрительного пути; БСВ – бессобытийная выживаемость; ОВ – общая выживаемость; НФИ – нейрофиброматоз I типа; ДК – дизэнцефальная кахексия; ПА – пилоидная астроцитома; ПМА – пилониксидная астроцитома; ХТ – химиотерапия; ПО – полный ответ; БЧО – большой частичный ответ; МЧО – малый частичный ответ; СЗ – стабилизация заболевания; ПР – продолженный рост.

циентов. Около 60% всех больных – мальчики; около трети детей были в возрасте менее 18 мес.; у 17% больных обнаружен нейрофиброматоз I типа (НФИ); 24% пациентов имели дизенцефальную кахексию (ДК) в момент регистрации в исследовании.

У 76% больных, включенных в исследование, провели биопсию опухоли, при этом у 54% диагностировали пилоидную астроцитому, а у 23% – пиломиксоидную астроцитому. Никаких различий между двумя группами по полу, частоте встречаемости НФИ и гистологическим вариантам не обнаружено. В то же время детей младше 18 мес. оказалось достоверно больше в 1-й группе по сравнению с

таковыми во 2-й группе (36,2 и 11,4% соответственно; $p = 0,008$); дизенцефальная кахексия в момент регистрации в исследовании также достоверно чаще встречалась в 1-й группе ($p = 0,03$).

Результаты терапии. Результаты лечения и ответ на терапию представлены в таблицах 1, 2. Продолженный рост после окончания ПХТ был зафиксирован у 30 (28,9%) пациентов, причем никаких различий между двумя группами не обнаружено. От осложнений лечения погибли два пациента 1-й группы (один пациент с полным ответом на лечение умер от подтвержденной ротавирусной инфекции на фоне нейтропении на последней

Таблица 2

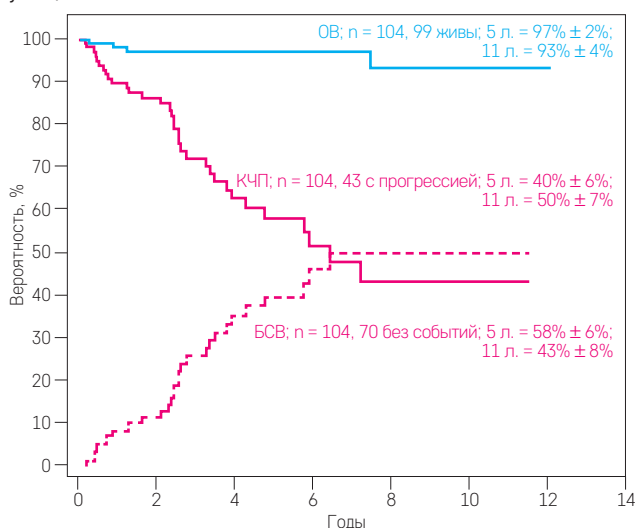
Результаты терапии пациентов с ГЗП

Показатель	Пациенты		Пациенты с первично диагностированным заболеванием (1-я группа)		Пациенты с продолженным ростом опухоли в момент регистрации в исследовании (2-я группа)		p
	n	%	n	%	n	%	
Всего	104	100,00	69	100,00	35	100,00	
Продолженный рост	30	28,9	20	28,99	10	28,57	0,965
Смерть, осложнения лечения	2	1,9	2	2,9	0	0	0,309
Вторая опухоль	1	1,0	0	0	1	2,86	0,158
Потеря катанеза	1	1,0	1	1,45	0	0	0,474
Живы без событий	70	67,3	46	66,67	24	68,57	0,845
ПО	0	0	0	0	0	0	–
БЧО	16	15,4	12	17,4	4	11,4	0,426
МЧО	29	27,9	17	24,6	12	34,3	0,299
СЗ	25	24,0	17	24,6	8	22,9	0,841

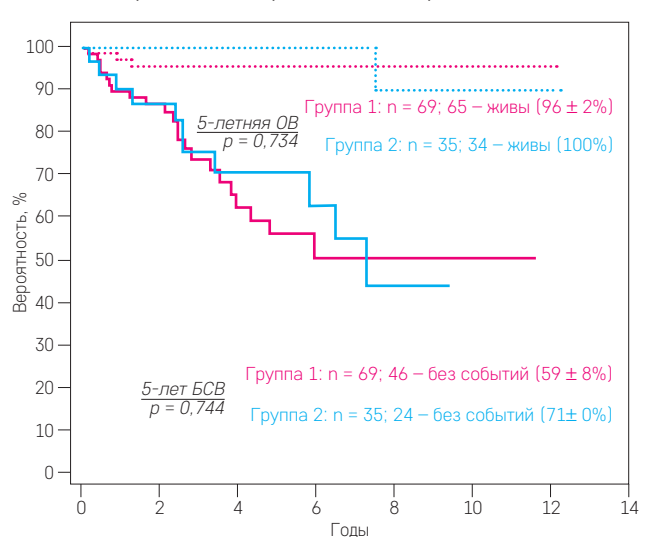
Примечание: ГЗП – глиомы зрительного пути; ПО – полный ответ; БЧО – большой частичный ответ; МЧО – малый частичный ответ; СЗ – стабилизация заболевания.

Рисунок 1

Общая выживаемость (ОВ), бессобытийная выживаемость (БСВ) и кумулятивная частота возникновения продолженного роста у пациентов с ГЗП

**Рисунок 2**

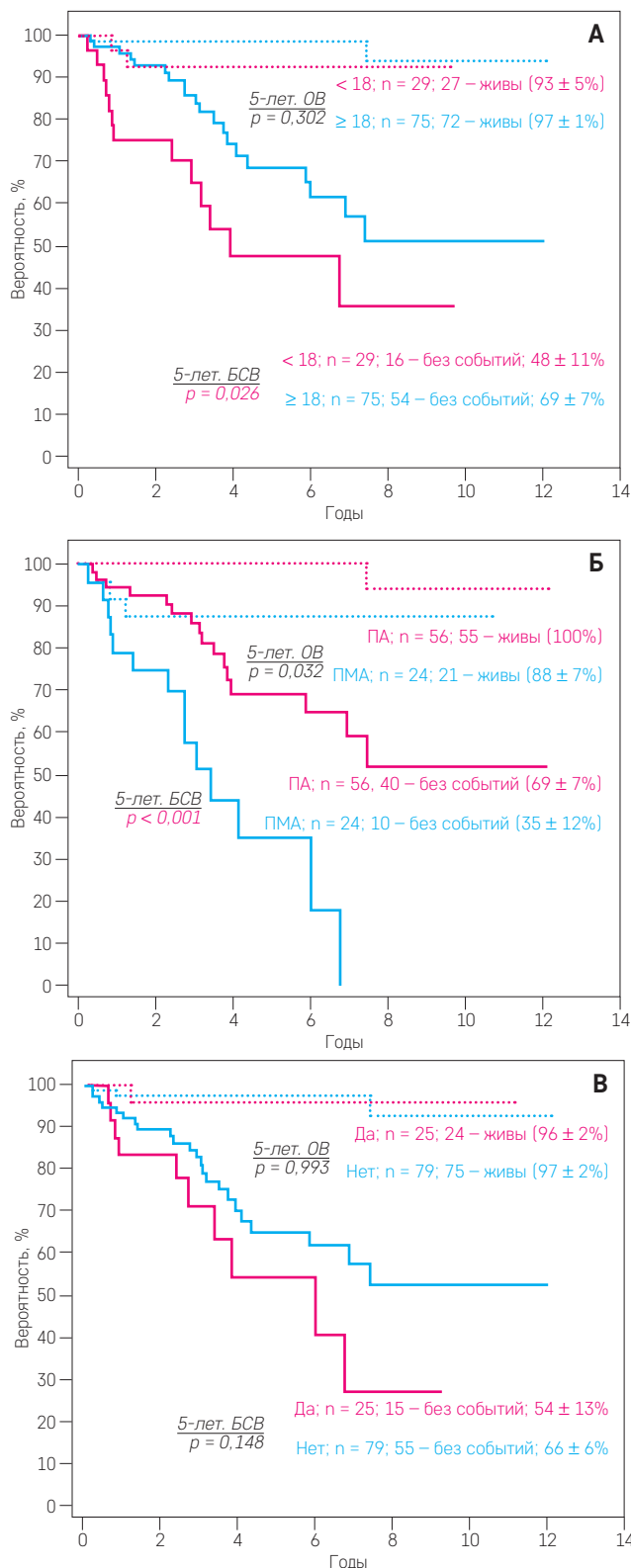
ОВ и БСВ пациентов с ГЗП в зависимости от момента начала ПХТ: группа 1 – первично диагностированные пациенты; группа 2 – пациенты с продолженным ростом после периода наблюдения



неделе ПХТ; одна пациентка погибла от неконтролируемой гипертермии до 40 °C на 8-й нед. ПХТ). Ни один больной из 2-й группы от осложнений терапии потерян не был, однако один пациент 2-й группы погиб от вторичной глиобластомы. На момент проведения дан-

Рисунок 3

Общая выживаемость (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) пациентов с ГЗП в зависимости от возраста (А), гистологического варианта (Б) и наличия дизэнцефальной кахексии (В)



ного анализа 70 пациентов были живы без каких-либо событий. У 16 пациентов зарегистрирован большой частичный ответ; у 29 – малый частичный ответ и 25 пациентов находились в состоянии длительной стабилизации заболевания.

Выживаемость. Пятилетняя БСВ и ОВ для всех больных составили $58 \pm 6\%$ и $97 \pm 2\%$ соответственно (рисунок 1). Пятилетняя БСВ статистически значимо не отличалась у пациентов 1-й и 2-й групп ($59 \pm 8\%$ и $71 \pm 10\%$; $p = 0,744$) (рисунок 2). Как бессобытийная, так и общая выживаемость в зависимости от пола, наличия или отсутствия НФИ статистически не отличались. Однако у пациентов младшей возрастной подгруппы (менее 18 мес.) БСВ оказалась достоверно ниже, чем в старшей возрастной подгруппе – $48 \pm 11\%$ и $69 \pm 7\%$ соответственно ($p = 0,03$) (рисунок 3 А).

У пациентов с дизэнцефальной кахексией БСВ оказалась достоверно ниже по сравнению с детьми без кахексии только среди больных 1-й группы ($64 \pm 9\%$ и $47 \pm 14\%$ соответственно; $p = 0,04$) (рисунок 3 В).

При анализе выживаемости в зависимости от гистологического варианта опухоли выяснилось, что и БСВ, и ОВ у пациентов с пиломиксоидным вариантом астроцитомы оказались достоверно ниже, чем у больных с пилоидной астроцитомой, – $35 \pm 12\%$ и $69 \pm 7\%$ соответственно ($p = 0,001$ и $p = 0,03$ соответственно) (таблица 2, рисунок 3 Б).

Наиболее высокая выживаемость без событий в зависимости от радиологического ответа на 24-й неделе оказалась в случае большого частичного ответа у больных как 1-й, так и 2-й группы. При этом ОВ в зависимости от ответа и между группами не различалась, оставаясь стабильно высокой – около 100%.

Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 3. По нашим данным, возраст, гистологический вариант, ответ на 24-й неделе ПХТ – независимые прогностические факторы.

Токсичность ПХТ. У 25 пациентов гематологической токсичности не наблюдалось; токсичность I–II степени задокументирована у 30 пациентов; II–III степени – у 25; III–IV степени – у 24. Гематологическая токсичность I–II, II–III степеней в зависимости от наличия или отсутствия НФИ и ДК статистически не отличалась, однако токсичность III–IV степени у пациентов с ДК оказалась достоверно выше, чем у детей без кахексии ($p = 0,02$) (таблица 4). У одного пациента на фоне лейкопении и нейтропении IV степени развилась пневмония. Винкристиновая полинейропатия была документирована у 7 пациентов.

Сенсибилизация к карбоплатину. В нашей серии сенсибилизация к карбоплатину развилась у 17 (16%) пациентов (у 11 – из 1-й группы и у 6 –

Таблица 3

Результаты многофакторного анализа рисков (регрессионная модель Кокса) после ПХТ в режиме «карбоплатин–винкристин» на бессобытийную выживаемость

Показатель		Относительный риск	95% ДИ относительного риска	p
Пол	мужской	1	0,73–3,54	0,231
	женский	1,61		
Возраст	≥ 18 мес.	1	1,16–7,76	0,023
	< 18 мес.	3,01		
Гистология	ПА	1	1,76–10,35	0,001
	ПМА	4,27		
НФИ	нет	1	0,07–4,38	0,592
	да	0,57		
ДК	нет	1	0,18–1,60	0,269
	да	0,54		
Ответ на 24-й неделе ПХТ	ПО/БЧО/МЧО	1	0,91–4,60	0,084
	СЗ	2,05		
	ПР	70,50	5,42–917,38	0,001

Примечание: ПХТ – полихимиотерапия; НФИ – нейрофиброматоз I типа; ДК – дизэнцефальная кахексия; ПА – пилоидная астроцитома; ПМА – пило-миксоидная астроцитома; ПО – полный ответ; БЧО – большой частичный ответ; МЧО – малый частичный ответ; СЗ – стабилизация заболевания; ПР – продолженный рост.

из 2-й) в период с 13-й по 54-ю неделю терапии. У 9 пациентов ХТ была продолжена: 5 из них получили комбинацию цисплатин, циклофосфамид, винкристин; 4 пациента – монотерапию винбластином. У 8 детей терапия была завершена, так как аллергическая реакция случилась после 36-й недели терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Глиомы зрительного пути у детей – чрезвычайно редкая патология. Главная ее особенность заключается в том, что сам по себе факт обнаружения объ-

емного образования в этой области автоматически позволяет поставить диагноз «глиома низкой степени злокачественности», поэтому методом выбора диагностики является МРТ, а биопсия имеет лишь вспомогательное значение для уточнения деталей морфологического диагноза и исследования возможных молекулярно-генетических изменений. Тем не менее, несмотря на «гистологическую доброкачественность» этой болезни, она может приобрести опасное для жизни течение. Это связано с другой особенностью данной патологии, а именно – с развитием ДК и других дизэнцефальных нарушений у ряда больных. Третья особенность этих глиом – их частое сочетание с НФИ. Специальная проблема исследования этого заболевания – сложность анализа ответа на лечение и во время наблюдения в динамике, поскольку ни критерии RANO для определения размеров злокачественных глиом у взрослых, ни критерии RECIST для оценки размеров солидных опухолей здесь не являются валидными.

В силу редкости этого заболевания анализ выживаемости в зависимости от прогностических факторов – сложная задача. В мире было проведено два проспективных европейских исследования – HIT-LGG-1996 (n = 198) и SIOP-LGG/2004 (n = 168), включавших достаточно большие группы пациентов [12, 18]. Однако результаты этих исследований не содержат анализа выживаемости в зависимости от времени начала ПХТ и гистологического варианта опухоли на большой когорте пациентов. Основанием для написания данной статьи стал уникальный опыт лечения данного вида опухолей в НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко с 2003 года. Данное исследование – третье по количеству пациентов с ГЗП (n = 104). Главное отличие нашей работы от зарубежных исследований состоит в разделении пациентов на две группы с последующим анализом результатов их лечения в зависимости от времени начала ПХТ, а также анализом событий отдельно для каждого гистологического варианта.

Таблица 4

Гематологическая токсичность ПХТ

Фактор	Всего пациентов		Без токсичности			Токсичность I–II степени			Токсичность II–III степени			Токсичность III–IV степени		
	n	%	n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p
Все пациенты	104	100	25	100		30	100		25	100		24	100	
ДК – да	25	24,0	4	16,0	0,28	6	24,0	0,54	5	20,0	0,59	10	40,0	0,02
ДК – нет	79	76,0	21	26,6		24	30,4		20	25,3		14	17,7	
НФИ – да	18	17,3	7	38,9	0,10	3	16,7	0,21	5	27,8	0,68	3	16,7	0,48
НФИ – нет	86	82,7	18	20,9		27	31,4		20	23,3		21	24,4	

Примечание: ПХТ – полихимиотерапия; НФИ – нейрофиброматоз I типа; ДК – дизэнцефальная кахексия.

В нашем исследовании, так же как и в упомянутых выше проспективных исследованиях, 5-летняя ОВ для всей группы составила $97 \pm 2\%$; в группе пациентов с первично диагностированными опухолями и группе с продолженным ростом – $96 \pm 2\%$ и 100% соответственно; 5-летняя БСВ – $58 \pm 6\%$; в 1-й и 2-й группах – $59 \pm 8\%$ и $71 \pm 10\%$ соответственно [12, 18].

Оценка ответа на ПХТ также отличает наше исследование от таковых, проведенных за рубежом. Авторами лично было выполнено оконтуривание вручную каждого среза МР-томограммы до начала лечения и в динамике во время лечения в программном обеспечении *OsiriX MD* (© *Pixmeo Sarl*, Швейцария) с последующим автоматическим подсчетом объема. Подобной технологии оценки ответа для ГЗП в доступной нам литературе мы не нашли. При проведении анализа выявлено, что наиболее высокая выживаемость без событий в зависимости от радиологического ответа на 24-й неделе оказалась в случае большого частичного ответа как у больных 1-й, так и 2-й группы, а у пациентов со стабилизацией заболевания БСВ оказалась ниже, а риск продолженного роста выше по сравнению с таковыми у пациентов с полным, большим и малым частичными ответами. В работе *А.К. Gnekow и соавт.* 5-летняя БСВ у пациентов с полным, частичным и объективным ответами составила $60,3\%$, а у пациентов со стабилизацией заболевания – $70,1\%$ [12]. Наши данные существенно отличаются от аналогичных, представленных в литературе. Возможно, это связано с тем, что в других работах проводили оценку ответа по критериям RECIST, а расхождение между разными методами оценки может достигать 20% [19].

В нашем исследовании показано, что у пациентов в возрасте менее 18 мес. БСВ составляет $48 \pm 11\%$, у пациентов старше 18 мес. – $69 \pm 7\%$. Эти данные соответствуют таковым в исследованиях HIT-LGG-1996 и SIOP-LGG/2004 [12, 17].

Дизэнцефальная кахексия – это состояние, которое чаще встречается у младенцев и детей младшего возраста, характеризуется глубоким истощением, несмотря на нормальное потребление калорий, стойкой неспособностью к увеличению массы тела или потерей ее в период роста. Линейный рост сохраняется вне зависимости от тяжести истощения. Наиболее часто ДК описывают у детей с ГЗП в раннем возрасте, как правило, в данном случае эти опухоли больше по размеру и имеют более агрессивное клиническое течение, чаще описан метастатический процесс, пиломиксоидный гистологический вариант, при этом отмечены более низкие показатели БСВ и ОВ [20]. Точная этиология и патогенез ДК неизвестны – это состояние остается клинической загадкой. В нашем исследовании БСВ у пациентов с ДК и без ДК

составила $20,8$ и $66,5\%$ соответственно, однако многофакторный анализ не выявил ДК как прогностический фактор. Полученные нами данные соответствуют данным исследования HIT-LGG-1996 [12], однако в проспективном исследовании SIOP-LGG/2004 было подтверждено, что дети с ДК имеют более высокий риск продолженного роста [18]. Причинами того, что нам не удалось выявить влияния ДК на БСВ, могут быть малое количество пациентов, гиподиагностика этого состояния, а также ретроспективный дизайн исследования, при котором возможна потеря данных. Но такая дискордантность данных может свидетельствовать и о гетерогенности этой подгруппы пациентов с ГЗП, отражая их разное биологическое поведение.

Следующая особенность нашей работы заключается в детальном анализе выживаемости в зависимости от гистологического варианта опухоли. Мы впервые проанализировали выживаемость на большой когорте пациентов в зависимости от гистологического варианта опухоли. Оказалось, что 5-летняя БСВ у пациентов с ПМА – $35 \pm 12\%$, а у пациентов с ПА – $69 \pm 7\%$; у пациентов с ПМА достоверно ниже оказалась и ОВ – $88 \pm 7\%$ и 100% при ПМА и ПА соответственно ($p = 0,03$). Многофакторный анализ подтвердил, что у пациентов с ПМА в 4,3 раза выше риск продолженного роста по сравнению с пациентами с ПА. Пиломиксоидная астроцитома была включена в классификацию ВОЗ в 2007 году как глиома II степени злокачественности [21]. Данные астроцитомы описывали как опухоли, чаще поражающие зрительный путь, с характерным, более агрессивным поведением, более низкими показателями БСВ и ОВ и склонностью к диссеминированию по оболочкам головного и спинного мозга [22–24]. Позже обнаружили гистологическую и генетическую схожесть между ПМА и ПА; было решено не включать ПМА в классификацию ВОЗ 2016 года и продолжить исследование этого гистологического варианта астроцитом [25].

По данным одних авторов, наличие НФИ – прогностический фактор с более высокими показателями БСВ; в других работах положительного влияния НФИ на БСВ не выявлено [26]. В большинстве проспективных исследований с использованием многофакторного анализа не обнаружено влияния НФИ на БСВ [3, 15, 27]. Одно из возможных объяснений этого факта состоит в том, что эти исследования проводили среди пациентов с доброкачественными глиомами любых локализаций, а не только среди больных с ГЗП [18]. Следует отметить, что пациенты с НФИ – это дети более старшего возраста, при гистологическом исследовании чаще всего у них обнаруживают ПА. Эти факторы могут иметь большее значение для прогноза, нежели само наследственное заболевание.

В литературе нет работ с подробным анализом гематологической токсичности сочетания карбоплатина и винкристина при ГЗП; практически отсутствуют работы со сравнением токсичности в зависимости от наличия или отсутствия НФИ и ДК. Согласно результатам нашего анализа, гематологическая токсичность в зависимости от наличия или отсутствия НФИ статистически не различалась. *J.L. Ater* и *соавт.* в своей работе выявили, что гематологическая токсичность III–IV степени была статистически достоверно ниже у пациентов с доброкачественными глиомами при НФИ ($p = 0,01$) [28]. *A.L. Gropman* и *соавт.* в своей работе показали эффективность комбинации карбоплатина и винкристина у детей с ГЗП с диэнцефальной кахексией, однако авторы не приводят подробных данных о гематологической токсичности, известно только, что у 2 из 7 детей развилась гематологическая токсичность IV степени [29]. В нашей работе токсичность III–IV степени у пациентов с ДК по сравнению с теми, у кого ДК не было, оказалась достоверно выше – 40 и 17,7% соответственно ($p = 0,02$). Сенсибилизация к карбоплатину у детей с доброкачественными глиомами встречается с частотой от 7 до 42% [3, 10, 12, 18, 30]. В нашей серии частота встречаемости гиперчувствительности к карбоплатину составила 16% – ниже, чем в проспективном исследовании HIT-LGG-1996 (34%), но сопоставимо с исследованием SIOP-LGG/2004 (13%) [12, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента первого использования комбинации «карбоплатин и винкристин» для лечения детей с доброкачественными глиомами прошло более 30 лет. За это время многие научные коллективы подтвердили эффективность данного режима. История лечения ГЗП в нашей стране началась с попыток хирургического удаления, имеются также результаты лучевой терапии при данном виде опухолей, однако анализа результатов применения ПХТ при ГЗП в России не проводили. Данное исследование – первое в нашей стране и одно из самых больших в мире, в котором выполнен системный анализ ПХТ в зависимости от разных факторов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Valiakhmetova E.F. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2977-665X>

Budanov O.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3232-2322>

Chulkova S.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4412-5019>

Egorova A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3904-8530>

Papusha L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Karachunskii A.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Литература

1. Jahraus C.D., Tarbell N.J. Optic pathway gliomas. *Pediatric Blood and Cancer* 2006; 5 (46): 586–96.
2. Nicolin G., Parkin P., Mabbott D., Hargrave D., Bartels U., Tabori U., et al. Natural history and outcome of optic pathway gliomas in children. *Pediatric Blood and Cancer* 2009; 7 (53): 1231–7.
3. Gnekow A.K., Falkenstein F., von Horstein S. Long-term follow-up of the multicenter, multidisciplinary treatment study HIT-LGG-96 for low-grade glioma in children and adolescents of the German Speaking Society of Pediatric Oncology and Hematology. *Neuro Oncology* 2012; 14: 1265–84.
4. Tsang D.S., Murphy E.S., Merchant T.E. Radiation Therapy for Optic Pathway and Hypothalamic Low-Grade Gliomas in Children. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2017; 3 (99): 642–51.
5. Merchant T.E., Conklin H.M., Wu S., Lustig R.H., Xiong X. Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: Prospective evaluation of cognitive, endocrine, and hearing deficits. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 22 (27): 3691–7.
6. Rosenstock J.G., Evans A.E., Schut L. Response to vincristine of recurrent brain tumors in children. *Journal of neurosurgery* 1976; 2 (45): 135–40.
7. Rosenstock J.G., Packer R.J., Bilaniuk L., Bruce D.A., Radcliffe J.L., Savino P. Chiasmatic optic glioma treated with chemotherapy. A preliminary report. *Journal of neurosurgery* 1985; 6 (63): 862–6.
8. Friedman H.S., Krischer J.P., Burger P., Oakes W.J., Hockenberger B., Weiner M.D., et al. Treatment of children with progressive or recurrent brain tumors with carboplatin or iproplatin: a Pediatric Oncology Group randomized phase II study. *Clin Oncol.* 1992; 2 (10): 249–56.
9. Janss A., Grundy R., Cnaan A., Savino, P.J., Packer, R.J., Zackai, E.H., et al. Optic pathway and hypothalamic/chiasmatic gliomas in children younger than age 5 years with a 6-year follow-up. *Cancer* 1995; 4 (75): 1051–9.
10. Packer R.J., Lange B., Ater J., Nicholson S., Allen H., Walker J., et al. Carboplatin and vincristine for recurrent and newly diagnosed low-grade gliomas of childhood. *Journal of Clinical Oncology* 1993; 5 (11): 850–6.
11. Walker D., Gnekow A.K., Perilongo G., Zanetti I. Vincristine (VCR) carboplatin (CBDCA) in hypothalamic-chiasmatic glioma (HCG): a report of the International Consortium on Low Grade Glioma (ICLGG) [abstract]. *Med Ped Oncol* 2002. 39: 229.

12. Gnekow A.K., Walker D.A., Kandels D., Picton S., Perilongo G., Grill J., et al. A European randomised controlled trial of the addition of etoposide to standard vincristine and carboplatin induction as part of an 18-month treatment programme for childhood (< 16 years) low grade glioma - A final report 2017; 81: 206–25.
13. Егоров Б.Г. Хирургическое лечение первичных опухолей III и боковых желудочков. Вопросы нейрохирургии 1954; 18 (I): 8–22.
14. Коновалов А.Н., Горелышев С.К. Хирургические доступы к опухолям передних отделов III желудочка. Вопросы нейрохирургии 1988; 2: 6–13.
15. Горелышев С.К. Опухоли хиазмы и дна III желудочка: дисс... д-ра мед. наук. – М., 2000.
16. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., and International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 2007.
17. Common Toxicity Criteria - Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Available at: <https://www.eortc.be/services/doc/ctc/>
18. Gnekow A.K., Kortmann R.D., Pietsch T., Emser A. Low grade chiasmatic-hypothalamic glioma – Carboplatin and vincristin chemotherapy effectively defers radiotherapy within a comprehensive treatment strategy: Report from the multicenter treatment study for children and adolescents with a low grade glioma. Klinische Padiatrie 2004; 6 (216): 331–42.
19. Arco F.D., O'Hare P., Dashi F., Lassaletta A., Loka T., tabori U., et al. Volumetric assessment of tumor size changes in pediatric low-grade gliomas: feasibility and comparison with linear measurements. Neuroradiology 2018: 1–10.
20. Brauner R., Trivin C., Zerah M., Souberbielle J.C., Doz F., Kalifa C., Sainte-Rose C. Diencephalic Syndrome due to Hypothalamic Tumor : A Model of the Relationship between Weight and Puberty. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2006; (91): 2467–73.
21. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. and International Agency for Research on Cancer. 2007; 309.
22. Johnson M.W., Eberhart C.G., Perry A., Tihan T., Cohen K.J., Rosenblum M.K., et al. Spectrum of pilomyxoid astrocytomas: intermediate pilomyxoid tumors. The American journal of surgical pathology 2010; 12 (34): 1783–91.
23. Komotar R.J., Burger P.C., Carson B.S., Brem H., Olivi A., Goldthwaite P.T., et al. Pilocytic and Pilomyxoid Hypothalamic/Chiasmatic Astrocytomas. Neurosurgery 2004; 1 (54): 72–80.
24. Mahore A., Kammar A., Dange N., Epari S., Goel A. Diencephalic juvenile pilomyxoid astrocytoma with leptomeningeal dissemination. Turkish neurosurgery 2011; 2 (21): 222–5.
25. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathologica 2016: 1–18.
26. Opocher E., Kremer L.C.M., Da Dalt L., van de Wetering M.D., Viscardi E., Caron H.N., et al. Prognostic factors for progression of childhood optic pathway glioma: A systematic review. European Journal of Cancer 2006; 12 (42): 1807–16.
27. Packer R.J., Ater J., Allen J., Phillips P., Geyer R., Nicholson H.S., et al. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. Journal of neurosurgery 1997; 5 (86): 747–54.
28. Ater J.L., Xia C., Mazewski C.M., Booth T. N., Freyer D. R., Packer R.J., et al. Nonrandomized Comparison of Neurofibromatosis Type 1 and Non-Neurofibromatosis Type 1 Children Who Received Carboplatin and Vincristine for Progressive Low-Grade Glioma: A Report From the Children's Oncology Group. Cancer 2016: 1928–36.
29. Gropman A.L., Packer R.J., Nicholson H.S., Vezina L.G., Jakacki R., Geyer R., et al. Treatment of diencephalic syndrome with chemotherapy: Growth, tumor response, and long term control. Cancer 1998; 1 (83): 166–72.
30. Lafay-Cousin L., Sung L., Carret A.S., Hukin J., Wilson B., Johnston D.L., et al. Carboplatin hypersensitivity reaction in pediatric patients with low-grade glioma: A canadian pediatric brain tumor consortium experience. Cancer 2008; 4 (112): 892–9.

Подострая метотрексат-индуцированная энцефалопатия: особенности диагностики и лечения на примере клинического наблюдения

Ю.В. Диникина^{1, 2}, А.Ю. Ефимцев¹, С.И. Чернова¹, А.Ю. Смирнова¹, Ю.Е. Червонюк¹,
Н.Ю. Шмедик¹, А.В. Рыжков¹, М.Б. Белогурова^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

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

Высокодозный метотрексат широко используется при различных онкогематологических заболеваниях у детей. Случаи тяжелой острой и подострой нейротоксичности описаны в международной литературе, однако публикаций, касающихся патогенеза, диагностики и лечения данного вида осложнений, мало. В статье представлены особенности манифестации, диагностики, принципов лечения подострой метотрексат-индуцированной нейротоксичности на примере клинического наблюдения за пациенткой 15 лет с остеогенной саркомой правой большеберцовой кости, получавшей терапию согласно протоколу EURAMOS 2007 с использованием метотрексата в дозе 12 г/м² в виде 4-часовой инфузии. Родители дали согласие на использование информации о ребенке в статье. Один из курсов проводимой терапии осложнился развитием обратимой подострой нейротоксичности с альтернирующим вовлечением обеих гемисфер головного мозга. В статье обсуждаются трудности дифференциальной диагностики клинических проявлений, подчеркивается значение диффузно-взвешенных изображений магнитно-резонансной томографии, выбор тактики лечения, возможность продолжения противоопухолевой терапии с включением высокодозного метотрексата.

Ключевые слова: метотрексат, высокодозный метотрексат, нейротоксичность, энцефалопатия, остеосаркома, магнитно-резонансная томография, диффузно-взвешенные изображения

Диникина Ю.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 73–80.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-73-80

Subacute methotrexate-induced encephalopathy: features of diagnostics and treatment options. Clinical case report

Yu.V. Dinikina^{1, 2}, A.Yu. Efimtsev¹, S.I. Chernova¹, A.Yu. Smirnova¹, Yu.E. Chervonyuk¹, N.Yu. Shmedik¹,
A.V. Rigkov¹, M.B. Belogurova^{1, 2}

¹ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg
² St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg

Methotrexate is one of the most widely used chemotherapeutic agents against a number of malignancies in children. Clinical cases of acute and subacute neurotoxicity are described in literature, but it is necessary to underline a paucity of science information concerning pathogenesis, diagnostics and treatment options for this type of complication. The features of disease manifestation, diagnostic tools and principles of treatment have been presented in the article, using the clinical observation on 15 y.o. patient with osteosarcoma of right tibia, treated according EURAMOS 2007 protocol with high-dose methotrexate 12 g/m² as a 4-hour infusion. Parents gave their consent to use information about the child in the article. One cycle of therapy was complicated with reversible subacute neurotoxicity with alternating involvement of both cerebellar hemispheres. We discuss challenges of differential diagnosis of clinical presentation, underline value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging, treatment options, possibilities of chemotherapy continuation with high-dose methotrexate.

Key words: methotrexate, high-dose methotrexate, neurotoxicity, encephalopathy, osteosarcoma, magnetic resonance imaging, diffusion-weighted imaging

Dinikina Yu.V., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (1): 73–80.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-73-80

Контактная информация:

Диникина Юлия Валерьевна, канд. мед. наук, заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России. Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2
E-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru

© 2019 by NMRC PHOI

Correspondence:

Yulia V. Dinikina MD, Head of the Department of pediatric oncology and SCT Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg. Address: Russia, 197341, St. Petersburg, Akkuratova st., 2
E-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru

Метотрексат (MTX) — широко используемый противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов, антагонистов фолиевой кислоты, доказавших свою эффективность при большом спектре онкогематологических заболеваний у детей [1–4]. Применение MTX в высоких дозах имеет

ряд преимуществ при лечении опухолей центральной нервной системы (ЦНС), остеосарком, острых лимфобластных лейкозов, лимфом, однако MTX высокотоксичен и в ряде случаев может стать причиной развития тяжелой нейротоксичности (острой, подострой, хронической) [1, 3].

Патогенез нейротоксичности, обусловленной терапией МТХ, по данным литературы, вероятнее всего, многофакторный, но изучен не до конца [2]. Исследования, проведенные на животных, подтверждают, что МТХ может оказывать прямое токсическое влияние на аксоны вследствие ингибиторного действия на метаболизм фолиевой кислоты [2, 5]. Кроме того, отмечено, что МТХ способствует усилению образования аденозина, который, в свою очередь, приводит к расширению церебральных сосудов, изменяет высвобождение пре- и постсинаптических нейротрансмиттеров, замедляет передачу импульсов между нейронами [6]. Факторами риска развития нейротоксических реакций могут быть: высокодозные схемы терапии (1,5–8 г/м²) [7, 8], интравентрикулярное введение [9], возраст больного более 10 лет [8], использование лучевой терапии [10], комбинация МТХ с другими нейротоксичными препаратами [9], наличие генетически детерминированных синдромов [11] (например, полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы).

Острая и подострая МТХ-индуцированная токсичность – редкое осложнение, как правило, оно развивается в течение 5–14 дней после внутривенного введения МТХ в высоких дозах или интратекальной терапии [1, 5]. Клиническими проявлениями могут быть тошнота/рвота, летаргия, повреждение ментального статуса, неясное зрение, гемипарез, афазия, парестезии, судороги, атаксия [11]. Развитие транзиторной нейротоксичности регистрируется в 3–15% случаев при использовании высокодозного МТХ и разрешается в течение 1 недели на фоне проводимой сопроводительной терапии [12, 13]. В большинстве случаев проявления нейротоксичности носят обратимый характер, тем не менее от 10 до 56% пациентов могут иметь рецидив или хроническое течение [3, 13]. При регрессе неврологической симптоматики противопоказаний к продолжению химиотерапии с использованием высоких доз метотрексата нет [4, 14–18].

Наиболее информативным, безопасным, позволяющим обеспечить раннюю диагностику специфических изменений с момента появления клинических симптомов является метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режиме диффузии (ДВИ) [1–3, 12, 14].

Единого подхода к лечению острой/подострой МТХ-индуцированной энцефалопатии на сегодняшний день нет, поскольку отсутствует единое мнение о патогенезе развития данного состояния [7, 12, 15].

В статье представлен клинический случай развития транзиторной церебральной дисфункции у пациентки с остеосаркомой после курса химиотерапии с использованием высокодозного МТХ. Рассмотрены особенности клинической картины, возможности диагностики и тактика сопроводительного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Родители дали согласие на использование информации о ребенке в статье.

Пациентка Ф., 15 лет, с диагнозом «остеогенная саркома правой большеберцовой кости (остеобластический вариант), M0 стадия», получала противоопухолевую терапию согласно протоколу EURAMOS 2007: индукционная химиотерапии в режиме MAP. Анамнез спокойный; хронические заболевания почек, ЦНС не диагностированы. Химиотерапевтическое лечение включало чередование блоков химиотерапии: «AP» (доксорубин, 75 мг/м² + цисплатин, 120 мг/м²) и «М» (высокодозный МТХ, 12 г/м² за 4 ч). Объем сопроводительной терапии при проведении курса «М»: гипергидратация – 3000 мл/м² с защелачиванием мочи (рН мочи > 7) в режиме форсированного диуреза; мониторинг уровня МТХ в сыворотке крови с введением соответствующих доз лейковорина; полной элиминацией МТХ считалось его значение в сыворотке крови < 0,2 ммоль/л.

Регистрируемую токсичность оценивали согласно классификации СТСАЕ 4.03.

МР-диагностику выполняли по стандартному протоколу с внутривенным введением парамагнитного контрастирующего вещества на томографе с силой индукции магнитного поля 1,5 Тесла (параметры импульсных последовательностей представлены в таблице).

Таблица

Параметры используемых импульсных последовательностей

Показатель	ДВИ	T1-ВИ	T2-ВИ	TIRM
TR, мс	4 400	400	5 110	7 000
TE, мс	122	8,8	93	86
Flip angle	90	90	90	120
Количество повторений	1	3	2	2
Толщина среза, мм	5	4	4	4

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После первых двух последовательных курсов «М» без нарушения элиминации МТХ была отмечена анемия 2-й степени, нейтропения 3-й степени, токсический гепатит 3-й степени, мукозит 1–2-й степени. Эти проявления имели транзиторный характер без нарушения тайминга проведения последующих курсов химиотерапии.

Начало 9-й недели индукционной химиотерапии соответствовало срокам, регламентированным протоколом лечения; отклонений от разрешающих кри-

териев для начала терапии не было. На 4-м часу введения МТХ были отмечены жалобы на выраженную боль за грудиной давящего характера, сильные головные боли с последующей кратковременной потерей сознания; введение препарата было остановлено. При проведении обследования в экстренном порядке (гемограмма, контроль электролитов, креатинина, биохимические маркеры острого повреждения миокарда, электрокардиография, эхокардиография, рентгенограмма органов грудной клетки, осмотр невролога) патологии не выявлено. Симптомы регрессировали через 2 ч от начала клинических проявлений. При проведении лекарственного мониторинга и биохимических показателей в декретированные часы диагностирована задержка элиминации МТХ, а также нарастание уровня креатинина в 1,8 раза по сравнению с инициальным – 85 против 47 мкмоль/л (график). Темп диуреза сохранялся адекватным, электролитных нарушений не отмечено, показаний к использованию экстракорпоральных методов не

График

Параметры элиминации МТХ и уровни креатинина сыворотки крови у пациентки Ф.

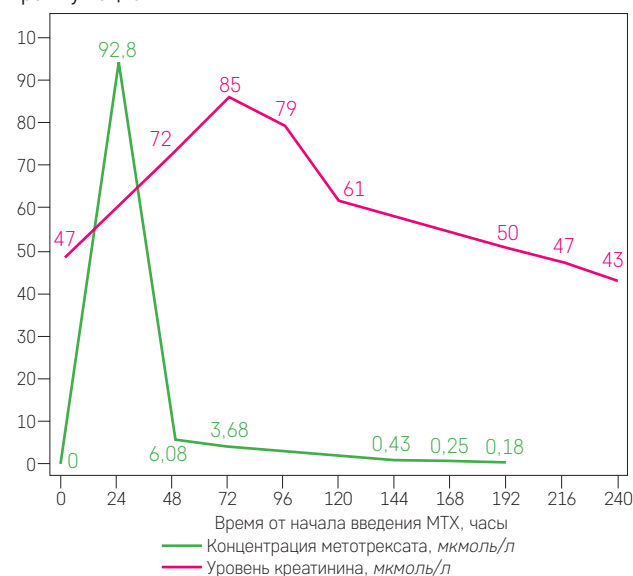
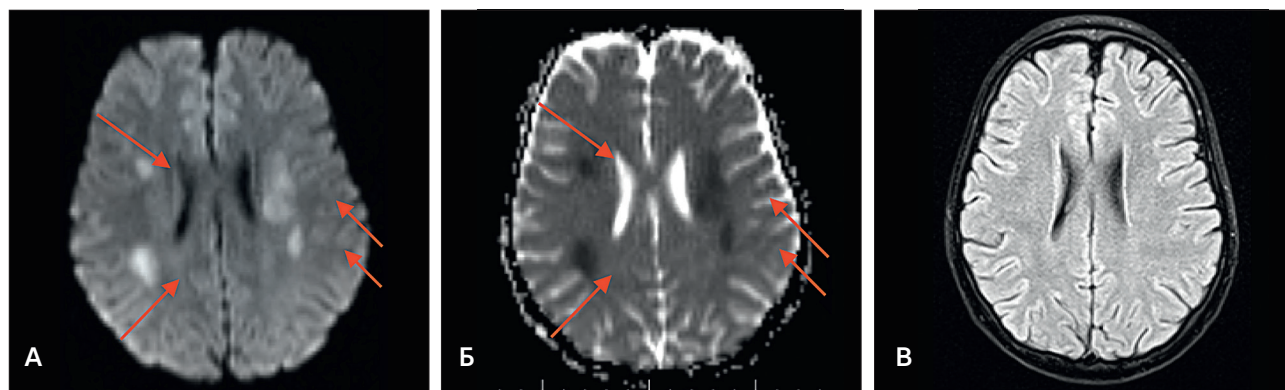


Рисунок 1

Результаты МР-исследования в 1-й временной точке (14-е сутки от начала терапии высокодозным МТХ): ДВИ ($b = 1000$) с участками повышения интенсивности МР-сигнала за счет ограничения диффузии (А); соответствующее снижение ИКД до 42×10^{-5} с/мм² (Б); отсутствие изменений на TIRM (В)



было. Полная элиминация МТХ (0,18 мкмоль/л) достигнута через 168 ч от начала введения препарата.

Осложнения после проведения курса химиотерапии по схеме «М»: острое повреждение почек, задержка элиминации МТХ до 192 ч, анемия 3-й степени, тромбоцитопения 4-й степени, фебрильная нейтропения, токсический гепатит 3-й степени, стоматит 3-й степени. Объем проводимой терапии: инфузионная терапия – 5000 мл/м² с алкализацией мочи, лейковорин в соответствии с уровнем МТХ в сыворотке крови, антибактериальная терапия, стимуляция лейкопоза, заместительные гемотрансфузии (эритроцитарная взвесь, тромбоконцентрат), гепатопротекторная терапия.

На 14-е сутки от начала курса химиотерапии по схеме «М» у девочки появились следующие симптомы: афазия, головокружение, кратковременное нарушение зрения, правосторонний гемипарез. Первый эпизод купировался самостоятельно в течение 30 мин; далее отмечено альтернирующее выпадение неврологических функций: чередование правостороннего гемипареза и билатеральной слабости, выраженного ослабления орофарингеальных и лингвальных движений с афазией, преходящее нарушение зрения (при этом нарушений слуха и способности чтения не отмечено); состояние сопровождалось тошнотой, рвотой, головными болями. Дифференциальный диагноз проводили с острым нарушением мозгового кровообращения (геморрагическим инсультом с учетом тромбоцитопении 3–4-й степени), нейроинфекцией, МТХ-индуцированной нейротоксичностью.

МРТ была выполнена через 2 ч от начала клинических проявлений (1-я временная точка). Паравентрикулярно в белом веществе головного мозга, перивентрикулярно и в лобных долях были выявлены участки ограничения диффузии, которые характеризовались умеренным повышением интенсивности МР-сигнала на диффузионно-взвешенных изображениях ($b = 1000$) с относительно четкими контурами. Измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) в раз-

ных участках при этом был снижен от 37×10^{-5} с/мм² до 41×10^{-5} с/мм². На T2-ВИ, TIRM, T1-ВИ признаков патологических изменений вещества головного мозга, участков патологического накопления контрастного вещества не выявлено. Нейровизуализационная картина соответствовала острому нарушению мозгового кровообращения (ОНМК) в бассейнах правой и левой средних мозговых артерий (СМА) в острой стадии (рисунок 1).

В связи с сохранением неврологической симптоматики с целью контроля выявленных изменений в головном мозге через 27 ч от начала клинических проявлений выполнено повторное МР-исследование (2-я временная точка): очаговые изменения в веществе головного мозга на ДВИ ($b = 1000$) стали более выраженными, при этом отмечены: повышение ИКД до $34 \pm 4 \times 10^{-5}$ с/мм²; регрессия очага, располагающегося паравентрикулярно переднему рогу правого бокового желудочка; уменьшение очага в левой лобной доле на 40%. Паравентрикулярно левому боковому желудочку появился участок минимально выраженного слабогиперинтенсивного МР-сигнала на T2-ВИ от белого вещества головного мозга,

с нечеткими контурами. Таким образом, изменений на изображениях стандартных импульсных последовательностей, характерных для ОНМК по ишемическому типу, не выявлено (рисунок 2).

На фоне комплексного медикаментозного лечения (инфузия глюкозо-солевыми растворами, дексаметазон, аминофиллин, витамины группы В, цитиколин, дополнительное введение лейковорина) была отмечена положительная динамика в виде регресса острой неврологической симптоматики в течение 48 ч (появилась тихая речь, восстановление двигательных нарушений), полный ее регресс констатирован через 72 ч.

На 8-е сутки на фоне стабильного состояния пациентки с целью контроля ранее выявляемых изменений выполнено МР-исследование (через 8 дней после первого сканирования) (рисунок 3). Паравентрикулярно в белом веществе головного мозга в лобных и теменных долях сохранились участки повышенного сигнала на ДВИ ($b = 1000$), меньшей интенсивности по сравнению со 2-й временной точкой, без снижения ИКД. На T2-ВИ и TIRM указанные зоны патологических изменений также характеризовались

Рисунок 2

Результаты МР-исследования во 2-й временной точке (через 27 ч от начала клинических проявлений): А – ДВИ ($b = 1000$) с признаками ограничения диффузии, повышение интенсивности МР-сигнала; Б – соответствующее снижение ИКД до 34×10^{-5} с/мм²; В – минимальные изменения в виде зоны слабого повышения интенсивности МР-сигнала на T2-ВИ – аксиальная плоскость; Г – корональная плоскость

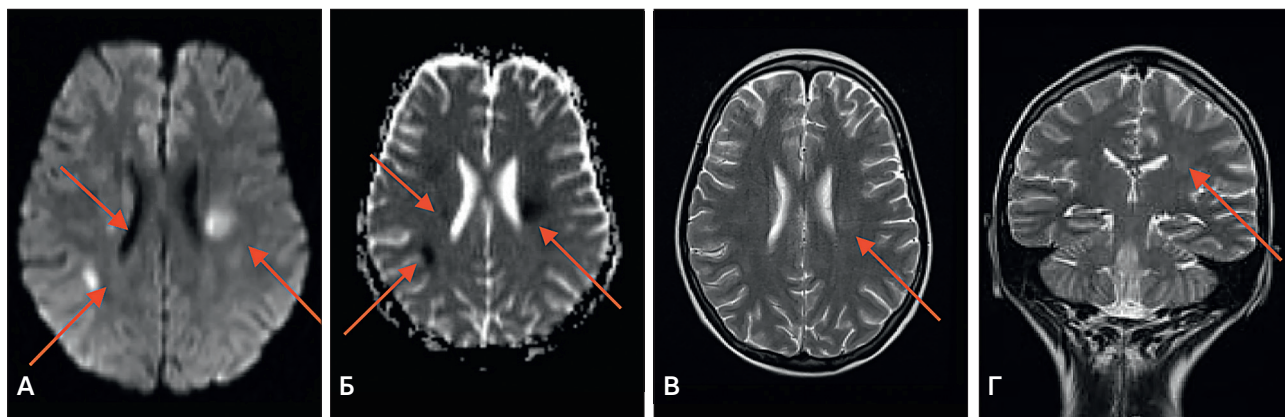
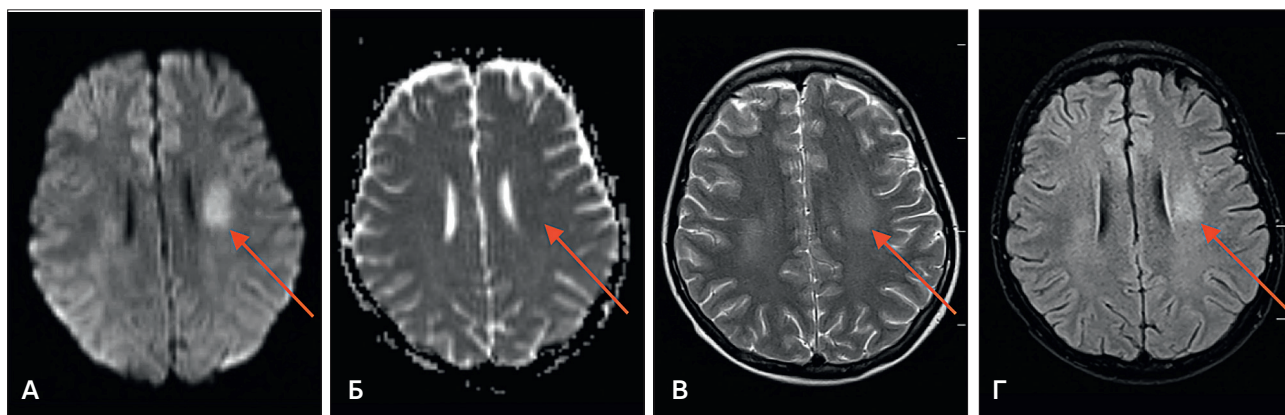


Рисунок 3

Результаты МР-исследования в 3-й временной точке (через 8 дней после проведения первого МР-исследования): А – диффузионно-взвешенные изображения ($b = 1000$), слабое повышение МР-сигнала; Б – отсутствие изменений на ИКД; В, Г – слабогиперинтенсивные участки на T2-ВИ и TIRM в проекции участков патологических изменений



повышенной интенсивностью МР-сигнала, без накопления парамагнитного контрастирующего вещества.

При проведении МР-исследований по схеме 0–1–8 дней в динамике отмечен регресс очагов в правой теменной доле и паравентрикулярно правому боковому желудочку (рисунок 4). При этом, с одной стороны, был отмечен диссонанс изменений на ДВИ, картах ИКД, с другой – на T1-ВИ и T2-ВИ: диффузионные изображения указывают на наличие цитотоксического отека, а стандартные импульсные последовательности не демонстрируют характерных проявлений (повышения интенсивности МР-сигнала на T2-ВИ от участков патологических изменений через сутки). Более того, очаги стали «видны» через неделю, когда МР-сигнал и количественные характеристики на ДВИ и ИКД практически «нормализовались». Тем не менее это может соответствовать известным механизмам прямого нейротоксического действия МТХ на клетки. Необходимо обратить внимание на поражение глубокого перивентрикулярного белого вещества.

С учетом клинических проявлений, динамики данных МР-исследований, регресса симптоматики

на фоне проводимой терапии, а также литературных данных описанное патологическое состояние было расценено как подострая МТХ-индуцированная нейротоксичность.

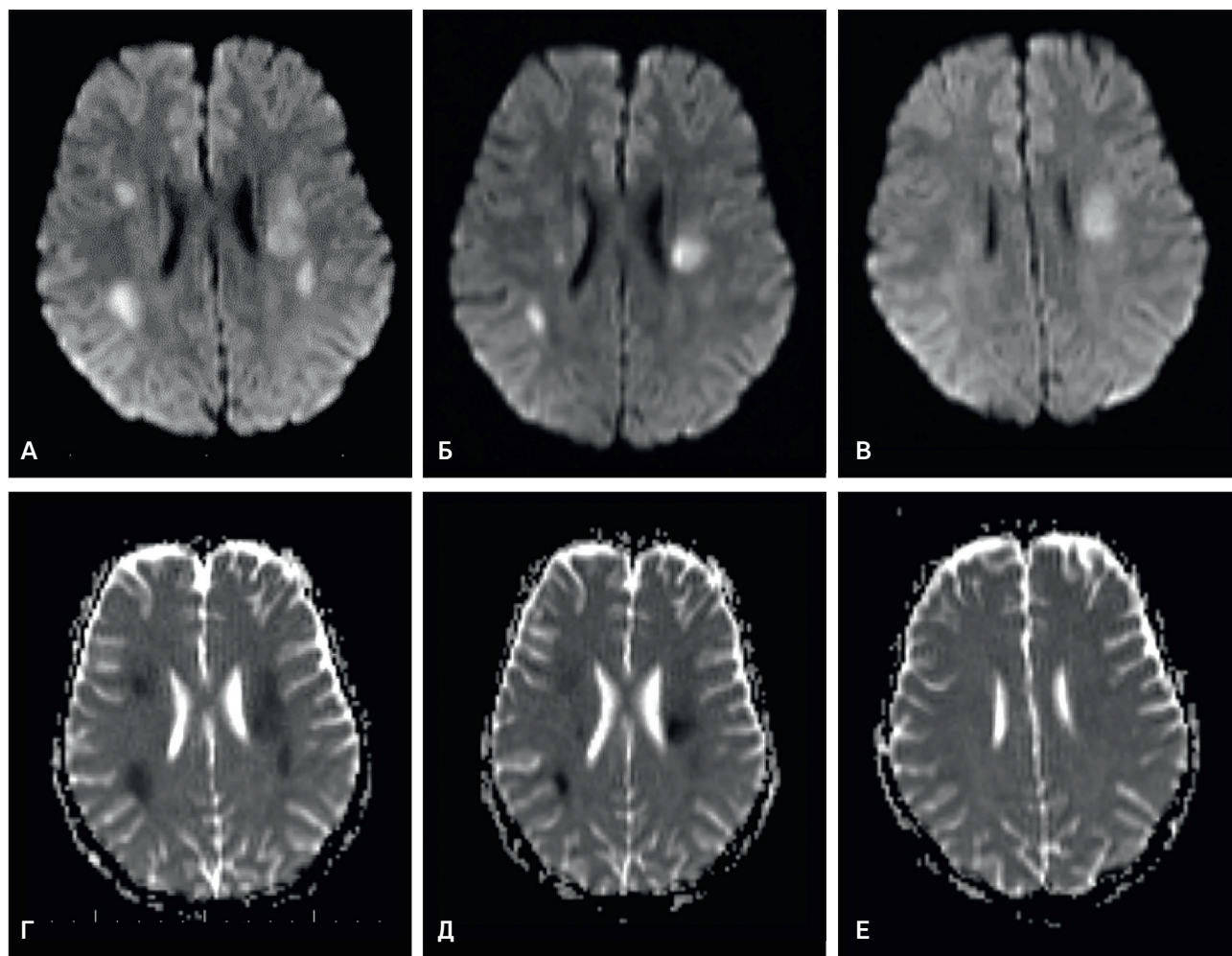
Восстановление гемопоэза зафиксировано на 21-е сутки от начала химиотерапии. С учетом ожидаемого высокого риска неврологических осложнений в качестве дополнения к стандартной сопроводительной терапии при последующих курсах «М» пациентка получала аминофиллин в дозе 2,5 мг/кг в виде суточной инфузии. После завершения консервативной терапии рецидивов неврологической симптоматики не зарегистрировано; переносимость последующих курсов химиотерапии была удовлетворительной, повторных случаев острой и подострой нейротоксичности не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

МТХ-индуцированная транзиторная нейротоксичность – редкое, но серьезное осложнение, требующее внимания со стороны врачей разных специальностей в связи с особенностями клинических

Рисунок 4

Иллюстрация изменений на ДВИ (А, Б, В) и ИКД (Г, Д, Е) в динамике: А, Г – через 2 ч; Б, Д – через 27 ч; В, Е – через 8 суток после первой клинической манифестации



проявлений, диагностики и методов консервативной терапии. Частота встречаемости этого осложнения в когорте пациентов с остеосаркомой составляет 4,5%, что значимо выше по сравнению с группой больных с диагнозом «лейкоз/лимфома» (0,8%) [12].

Несмотря на то что МТХ используют уже более 50 лет, точные причины и механизмы развития нейротоксичности на сегодняшний день не определены [2, 7, 9, 13, 14], что затрудняет разработку методов специфической профилактики. Фармакокинетика МТХ играет важную роль в определении риска развития постцитостатической токсичности, обуславливая необходимость строгого мониторинга уровня МТХ в плазме крови с целью проведения коррекции элиминации препарата в декретированные сроки [19]. Частота острого повреждения почек при использовании высоких доз МТХ у пациентов с остеосаркомой, по данным клинических исследований, составляет 1,8% и является предиктором развития жизнеугрожающих осложнений [20]. Индуцированная нефротоксичность коррелирует со снижением темпа элиминации МТХ, приводя к повышению его концентрации в плазме крови и последующей органной токсичности [20, 21]. Поскольку более 90% МТХ экскретируется почками [22], этиологическими факторами МТХ-индуцированной почечной дисфункции являются прямое токсическое воздействие на почечные канальцы и/или преципитация в них МТХ и его метаболитов [20].

Особенности растворимости МТХ и его производных определяют объем необходимой сопроводительной терапии: гипергидратация за 12 ч до начала инфузии МТХ с алкализацией мочи при помощи внутривенной инфузии натрия гидрокарбоната до достижения целевого pH мочи $> 7,0$; введение лейковорина [20, 23]. У большей части пациентов ренальная дисфункция протекает бессимптомно, без снижения темпа диуреза [20, 23, 24]. В представленном клиническом случае у пациентки была зарегистрирована задержка темпов элиминации МТХ, что коррелировало с развитием лабораторного острого повреждения почек с пиком на 3-и сутки от начала инфузии МТХ (график).

Специфическая терапия при нарушениях элиминации МТХ – использование антидотов (Лейковорин, глюкарпидаза) [25]. Не все случаи экстремально высоких значений МТХ в сыворотке крови удается купировать высокими дозами Лейковорина. В группе пациентов с высоким риском развития жизнеугрожающей токсичности при нарушении клиренса МТХ ввиду развития почечной дисфункции оправдано применение энзима глюкарпидазы (рекомбинантная форма карбоксипептидазы бактерий), способствующего быстрому гидролизу внеклеточного МТХ до не-

токсичных метаболитов ($\sim 95\%$ за 15 мин), при этом оказывая влияние только на внеклеточную часть МТХ [24, 25]. Высокая стоимость препарата и отсутствие регистрации в РФ ограничивает его использование в рутинной практике.

В качестве терапии спасения при развитии почечной дисфункции возможно применение экстракорпоральных методов (перитонеальный диализ, гемодиализ, плазмаферез) [25, 26].

В представленном клиническом случае, несмотря на использование высоких доз Лейковорина, увеличения объема инфузионной терапии с защелачиванием мочи, полной элиминации МТХ удалось достигнуть только к 192-му часу от начала инфузии. Указанные нарушения стали причиной развития ранних постцитостатических осложнений (индуцированная аплазия кроветворения, фебрильная нейтропения, стоматит, подострая нейротоксическая реакция).

По данным литературы, медиана возникновения нейротоксической реакции после внутривенного введения МТХ составляет в среднем 3 курса (1–5 курсов) [12] и развивается на 5–14-е сутки от начала терапии [1–3, 5], что соответствует нашим данным. В большинстве случаев неврологические симптомы (головные боли, тошнота, рвоты, нарушение зрения, афазия, гемипарез, судороги) являются транзиторными, поэтому в литературе такое состояние описано как «транзиторная энцефалопатия» [27], «транзиторная церебральная дисфункция» [28], «временная неврологическая дисфункция» [6]. У данной пациентки регресс неврологических симптомов был зарегистрирован через 2 суток с полным исчезновением к 72 ч без резидуальных изменений.

Для дифференциальной диагностики неврологических проявлений современным, информативным, неинвазивным, а также доступным методом явилось МРТ в режиме ДВИ в интервале 0–1–8 дней от начала клинических проявлений [29, 30]. Важно подчеркнуть, что выявленные изменения при визуализации в сочетании с клинической картиной не характерны для синдрома задней возвратной энцефалопатии или лейкоэнцефалопатии. Обратимость МР-изменений, а также разрешение симптомов – это подтверждение того, что МТХ-ассоциированный клеточный отек не является облигатно необратимым [2, 31], соответствуя известным механизмам прямого нейротоксического действия метотрексата на клетки [2].

На сегодняшний день отсутствуют стандартные методы патогенетической терапии при МТХ-индуцированной нейротоксичности, тем не менее в ряде публикаций отмечена эффективность использования аминофиллина [7], декстраметорфана [32], высоких доз фолиевой кислоты [33]. Использование метилксантинов, действующих как конкурентный аналог аденозина путем прерывания связи с его

рецепторами, может способствовать разрешению неврологических симптомов [7, 12]. Как известно, аденозин может снижать скорость клубочковой фильтрации, поэтому использование аминофиллина как его антагониста, а также диуретического средства может приводить к повышению клиренса метотрексата и уменьшению токсического повреждения почек [34]. Рекомендуются доза аминофиллина в случае МТХ-индуцированной нейротоксичности – 2,5 мг/кг, внутривенно, за 60 мин (альтернативное введение: продолжительная инфузия – 0,5 мг/кг/ч или 300 мг перорально) [7, 34].

У нашей пациентки аминофиллин использовали в период развития реакции подострой нейротоксичности, а также в качестве профилактики при последующих курсах терапии МТХ с хорошим эффектом.

Выводы

Выполнение МРТ в динамике с использованием ДВИ у пациентов, получающих терапию МТХ, – основной инструмент диагностики и средство контроля для оценки нейротоксического воздействия, а также дифференциальной диагностики «острых» состояний с вовлечением ЦНС без использования инвазивных исследований. Острое повреждение почек является одним из пусковых механизмов развития

задержки МТХ тяжелой степени, ассоциированной с последующей, в ряде случаев жизнеугрожающей токсичностью. Стандартных рекомендаций по ведению пациентов с МТХ-индуцированной нейротоксичностью на сегодняшний день не существует: терапия, направленная на ускорение элиминации МТХ (Лейковорин, карбоксипептидаза, массивная инфузионная терапия) и предотвращение токсического его действия (ксантины, нейротропные, противоотечные средства), демонстрирует хороший эффект. Развитие тяжелой нейротоксичности не исключает возможности дальнейшего применения высокодозного МТХ в случае полного регресса неврологической симптоматики и не определяет 100%-ю вероятность развития повторных эпизодов нейротоксичности.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Dinikina Y.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

Efimtshev A.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2249-1405>

Chernova S.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8654-8565>

Smirnova A.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5293-9568>

Chervonyuk Yu.E ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2117-3467>

Belogurova M.B. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

Литература

- Eichler A.F., Batchelor T.T., Hen-son J.W. Diffusion and perfusion imaging in subacute neurotoxicity following high-dose intravenous methotrexate. *Neuro-oncology* 2006; 374–7. DOI: 10.1215/15228517-2007-015
- Youssef A.A., Raafat T.A., Madney Y. Child with acute methotrexate related neurotoxicity: Can diffusion weighted MRI help? *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2015; 46: 1149–53. DOI: 10.1016/j.ejrnm.2015.07.015
- Fisher M.J., Khademian Z.P., Simon E., Zimmerman R.A., Bilaniuk L.T. Diffusion-Weighted MR imaging of Early methotrexate-related neurotoxicity in children. *AJNR Am J Neuroradiol* 26; 2005: 1686–9.
- Диникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Голубева К.М., Червонок Ю.Е., Дохина Н.Н., Егоров А.С., Белогурова М.Б. Применение высоких доз метотрексата у детей с онкологическими заболеваниями: особенности сопроводительной терапии, оценка токсичности. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2018; 2: 11–8. DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-2-11-18
- Vagace J.M., Canceres-Marzal C., Jimenez M., Casado M.S., de Murillo S.G., Gervasini G. Methotrexate-induced subacute neurotoxicity in a child with acute lymphoblastic leukemia carrying genetic polymorphisms related to folate homeostasis. *Am Journal of Hematology* 2011; 98–101. DOI: 10.1002/ajh.21897
- Jaffe N., Takaue Y., Anzai T., Robertson R. Transient neurologic disturbances induced by high-dose methotrexate treatment. *Cancer* 1985; 56: 1356–60.
- Bernini J.C., Fort D.W., Griener J.C., Kane B.J., Chappelle W.B., Kamen B.A. Aminophylline for methotrexate-induced neurotoxicity. *Lancet* 1995; 345: 544–7.
- Dufourg M.N., Landman-Parker J., Auclerc M.F., Schmitt C., Perel Y., Michel G., et al. Age and high-dose methotrexate are associated to clinical acute encephalopathy in FRALLE 93 trial for acute lymphoblastic leukemia in children. *Leukemia* 2007; 21: 238–47.
- Gowan G.M., Herrington J.D., Simonetta A.B. Methotrexate-induced toxic leukoencephalopathy. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1183–7.
- Matsumoto K., Takahashi S., Sato A., Imaizumi M., Higano S., Sakamoto K., et al. Leukoencephalopathy in childhood hematopoietic neoplasm caused by moderate-dose methotrexate and prophylactic cranial radiotherapy: an MR analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 93–918.
- Strunk T., Gottschalk S., Goepel W., Bucskey P., Schultz Ch. Subacute leukoencephalopathy after low-dose intrathecal methotrexate in an adolescent heterozygous for the MTHFR C677T polymorphism. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 48–50.
- Inaba H., Khan R.B., Laningham F.H., Crews K.R., Pui C.H., Daw N.C. Clinical

- and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. *Annals of Oncology* 2008; 19: 178–84. DOI: doi:10.1093/annonc/mdm466
13. Rubnitz J.E., Relling M.V., Harrison P.L., Sandlund J.T., Ribeiro R.C., Rivera G.K., et al. Transient encephalopathy following high-dose methotrexate treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1998; 12: 1176–81.
 14. Rollins N., Winick N., Bash R., Booth T. Acute methotrexate neurotoxicity: Findings on diffusion-weighted imaging and correlation with clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 1688–95.
 15. Winick N.J., Bowman W.P., Kamen B.A., Roach E.S., Rollins N., Jacaruso D., Buchanan G.R. Unexpected acute neurologic toxicity in the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 252–6.
 16. Mittal R., Mottl H., Nemec J. Acute transient cerebral toxicity associated with administration of high-dose methotrexate. *Med Princ Pract* 2005 May-Jun; 3: 202–4.
 17. Levy A.S., Meyers P., Kellick M.G., Gorlick R.G., Tong W., Bertino J.R. Acute stroke-like encephalopathy associated with high-dose methotrexate impurities. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 360–2.
 18. Bhojwani D., Sabin N.D., Pei D., Yang J.J., Khan R.B., Panetta J.C., et al. Methotrexate-Induced Neurotoxicity and Leukoencephalopathy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2014; 32: 949–59.
 19. Howard S., McCormick J., Pui C., Buddington R.K., Harvey R.D. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *The Oncologist* 2016; 21: 1471–82.
 20. Widemann B., Adamson P. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *The Oncologist* 2006; 11: 694–703.
 21. Abelson H.T., Fosburg M.T., Beardsley G.P., Goorin A.M., Gorka C., Link M., Link D. Methotrexate-induced renal impairment: clinical studies and rescue from systemic toxicity with high-dose leucovorin and thymidine. *J Clin Oncol* 1983; 1: 208–16.
 22. Bleyer W.A. The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug. *Cancer* 1978; 41: 36–51.
 23. Lawrenz-Wolf B., Wolfrom C., Fricke C., Fengler R., Wehinger H., Henze G. Severe renal impairment of methotrexate elimination after high dose therapy. *Klin Padiatr* 1994; 206: 319–26. DOI: 10.1055/s-2008-1046623
 24. Widemann B.C., Balis F.M., Murphy R.F., Sorensen J.M., Montello M.J., O'Brien M., Adamson P.C. Carboxypeptidase-G2, thymidine, and leucovorin rescue in cancer patients with methotrexate-induced renal dysfunction. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2125–34.
 25. EURAMOS 1: A randomized trial of the European and American Osteosarcoma Study Group to optimize treatment strategies for resectable osteosarcoma based on histological response to pre-operative chemotherapy, 2007.
 26. Widemann B., Balis F., Kempf-Bielack B., Bielack S., Pratt C.B., Ferrari S., et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2004; 10: 2222–32. DOI: 10.1002/cncr.20255
 27. Fritsch G., Urban C. Transient encephalopathy during the late course of treatment with high dose methotrexate. *Cancer* 1984; 53: 1849–51.
 28. Walker R.W., Allen J.C., Rosen G., Caparros B. Transient cerebral dysfunction secondary to high-dose methotrexate. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1845–50. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.5.2125
 29. Фокин В.А., Алдатов Р.Х. Возможности комплексной магнитно-резонансной томографии в ранней диагностике острейшего ишемического инсульта, оценке объема ишемического повреждения. *Лучевая диагностика и терапия* 2017; 3 (8): 129–30.
 30. Фокин В.А., Янишевский С.Н., Труфанов А.Г. МРТ в диагностике ишемического инсульта. – СПб.: Элби-СПб, 2012: 96 с.
 31. Fisher M.J., Khademian Z.P., Simon E.M., Zimmerman R.A., Bilaniuk L.T. Diffusion-weighted MR imaging of early methotrexate-related neurotoxicity in children. *AJNR Am J Neuroradiol* August 2005; 26: 1686–9.
 32. Drachtman R.A., Cole P.D., Golden C.B., James S.J., Melnyk S., Aisner J., Kamen B.A. Dextromethorphan is effective in the treatment of subacute methotrexate neurotoxicity. *Pediatric Hematology and Oncology* 2002; 19: 319–27. DOI: 10.1080/08880010290057336
 33. Cohen I.J. Prevention of high-dose-methotrexate neurotoxicity by adequate folinic acid rescue is possible even after central nervous system irradiation. *Medical Hypotheses* 2007; 68: 1147–53.
 34. Peyriere H., Poiree M., Cociglio M., Marguerite G., Hansel S., Hillaire-Buys D. Reversal of neurologic disturbances related to high-dose methotrexate by aminophylline. *Med Pediatr Oncol* 2001 Jun; 36 (6): 662–4. DOI: 10.1002/mpo.1149

Панникулитоподобная Т-клеточная лимфома у детей

Ю.Н. Гарлоева, В.В. Фоминых, Л.Н. Шелихова, Д.С. Абрамов, Н.В. Мякова

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

Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома – редкая форма периферической Т-клеточной лимфомы. Частота встречаемости данной патологии составляет 1% всех первичных Т-клеточных лимфом кожи; при этом 20% общего числа пациентов с этой патологией – дети и подростки, таким образом, процент встречаемости данного типа опухоли в детском возрасте – менее 1%. Учитывая редкость этого заболевания, не существует единой тактики терапии и оценки ее эффективности. В статье представлен обзор литературы, посвященный описанию, диагностике и лечению панникулитоподобной Т-клеточной лимфомы, рассмотрен клинический случай данного типа лимфомы с прогрессирующим течением у ребенка 3 лет, которому в дальнейшем проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от гаплосовместимого родственного донора. Родители пациента дали согласие на использование информации о нем, в том числе фотографий, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: панникулитоподобная Т-клеточная лимфома, рефрактерное течение, периферическая Т-клеточная лимфома, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, педиатрия, клинический случай

Гарлоева Ю.Н. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 81–87.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-81-87

Контактная информация:

Гарлоева Юлия Надировна, врач-педиатр, клинический ординатор по специальности «гематология» НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: juicyjuls 25@ gmail.com

Panniculitis-like T-cell lymphoma in children

J.N. Garloeva, V.V. Fominyh, L.N. Shelihova, D.S. Abramov, N.V. Myakova

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma is a rare form of peripheral T-cell lymphoma. The frequency of occurrence of this pathology is 1% of all primary T-cell lymphomas of the skin, at that 20% of all population are children and adolescents, in this way, the percentage of occurrence of this type of tumor in the pediatric population is less than 1%. Given the rarity of pathology, there is no single tactic of therapy and an assessment of its effectiveness. This article presents a review of the literature on the description, diagnosis, and treatment of panniculitis-like T-cell lymphoma. It also presents a clinical case of the development of this type of lymphoma in a 3-year-old child, with a progressive course and subsequent HSCT from a haploidentical relative donor. Patient's parents agreed to use personal data and photos in research and publications.

Key words: subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma, refractory, HSCT, pediatrics, clinical case

Garloeva J.N., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (1): 81–87.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-81-87

© 2019 by NMRC PHOI

Correspondence:

Julia N. Garloeva, MD, resident of haematology, pediatrician, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: juicyjuls 25@ gmail.com

Периферические Т-клеточные лимфомы – гетерогенная группа заболеваний, к которой согласно современной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) относится более 25 лимфопролиферативных процессов [1]. Некоторые из них редки как во взрослой, так и в педиатрической практике. Около 10% всех случаев неходжкинских лимфом у детей приходится на периферические Т-клеточные лимфомы [2]. Самое

частое заболевание в данной группе – анапластическая крупноклеточная лимфома, другие составляют всего 1–2% [3, 4]. Редкость и неоднородность этих заболеваний являются основными причинами отсутствия четких протоколов и стратегий лечения.

В этой статье представлен анализ литературных данных, посвященных этой редкой патологии, а также разбор клинического случая пациента с панникулитоподобной Т-клеточной лимфомой.

Впервые об этом заболевании в рамках онкопатологии написали *C. Gonzalez* и соавт. в 1991 году [5]. В статье описаны 8 клинических случаев, течение которых изначально напоминало панникулит, но при детальном морфологическом исследовании обнаружили признаки злокачественности, причем некоторые случаи были связаны с гемофагоцитарным синдромом.

Сегодня подкожную панникулитоподобную Т-клеточную лимфому (*subcutaneous panniculit-like T-cell lymphoma* – SPTCL) рассматривают как редкое, длительно текущее заболевание, характеризующееся инфильтрацией подкожной жировой клетчатки цитотоксическими альфа-бета-Т-лимфоцитами. В 2008 году ВОЗ выделила это заболевание в отдельную нозологическую форму. Заболевают в основном молодые женщины в возрасте до 36 лет. Среди детей преимущественный возраст дебюта – до 4 лет; девочки болеют чаще мальчиков [4]. Среди основных клинических проявлений отмечают, как правило, множественные подкожные узлы и/или плотные эритематозные бляшки, расположенные на конечностях и туловище. Встречаются и одиночные очаги поражения. Изъязвления, присоединение вторичной инфекции – редкие явления, связанные, как правило, с неблагоприятным прогнозом. На фоне регрессии заболевания возможно возникновение липодистрофий [6–8]. Помимо подкожно-жировой клетчатки, в патологический процесс могут быть включены костный мозг, грудные железы, печень, селезенка и жировые отложения мезентериальной области [7]. Симптомы интоксикации, потеря веса, лихорадка, профузные поты встречаются примерно в 60% случаев [6]. Чаще наблюдаются общая слабость, чувство недомогания, озноб. У пациентов отмечают изменения лабораторных показателей: тромбоцитопения, лейкопения, анемия, а также повышение активности лактатдегидрогеназы и печеночных трансаминаз [6, 8, 9]. Самое грозное из возможных проявлением SPTCL – гемофагоцитарный синдром, встречающийся в 15–20% случаев [5–8, 10]. Около 20% больных имеют аутоиммунные заболевания, среди них системная красная волчанка, синдром Шегрена [9, 11], дерматомиозит, ювенильный ревматоидный артрит, саркоидоз, болезнь Кикучи [9, 11, 12].

Субстрат опухоли представляет собой дольчатый, панникулитоподобный инфильтрат, при этом поражена подкожно-жировая клетчатка; признаков поражения дермы и эпидермиса нет [6–8, 13–16]. Хотя имеется некоторая периваскулярная инфильтрация лимфоцитами, данные клетки не обладают признаками атипии или патологическим фенотипом. Наиболее характерный, но не самый специфичный признак – «римминг» – обрамление, окружение адипоцитов патологическими Т-клетками [17, 18]. Данное явление

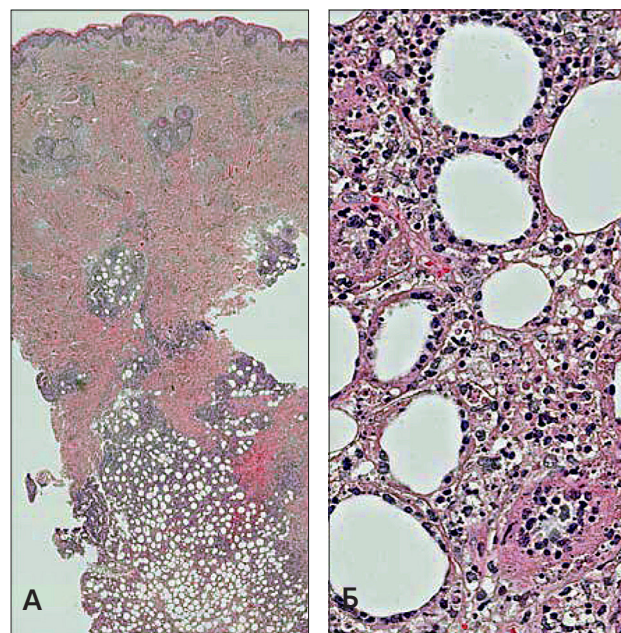
характерно и для других кожных лимфом, дольчатого панникулита. В некоторых случаях имеются признаки некроза жировой ткани с фокальным гранулематозом. Активный ангиогенез или ангиодеструкция не характерны для данной опухоли. Опухолевый инфильтрат выполнен мелкими и средними лимфоцитами с неровными ядрами; в некоторых клетках можно наблюдать ядрышки с хорошо просматриваемыми признаками митоза. Характерны также кариорексис и большое количество макрофагов с остатками поглощенных клеток. Встречаются отдельные островки соединительной ткани и участки коагуляционного некроза. Присутствует некоторое количество воспалительных клеток, гистиоцитов, плазмочитов, нейтрофилов, мелких лимфоцитов [6, 9, 15–18] (рисунки 1).

Рисунок 1

Гистологическая картина подкожно-жирового слоя:

А – специфическое поражение подкожно-жировой клетчатки;

Б – «римминг» адипоцитов мелкими лимфоцитами опухоли [13]



Иммунофенотип опухолевых клеток весьма специфичен – это альфа-бета-лимфоциты, которые экспрессируют CD3+, CD8+, цитотоксические протеины (гранзим В, TIA-1, перфорин), потеряв при этом часть Т-клеточных антигенов [6–9, 15, 17]. Наиболее часто отсутствуют CD5 (50%), CD7 (44%), CD2 (10%); β F1 – положителен; отсутствует экспрессия CD30, CD 56. Для этих клеток не характерно наличие вируса Эпштейна–Барр [14].

О патогенезе SPTCL известно немного. Учитывая редкость заболевания, затруднен масштабный анализ генома, который позволил бы выявить характерные мутации. В большинстве случаев обнаружена клональная перестройка гена *TCR*. В 2014 году *P. Maliniemi* и соавт. [19] опубликовали анализ 23 пациентов с SPTCL. Было обнаружено, что для

клеток непосредственно лимфомы и ее микроокружения характерна высокая экспрессия иммуносупрессивного белка IDO-1 (индоламина 2,3-диоксигеназы), что подтверждается высоким содержанием различных воспалительных цитокинов, в особенности IFN γ (интерферон-гамма), который также индуцирует экспрессию IDO-1 – важного фермента при катаболизме триптофана по пути кинуренина. IDO идентифицирован как ключевой регулятор защиты опухоли от иммунной системы. Показано, что IDO-1 защищает патологические клетки от цитотоксических Т-лимфоцитов хозяина, лишая последних триптофана. По-видимому, экспрессия IDO-1 снижает также концентрацию иммунных клеток в опухоли и увеличивает долю регуляторных Т-лимфоцитов (*Tregs*) в инфильтрате. Однако взаимосвязь между опухолями, экспрессирующими IDO-1, и Т-лимфоцитами сложна, поскольку IFN γ – основной индуктор IDO-1. IFN γ – это цитокин, преимущественно продуцируемый NK-клетками с антивирусными, иммунорегуляторными и противоопухолевыми свойствами. Чрезмерное его образование связано с несколькими аутоиммунными заболеваниями. Ген SNP, кодирующий IDO-1, в свою очередь, связан с системной склеродермией. Было показано, что IFN γ действует по принципу обратной связи, чтобы индуцировать ферментативную функцию IDO-1. Это способствует метаболизму иммуносупрессивного кинуренина и созданию иммуносупрессивного микроокружения, что приводит к анергии Т-лимфоцитов по отношению к измененным опухолевым клеткам. На клетках SPTL обнаружена также экспрессия CXCR3 и CCR5, Th1-рецепторов и их лигандов (CXCL9, CXCL10, CXCL11, CCL5 и CCL4). CXCR3 экспрессируется на некоторых иммунных клетках, главным образом на NK-клетках и активированных Т-хелперных клетках, преимущественно на Th1, а также на Т-регуляторных клетках. Путь CXCR3 показал свою роль в развитии многих аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и аутоиммунные заболевания щитовидной железы. В этом исследовании CXCL9 и CXCR3 были выражены в разной степени, кроме того, обнаружена суперэкспрессия следующих генов:

1. *GBP5* – отвечает за формирование инфламасомы NLRP3 и участвует в механизмах врожденного иммунитета.
2. *RASGRP1* – нуклеотидный обменный фактор, специфически активирующий путь *Ras*; он регулирует порог активации Т-клеток и экспрессии, индуцированной антигеном, контролирует работу CD8-Т-клеток, а также активирует эффекторные функции NK-клеток.
3. Повышенная регуляция гена *CCL5* (известная как *RANTES*), кодирует хемокин, опосредующий миграцию и хоуминг Т-клеток.

4. Другие гены, способствующие аутоиммунитету типа Th1, такие как *NKG*, *IL32*, *IL1 8*, *CCR1* и *CCR5*, также были сверхэкспрессированы в SPTL в данной выборке пациентов.

Отмечено, что при системной терапии преднизолоном и метотрексатом в низкой дозе профиль экспрессии генов, таких как *IDO-1*, четко нормализуется вплоть до исчезновения патологических клеток в тканях. В модели гуманизированной мыши было показано, что IDO-экспрессирующие гуманизированные мезенхимальные стволовые клетки (MSC-IDO) способны подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов, способствуют росту опухоли в моделях опухоли меланомы и лимфомы. Важно отметить, что этот эффект был отменен ингибитором IDO-1-метил-триптофаном. Полученные результаты показывают, что аутоиммунный тип воспаления – это, вероятно, основа развития SPTL, объясняющая взаимосвязь между SPTL и аутовоспалительными заболеваниями, в частности, системной красной волчанкой. Была выдвинута гипотеза о том, что некий иницирующий фактор вызывает аутовоспалительную реакцию с повышением регуляции IFN γ , CXCR3 и CCL5, что приводит к повышению концентрации индуцируемого IFN γ IDO-1, который в свою очередь индуцирует иммуносупрессивное микроокружение, позволяя злокачественным клеткам избегать иммунологического контроля.

Морфологически SPTL может напоминать первично-кожную гамма/дельта-Т-клеточную лимфому с той лишь разницей, что для последней характернее поражение эпидермиса и дермы, зачастую ассоциированное с появлением язв. Иммунофенотипически для гамма/дельта-лимфомы характерна экспрессия CD56 при отсутствии экспрессии CD4 и CD8. Еще один основной отличительный признак – тип TCR: гамма/дельта – для гамма/дельта-лимфомы и альфа/бета – для SPTL [12].

Другая схожая патология – волчаночный панникулит [9, 11] – аутоиммунное расстройство, характеризующееся развитием лобулярного воспаления подкожно-жировой клетчатки. Часто SPTL ассоциируется и с другими аутоиммунными расстройствами, в том числе системной красной волчанкой. Существует ряд морфологических критериев, позволяющих отличить лимфому от панникулита: множество плазматических клеток, практически отсутствующих при SPTL, которые в большом количестве встречаются при волчаночном панникулите; CD123+ плазматическоидные дендритные клетки характерны для волчаночного панникулита; высокий уровень экспрессии Ki67 характерен для атипичных CD8 лимфоцитов, являющихся субстратом опухоли.

Поскольку панникулитоподобная Т-клеточная лимфома встречается очень редко, общего подхода к лечению этого заболевания нет. Существует

несколько вариантов ведения таких больных:

- монотерапия глюкокортикостероидами [6, 9, 15];
- терапия иммуносупрессивными препаратами (циклоспорин А [6, 16, 20], возможно использование в режиме монотерапии или в качестве дополнения к полихимиотерапии при отсутствии ответа на лечение глюкокортикостероидами);
- полихимиотерапия, включающая антрациклины – СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) и СНОР-подобные режимы терапии (СНОРЕ: циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон, этопозид; СЕОР-Р: циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон, этопозид, пралатрексат);
- препараты ретиноевой кислоты – бексаротен [21].

Существуют стратегии лечения с использованием лучевой терапии, аутотрансплантация костного мозга, а при рефрактерном течении – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [6, 16, 22, 23].

Наличие на клетках опухоли PDL-1 позволяет рассматривать использование ингибиторов данного рецептора в терапии, а наличие фермента IDO-1 в составе клеток опухоли и микроокружения предполагает возможность использования IDO-1-ингибиторов как варианта терапии.

Описание клинического случая

Мальчик, 2014 года рождения, болен с марта 2018 года, когда случайно заметили уплотнение по латеральной поверхности правого бедра размером $1,5 \times 1,0$ см с нечеткими контурами. Общее состояние ребенка не вызывало беспокойства. При обращении к хирургу по месту жительства был поставлен диагноз: воспалительный инфильтрат. В хирургическом отделении провели антибактериальную терапию – без значимого эффекта. У мальчика появилась лихорадка до фебрильных цифр. При ультразвуковом

исследовании мягких тканей бедра визуализировалось мягкотканное образование. *Общий анализ крови:* число лейкоцитов – в диапазоне $4-9,0 \times 10^9/\text{л}$; палочкоядерный сдвиг – до 13–26% палочкоядерных нейтрофилов; СОЭ – 12–23 мм/ч. *Биохимический анализ крови:* повышение активности ЛДГ до 1068 ЕД/л (норма – до 500 ЕД/л). Ревизию инфильтрата выполнили 10.03.2018 под наркозом, получено 5,0 мл мутной жидкости. У ребенка продолжалась фебрильная лихорадка; дальнейший подбор антибиотиков – без эффекта. Открытая биопсия инфильтрата правого бедра выполнена 02.04.2018 в онкологическом отделении регионального центра. *Гистологическое заключение* от 04.04.2018: панникулитоподобная Т-клеточная лимфома? Некротизирующий панникулит? 07.04.2018 начата терапия дексаметазоном (0,25 мг/кг/сут).

12.04.2018 мальчик переведен в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России для продолжения лечения. При поступлении обращал на себя внимание первичный очаг: на передней боковой поверхности правого бедра под повязкой – глубокий (около 3 см) линейный дефект мягких тканей размером около 4 см, зияет, края выполнены некротическими массами, дно – мышечная ткань (рисунк 2). Вокруг дефекта кожа инфильтрирована, гиперемирована, плотная на ощупь; зона инфильтрации – 12×8 см.

Печень и селезенка не увеличены. Пальпировались плотные паховые лимфоузлы размером 15 мм. По результатам костномозговой и люмбальной пункций поражения костного мозга и нервной системы не выявлено. Проведен пересмотр гистологических препаратов, назначенных по месту жительства. Подтверждена подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома: CD8+ мелкие лимфоциты формируют «римминг» вокруг адипоцитов, содержат Granzyme B, Tia; отсутствует экспрессия CD4, CD5, TdT, PAX 5, CD 20. Согласно классификации по *Murphy*, определена II NR стадия.

Рисунок 2

Первичный очаг поражения, обработка раны раствором йода – зияющий дефект мягких тканей (фотография ребенка предоставлена с согласия родителей)



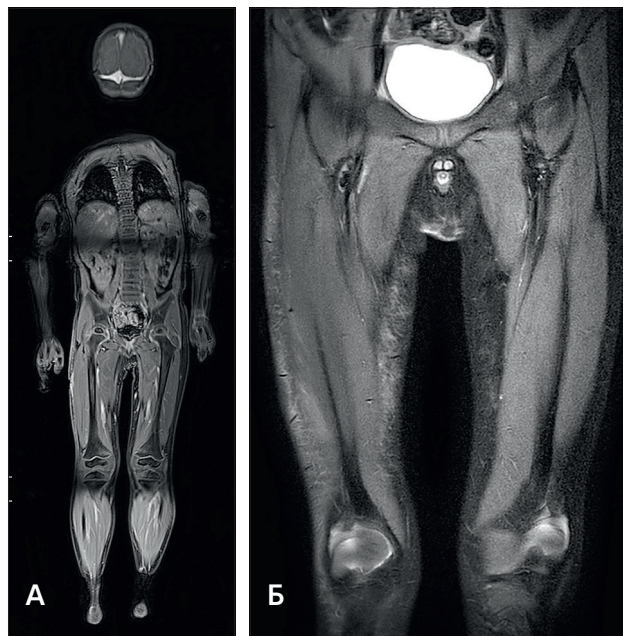
Признаков гемофагоцитарного синдрома нет.

Ребенку была начата терапия блоками СНОР. После первого блока отмечена положительная динамика – уменьшение плотности и площади инфильтрации очага. Проведен второй блок, на фоне которого наблюдалась прогрессия основного заболевания: появились новые очаги по всему телу – на туловище, конечностях, голове, при этом общее состояние ребенка оставалось стабильным. Очаги представляли собой плотные подкожные образования, до 1,5 см в диаметре, безболезненные, с гиперемизированной над ними кожей. Биопсию одного из них (на правой голени) выполнили 25.05.2018. Результаты морфологического исследования подтвердили диагноз: подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома. При иммуногистохимическом исследовании на Т-лимфоцитах, помимо CD3+ и CD8+, обнаружены рецепторы PDL-1.

Мальчику выполнили МРТ всего тела, которая показала диффузные зоны патологически измененного МР-сигнала в мягких тканях подкожно-жировой клетчатки правого бедра, левой голени, туловища и в предплечьях верхних конечностей (рисунок 3).

Рисунок 3

МРТ «Total body»: А – диффузные зоны патологического сигнала от мягких тканей правого бедра, левой голени, левого плеча; Б – диффузные зоны патологического сигнала от мягких тканей внутренней и внешней поверхностей правого бедра



В связи с прогрессией заболевания на фоне проводимого лечения принято решение об усилении терапии – начат протокол II-IIda с редукцией доз. На фоне терапии полностью исчезли появившиеся очаги, а также полностью нивелировалось первичное поражение. На теле появились участки липодистрофии. Контрольная МРТ от 25.06.2018: положительная динамика в виде уменьшения размеров

и количества очагов патологических изменений в мягких тканях. Однако позже, в процессе терапии 2-й фазы, на голове, под кожей лобной области, вновь отмечено появление тестообразного образования. При МРТ-исследовании головы констатирована прогрессия лимфомы с поражением кожи.

Проведение терапии было прервано, после короткой циторедукции гормонами принято решение о продолжении терапии по протоколу для анапластических крупноклеточных лимфом. Последовательно проведены блоки АМ, ВМ. На фоне лечения, по данным МРТ мягких тканей головы и МРТ «Total Body», отмечена положительная динамика: уменьшение размеров и количества очагов патологических изменений в мягких тканях.

В сентябре 2018 года после кондиционирования с флударабином, тиотепой, ритуксимабом и TBI 12Gr выполнена аллогенная трансплантация периферических стволовых кроветворных клеток от гаплосовместимого родственного донора (отца). Приживление трансплантата: лейкоцитарный и тромбоцитарный ростки – на +11-е сутки. В раннем посттрансплантационном периоде значимых соматических проблем у ребенка не отмечено.

По данным контрольной МРТ головного мозга и мягких тканей головы с внутривенным контрастированием, в подкожно-жировой клетчатке, коже лобной и теменной областей сохранялись очаговые участки измененного сигнала с прежними размерами: срединно расположенный очаг в лобной области – до 1 × 0,2 × 1,2 см; в левой теменной области – 0,5 × 0,8 × 0,9 см. Сохранялись и более мелкие узелки со схожими сигнальными характеристиками в теменных и затылочных областях с прежними размерами – от 3 до 8 мм, без отрицательной динамики. На +29-е сутки от трансплантации на задней поверхности шеи слева отмечено появление образования около 4 см в диаметре. С целью исключения прогрессии заболевания была выполнена биопсия. Ткань биоптата представляла собой реактивные CD3/CD4 позитивные Т-лимфоциты с примесью CD3/CD8 Т-клеток. Отмечено отсутствие экспрессии CD56, GrB, Perf, CD30, CD68; уровень экспрессии Ki67 низкий. Признаков опухолевого поражения не выявлено.

Течение раннего посттрансплантационного периода осложнилось цитомегаловирусной пневмонией, в связи с чем ребенок получал терапию ганцикловиром – с эффектом в виде нормализации температуры, улучшения самочувствия. Трансплантат функционирует удовлетворительно. Ввиду высокого риска прогрессии основного заболевания планируется дальнейшее наблюдение.

Учитывая высокую частоту иммунодефицитных состояний у детей с периферическими Т-клеточ-

ными лимфомами, было проведено секвенирование («иммунологическая» панель) ДНК пациента методом NGS. Обнаружена мутация в гене *NBN* в гетерозиготном состоянии: делеция 5 нуклеотидов с.657_661del(TTTGT), что позволяет заподозрить у ребенка наличие предшествующего иммунодефицитного состояния, способствовавшего развитию лимфомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подкожная панникулитоподобная лимфома из Т-лимфоцитов считается заболеванием с благоприятным прогнозом. Общая выживаемость пациентов в течение 5 лет – около 91% при условии отсутствия гемофагоцитоза [6, 14–16]. Основная проблема этой патологии – отсутствие единой тактики терапии и концепции контроля ее эффективности, обусловленных редкостью заболевания в детской популяции. Стартовой терапией в большинстве случаев по-прежнему остается полихимиотерапия СНОР; ответ на лечение определяет дальнейшую его тактику. Но единственной тактикой, позволяющей достичь стойкой ремиссии, особенно в случаях рефрактерной или рецидивной опухоли, на сегодняшний день остается аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [22, 23].

Рассмотренный клинический пример демонстрирует все сложности диагностики и ведения больных с данной патологией и подтверждает мнение о том, что трансплантация гемопоэтических стволовых клеток – единственно возможная тактика ведения детей с таким диагнозом, учитывая, что развитию этого типа лимфом предшествуют системные заболевания или первичные иммунодефицитные состояния, что более характерно для больных педиатрической группы.

Дальнейшие исследования в этой области направлены не только на поиск лучшей циторедуктивной тактики для достижения ремиссии заболевания, но и на детальную первичную диагностику, в том числе молекулярно-генетическую, с целью поиска дефектов иммунной системы.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Garloeva J.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5977-3310>

Fominyh V.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2294-0821>

Shelihova L.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0520-5630>

Abramov D.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

Myakova N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Литература

1. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., Stefano A. Pileri, Nancy Lee Harris, Harald Stein, Reiner Siebert et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016; 127(20): 2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
2. Al Mahmoud R., Weitzman S.M.B., Schechter T., Ngan B., Abdelhaleem M., Alexander S. Peripheral T-cell Lymphoma in Children and Adolescents: A Single-institution Experience. *Pediatr Oncol Hematol* 2012; 34 (8): 611–20.
3. Lai C., Dunleavy K. NK/T-cell lymphomas in children. *Best practice & research Clinical haematology*, 2013; 26(1): 33–41. Doi: 10.1016/j.beha.2013.04.004.
4. Mellgren K., Attarbaschi A., Abula O., Alexander S., Bomken S., Bubanska E., et al. Kontny Non-anaplastic peripheral T cell lymphoma in children and adolescents – an international review of 143 cases. *Ann Hematol*, 2016; 95 (8): 1295.
5. Gonzalez C.L., Medeiros L.J., Braziel R.M., Jaffe E.S. T-cell lymphoma involving subcutaneous soft tissue. A clinicopathologic entity commonly associated with hemophagocytic syndrome. *Am J Surg Pathol* 1991; 15 (1): 17–27.
6. Go R.S., Wester S.M. Immunophenotypic and molecular features, clinical outcomes, treatments, and prognostic factors associated with subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Cancer* 2004; 101: 1404–13. DOI: 10.1002/cncr.20502
7. Rudolph N., Klemke C., Ziemer M., Simon J.C., Treudler R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *JDDG (Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft)* 2016; 14: 1140–2. DOI:10.1111/ddg.12951
8. Hoque S., Child F., Whittaker S., Ferreira S., Orchard G., Jenner K., Spittle M., Russell-Jones R. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a clinicopathological, immunophenotypic and molecular analysis of six patients. *Br J Dermatol* 2003; 148: 516–25. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2003.05226.x
9. Rein Willemze. Cutaneous lymphomas with a panniculitic presentation. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2017; 34 (1): 36–43.
10. Oschlies I., Simonitsch-Klupp I., Malydyk J., Konovalov D., Abramov D., Myakova N., et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in children: a detailed clinicopathological description of 11 multifocal cases with a high frequency of haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol* 2015; 172: 793–97. DOI: 10.1111/bjd.13440
11. Yi L., Qun S., Wenjie Z., Wen Z. The presenting manifestations of subcutaneous

- panniculitis-like T-cell lymphoma and T-cell lymphoma and cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma may mimic those of rheumatic diseases: a report of 11 cases. *Clinical Rheumatology* 2013; 32 (8): 1169–75. DOI: 10.1007/s10067-013-22587
12. Notaro E., Shustov A., Chen X., Shinohara M.M. Kikuchi–Fujimoto Disease Associated With Subcutaneous Panniculitis-Like T-cell Lymphoma. *Am J Dermatopathol* 2016; 38 (6): e77–e80. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000486
 13. Huppmann A.R., Xi L., Raffeld M., Pitta-luga S., Jaffe E.S. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in the pediatric age group: A lymphoma of low malignant potential. *Pediatr Blood&Cancer* 2013; 60: 1165–70. DOI: 10.1002/pbc.24462
 14. García-Herrera A., Calonje E. Cutaneous Lymphomas with Cytotoxic Phenotype *Surgical Pathology Clinics* 2017; 10 (2): 409–27.
 15. Hu Z.L., Sang H., Deng L., Li Z. Subcutaneous Panniculitis-Like T-cell Lymphoma in Children: A Review of the Literature. *Pediatr Dermatol*, 2015; 32: 526–532. DOI: 10.1111/pde.12452
 16. Brown N.A., Ross C.W., Gudjonsson J.E., Daniel Wale D., Attaphol Pawarode A., Maillard I., Hristov A.C. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with bone marrow involvement. *Am J Clin Pathol* 2015; 143 (2): 265–73. <https://doi.org/10.1309/AJCPVZYB19NEDXXZ>
 17. Lozzi G.P., Massone C., Citarella L., Kerl H., Cerroni L. Rimming of Adipocytes By Neoplastic Lymphocytes: A Histopathologic Feature Not Restricted to Subcutaneous T-cell Lymphoma. *Am J Dermatopathol*, 2006; 28 (1): 9–12. DOI: 10.1097/01.dad.0000187933.87103.03
 18. Abramov D.S., Konovalov D.M., Rogozhin D.V., Myakova N.V., Biyachuev E.R., Roshchin V.Y., et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in children. Literature review and case reports. *Oncohematology* 2013; 8 (2): 34–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2013-8-2-34-40>
 19. Maliniemi P., Hahtola S., Ovaska K., Jeskanen L., Väkevä L., Jäntti K., et al. Molecular characterization of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma reveals upregulation of immunosuppression- and autoimmunity-associated genes. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014; 9: 160. DOI: 10.1186/s13023-014-0160-2
 20. Chen, C.-C., Teng, C.-L., & Yeh, S.-P. Relapsed and refractory subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with excellent response to cyclosporine: a case report and literature review. *Annals of Hematology* 2016; 95 (5): 837–40. DOI: 10.1007/s00277-016-2615-0
 21. Zhang X., Schlaak M., Fabri M., Mauch C., Kurschat P. Successful Treatment of a Panniculitis-Like Primary Cutaneous T-cell Lymphoma of the α/β Type with Bexarotene. *Case Reports in Dermatology* 2012; 4 (1): 56–60. Doi:10.1159/000337433.
 22. Dholaria B., Patel R.J., Sluzevich J.C., Ailawadhi S., Roy V. Relapsed subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma: role of haploidentical hematopoietic stem cell transplant. *Ann Hematol* 2017; 96: 2125–6. <https://doi.org/10.1007/s00277-017-3119-2>
 23. Lin T.-A., Yang C.-F., Liu Y.-C., Liu J.-H., Chiou T., Hsiao L.-T., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: single center experience in an Asian population. *Int J Hematol* 2018; 18 (12185): 2568–71. <https://doi.org/10.1007/s12185-018-02568-9>

В-клеточная лимфома неклассифицируемая с промежуточными признаками между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина

Г.Б. Сагоян, Л.Х. Андержанова, Ю.Ю. Дьяконова, Д.С. Абрамов,
А.П. Щербakov, Н.В. Мякова

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

Контактная информация:

Сагоян Гарик Барисович, врач – детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: sagoyan-garik@mail.ru

В-клеточная лимфома неклассифицируемая с промежуточными признаками между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина (НВКЛ) – редкая агрессивная лимфома с неопределенным прогнозом, имеющая специфические морфологические и иммунофенотипические характеристики, свойственные как диффузной В-крупноклеточной лимфоме, так и лимфоме Ходжкина. В статье представлены сравнительные характеристики НВКЛ и различных вариантов крупноклеточных В-клеточных лимфом, а также описание клинического случая НВКЛ у ребенка 3 лет. Родители пациента дали согласие на использование информации о нем, в том числе фотографий, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: В-клеточная лимфома неклассифицируемая, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, лимфома Ходжкина, диагностика, лечение, дети

Сагоян Г.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 88–95.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-88-95

© 2019 by NMRC PHOI

B-cell lymphoma is unclassifiable, with signs intermediate between diffuse large-cell B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma

G.B. Sagoyan, L.Kh. Anderzhanova, Yu.Yu. Dyakonova, D.S. Abramov, A.P. Shcherbakov, N.V. Myakova

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Garik B. Sagoyan, MD, pediatric oncologist Department of clinical oncology, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia, 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: sagoyan-garik@mail.ru

B-cell lymphoma is unclassifiable, with signs intermediate between diffuse large-cell B-cell lymphoma and Hodgkin's lymphoma (LH), is a rare aggressive lymphoma with an uncertain prognosis that has specific morphological and immunophenotypic characteristics characteristic of both diffuse B-large-cell lymphoma and Hodgkin's lymphoma. In this article, the comparative characteristics of NIVCL and various variants of large cell B-cell lymphomas are presented, as well as a description of the clinical case of NVCL in a child of 3 years. Patient's parents agreed to use personal data and photos in research and publications.

Key words: B-cell lymphoma unclassifiable, diffuse large cell B-cell lymphoma, Hodgkin's lymphoma, diagnosis, treatment, children

Sagoyan G.B., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (1): 88–95.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-88-95

Современная классификация лимфоидных новообразований основана на клинических, морфологических, иммунофенотипических и молекулярно-генетических характеристиках [1]. В классификации опухолей гемопоэтических и лимфоидных тканей Всемирной организации здравоохранения 2016 года [1, 2] выделены две категории неклассифицируемых В-клеточных лимфом: первая – лимфома с промежуточным положением между В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ)

и лимфомой Ходжкина (ЛХ); вторая категория – В-клеточная лимфома неклассифицируемая с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и лимфомой Беркитта.

В данной статье представлен клинический случай неклассифицируемой В-клеточной лимфомы, занимающей промежуточное положение между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина.

Описание клинического случая

Мальчик, 3 года, поступил в Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (далее – НМИЦ ДГОИ) в связи с выявленной интраабдоминальной лимфопролиферацией.

Из анамнеза: ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза, анемии, хронической гипоксии плода. Роды физиологические, на 39-й нед. Масса тела при рождении – 3142 г, рост 50 см. Оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов.

За 2 мес. до госпитализации в НМИЦ ДГОИ у ребенка ежедневно отмечали подъемы температуры до 38,5 °C в дневные часы, купируемые с помощью антипиретической терапии; жалобы на умеренную болезненность в животе, в правой подвздошной области, бледность кожных покровов, слабость, снижение аппетита. Мальчик был осмотрен педиатром по месту жительства: при пальпации живота в околопупочной области определялось объемное образование. В общем анализе крови выявлено снижение концентрации гемоглобина (Hb) до 67 г/л. Клинически нарастала слабость, интоксикация. Ребенка госпитализировали в стационар по месту жительства. Проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП): выявлено увеличение селезенки до 7,5 × 4,3 см за счет округлых однородных образований пониженной эхогенности с четкими, ровными контурами. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ОБП, КТ-картина соответствовала лимфопролиферации с поражением селезенки, лимфатических узлов: перигастральных, перипанкреатических, всех брыжеечных, подвздошных, ворот селезенки и забрюшинного пространства.

С направляющим диагнозом «интраабдоминальная лимфопролиферация» ребенок госпитализирован в НМИЦ ДГОИ для дообследования с целью верификации диагноза и выработки тактики лечения.

При поступлении состояние мальчика расценивалось как тяжелое; в клиническом статусе обращали на себя внимание общий интоксикационный синдром, фебрильная температура, слабость, анемический синдром, увеличение размеров живота. При пальпации живота в околопупочной области определялись образование размерами 2 × 3 см и мелкое образование в области нижнего полюса селезенки. Печень и селезенка выступали на 3 см из-под краев правой и левой реберных дуг соответственно.

Ребенку было проведено комплексное обследование. *Клинический анализ крови:* снижение Hb до 70 г/л; умеренный тромбоцитоз – $564 \times 10^9/\text{л}$; лейкоцитоз – 18 тыс./мкл; СОЭ – 127 мм/ч. *Биохимический анализ крови:* значительное повышение С-реактивного белка – до 225 мг/л. По данным миелограммы,

бластные клетки – менее 5%; атипичных клеток не найдено. По результатам трепанобиопсии костного мозга, признаков опухолевого поражения не выявлено. Проведено цитологическое исследование ликвора: бластных клеток нет.

При УЗИ выявлены множественные лимфатические узлы: в парапанкреатическом пространстве, по ходу нижней полой вены и подвздошных сосудов, преимущественно слева, размером до 37 × 12 мм, неоднородной структуры, пониженной эхогенности, в некоторых из них усилен кровоток; по ходу селезеночных сосудов (уходя в ворота селезенки) и левой почечной ножки – различной формы, пониженной эхогенности, неоднородные, размером до 21 × 17 мм, мезентериальные, различной формы, пониженной эхогенности, неоднородные, размером до 30 × 17 мм.

При МСКТ органов грудной клетки (ОГК), ОБП и малого таза выявлены увеличенные лимфатические узлы: подключичные слева, в заднем средостении, ретрокурально, в брюшной полости. В забрюшинном пространстве, парааортально до уровня бифуркации общих подвздошных артерий – массивные конгломераты увеличенных лимфатических узлов, общий максимальный размер – до 83 × 38 × 149 мм, объем – 244 см³. На уровне бифуркации брюшной аорты отмечено распространение конгломерата за толщу левой поясничной мышцы с выраженной ее инфильтрацией. Многочисленные очаги в селезенке размером до 20 мм с тенденцией к слиянию (рисунок 1).

По данным позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ/КТ), определялись множественные гиперметаболические очаги в лимфатических узлах и их конгломератах, особенно в надключичных слева (SUV_{max} = 5,6),

Рисунок 1

Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза с контрастным усилением: определяются массивные конгломераты увеличенных лимфатических узлов, объем – 244 см³



ретрокуральных ($SUV_{max} = 4,8$), ворот селезенки ($SUV_{max} = 8,5$), забрюшинного пространства с распространением под поясничную мышцу слева ($SUV_{max} = 13,4$), малого таза по ходу подвздошных сосудов слева ($SUV_{max} = 9,0$) и очаговое накопление в селезенке ($SUV_{max} = 4,8$) (рисунок 2).

После проведения необходимого объема диагностических процедур выполнена биопсия подвздошных лимфатических узлов. По данным гистологического исследования, отмечена субтотальная стертая архитектура за счет интерстициального и трабекулярного фиброза, большого количества гистиоцитов, эозинофилов, крупноклеточного перисинусоидального перифолликулярного опухолевого инфильтрата из полиморфных крупных клеток, напоминающих клетки Ходжкина и единичными элементами – клетки Рид-Штернберга; имелись крупные элементы с цитологическими признаками иммунобластов и центровластов.

Проведено иммуногистохимическое исследование (ИГХ): клетки инфильтрата представлены CD30/CD79a/CD15/Fascin/EBER/EBV и фокально – CD20-позитивными опухолевыми клетками, на которых отсутствовала экспрессия ALK, TiA, Perf, CrB. Клетки реактивного окружения были представлены большим количеством CD3/CD4-позитивных Т-лимфоцитов с примесью CD3/CD8 Т-клеток и большого количества CD68-позитивных гистиоцитов.

Цитогенетическое исследование биоптата опухоли: при стандартном кариотипировании обнаружен клон с комплексными хромосомными перестройками; при исследовании методом FISH делеция 17p (353) не обнаружена.

Рисунок 2

Позитронно-эмиссионная компьютерная томография: А – определяются гиперметаболические очаги в надключичных лимфатических узлах слева; Б – очаговое накопление в селезенке

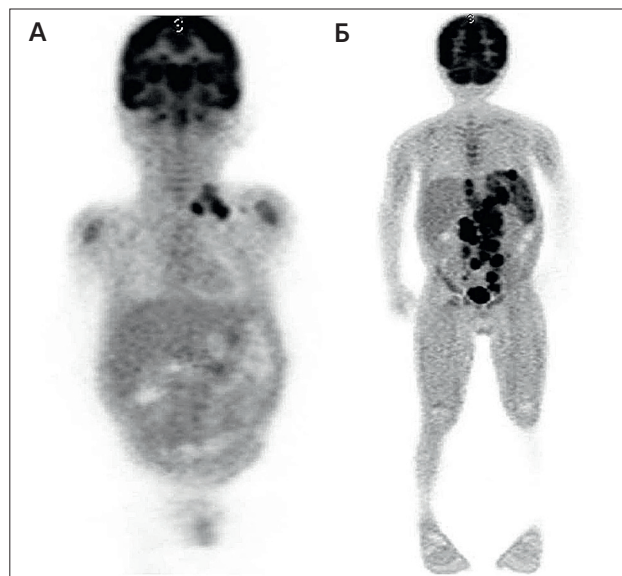


Рисунок 3

Гистологическая картина В-клеточной лимфомы неклассифицируемой с промежуточными признаками между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина. Гистологически опухолевые клетки располагались среди волокнистой фиброзной стромы, были представлены элементами крупного размера с обильной цитоплазмой и крупным полигональным ядром, а также клетками типа Ходжкина и Рид-Штернберга: А-1, А-2 – при ИГХ-исследовании выявлена экспрессия CD30 (окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$, $\times 40$); Б – CD15, $\times 40$; В – клетки коэкспрессируют Pax5, $\times 40$; Г – $\times 40$

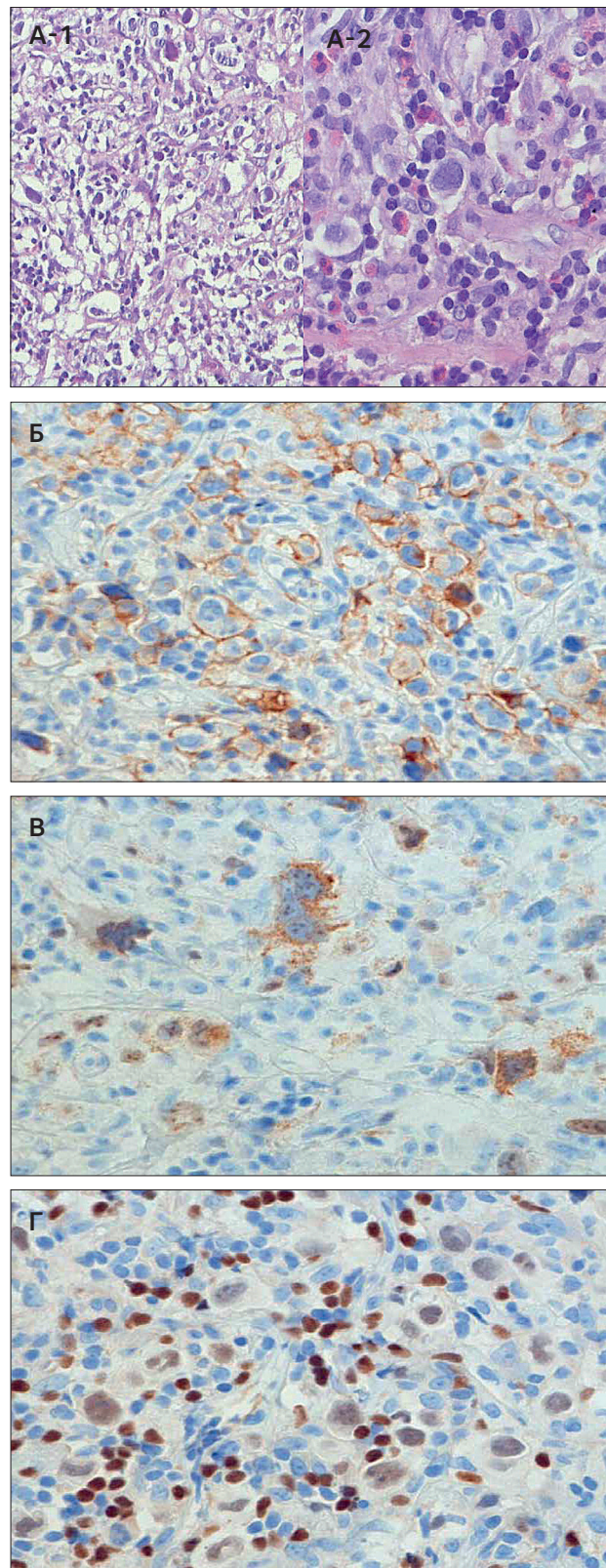
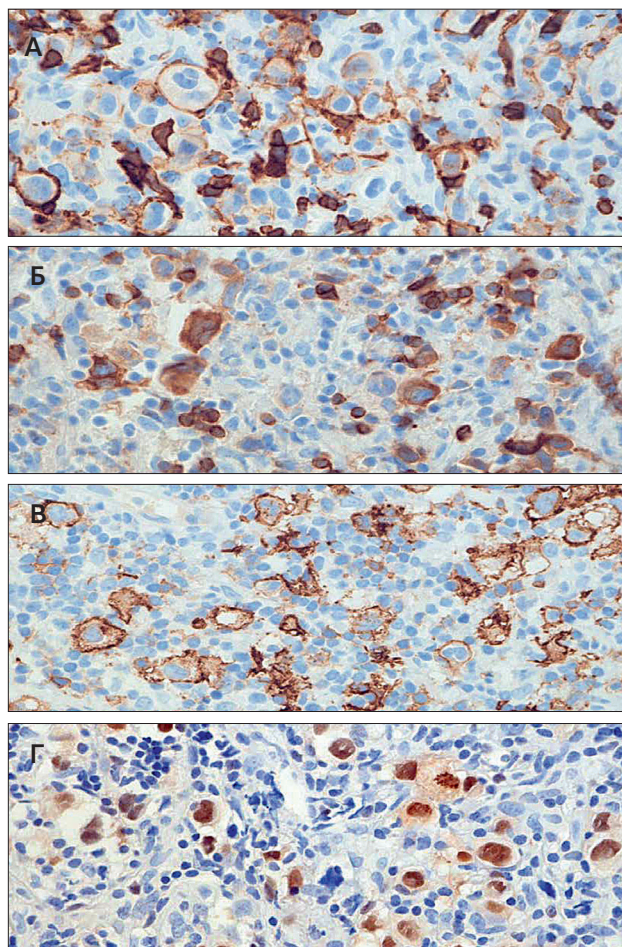


Рисунок 4

Гистологическая картина В-клеточной лимфомы неклассифицируемой с промежуточными признаками между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина. Гистологически те же опухолевые клетки имели иммунофенотип зрелых тимических В-лимфоцитов; экспрессировали: А – CD20; Б – CD79а; В – CD23; Г – MUM

**Рисунок 5**

Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза после двух блоков ОЕРА; на КТ-изображениях наблюдается сохранение остаточной опухоли; в забрюшинном пространстве – конгломерат измененных лимфатических узлов с уменьшением объема на 76%; очаги поражения селезенки нивелировались



Заключение: гистологическая картина опухоли и иммунофенотип соответствуют В-клеточной лимфоме неклассифицируемой с промежуточными признаками между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина (рисунки 3, 4).

Таким образом, с учетом анамнеза заболевания, на основании клинико-лабораторных данных, рентгенологических исследований, результатов гистологического и ИГХ-исследования установлен окончательный диагноз: В-клеточная лимфома неклассифицируемая, с промежуточными признаками диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и классической лимфомы Ходжкина, 3BS стадия с поражением средостения, надключичных лимфатических узлов слева, лимфатических узлов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, селезенки.

В отделении на фоне противомикробной терапии (цефепим, ванкомицин, дифлюкан) у ребенка сохранялись стойкие фебрильные подъемы температуры без видимых очагов инфекции. Нельзя было полностью исключить инфекционный генез лихорадки, поэтому от высокодозных блоков полихимиотерапии (ПХТ) было решено воздержаться. Выбрана тактика терапии, используемая при лечении лимфомы Ходжкина: два блока ОЕРА (преднизолон, винкристин, доксорубин, этопозид) с включением ритуксимаба и интратекальной ЦНС-профилактикой с оценкой эффективности после двух блоков.

По данным контрольного обследования (МСКТ мягких тканей шеи и грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастом), после двух проведенных блоков ОЕРА отмечено сохранение остаточной опухоли: в забрюшинном пространстве – конгломерат измененных лимфатических узлов, общий максимальный размер уменьшился в объеме на 76% – до 40 × 26 × 110 мм (ранее – 83 × 38 × 149 мм). Очаги поражения селезенки нивелированы (рисунки 5).

Решено было продолжить ПХТ по протоколу В-NHL-2010М с введением ритуксимаба, учитывая наличие остаточной опухоли после двух блоков ОЕРА. После проведения блока АА (дексаметазон, винкристин, метотрексат – 5 г/м²/сут, ифосфамид, цитозар, вепезид) развились токсические осложнения: мукозит 4-й степени, эзофагит, геморрагический хейлит, целлюлит, метотрексатовый эксфолиативный дерматит верхней половины туловища, лимфаденит шейных, подчелюстных лимфатических узлов, энтероколит, общий отечный синдром, длительно текущая аплазия кроветворения (рисунки 6). Клиренс метотрексата был адекватным. На фоне инфузионной, анальгетической, противомикробной, гемотрансфузионной, сопроводительной терапии, стимуляции гранулоцитопоза осложнения разрешились. Учитывая индивидуальную непереносимость метотрексата,

Рисунок 6

Токсическое осложнение после применения высокодозного метотрексата: А – вид сзади; Б – вид спереди (фотография ребенка предоставлена с согласия родителей)

**Рисунок 7**

Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза после 6-го блока ПХТ; на КТ-изображениях в забрюшинном пространстве слева сохраняется конгломерат измененных лимфатических узлов; объем сократился на 44% – с 40 до 26,5 см³



от дальнейшей терапии блоками ПХТ, содержащими метотрексат, решено было воздержаться.

Следующим этапом терапии проведен блок СС (цитозар, винкристин, этопозид). По данным МСКТ ОБП, выполненной после блока СС, отмечена положительная динамика. В забрюшинном пространстве общий максимальный размер лимфатических узлов сократился на 45% – с 40 × 26 × 110 до 35 × 20 × 110 мм. Степень оттеснения левой поясничной мышцы и степень уплотнения окружающей ее клетчатки уменьшились. Размер лимфатических узлов, расположенных парааортокавально и по ходу подвздошных сосудов, сократился с 13 × 10 до 11 × 9 мм. Лимфатические узлы по ходу селезеночной вены и в воротах печени уменьшились до 13 мм (ранее – 15 мм).

По данным ПЭТ/КТ, на момент исследования сохранялось накопление радиофармпрепаратов низкой интенсивности в лимфатических узлах забрюшинного пространства; при сравнении с предыдущим ПЭТ/КТ – динамика положительная; $SUV_{max} = 3$. Констатирована метаболическая ремиссия. Учитывая положительную динамику, следующим этапом было решено провести аналогичный блок ПХТ–СС.

Шестым блоком проведен В0 (дексаметазон, винкристин, циклофосфан, доксорубицин) без метотрексата, учитывая индивидуальную непереносимость. При контрольном обследовании, по данным МСКТ ОБП, в забрюшинном пространстве слева сохранялся конгломерат измененных лимфатических узлов, общий максимальный размер которого сократился с 35 × 20 × 110 до 30 × 20 × 85 мм (объем сократился на 44% – с 40 до 26,5 см³) (рисунок 7). Выполнена ПЭТ/КТ: метаболическая ремиссия подтверждена.

В стабильном соматическом статусе ребенок выписан под динамическое наблюдение педиатра, гематолога по месту жительства, включая выполнение МСКТ ОГК, ОБП в первый год – 1 раз в 3 мес., далее – 1 раз в год; УЗИ ОБП, органов малого таза – 1 раз в 2 мес. в течение 6 мес; 1 раз в 6 мес. – 1 год, далее – 1 раз в год. На момент написания статьи длительность наблюдения составила 18 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

НВКЛ – редкая агрессивная лимфома, имеющая специфические морфологические и иммунофенотипические характеристики, свойственные и ДВККЛ и ЛХ [1] (таблица). В литературе для обозначения данной лимфомы использовались термины: В-крупноклеточная лимфома с признаками лимфомы Ходжкина, Ходжкин-подобная анапластическая крупноклеточная лимфома, лимфома «серой зоны» [1].

Первое описание НВКЛ опубликовано в 2005 году [3]. Учитывая крайне редкую частоту встречаемости, сложность установки диагноза, данных об эпидемио-

Таблица

Сравнительная характеристика между ДВКЛ, НВКЛ, ЛХ [5]

Показатель	ДВКЛ	НВКЛ	ЛХ
Морфология	Диффузный инфильтрат из крупных клеток	Диффузный инфильтрат из плеоморфных клеток, отдельные клетки Ходжкина и Рид-Штернберга	Лакунарные клетки, клетки Ходжкина и Рид-Штернберга
Склероз	Отсутствует	Фокальные полосы фиброза	100% (широкие полосы)
CD45	Положительный	Положительный	Отрицательный
CD30	Отрицательный	Положительный	Положительный
CD15	Отрицательный	Положительный	Положительный
CD20	Положительный	Положительный	Отрицательный
CD79a	Положительный	Положительный	Обычно отрицательный
PAX5	Положительный	Часто положительный	Слабоположительный
Ig	Положительный	Отрицательный	Отрицательный
BOB. 1/OCT2	Положительный	Часто положительный	Отрицательный
MAL+	< 10%	< 30–40%	< 20%
Женщины/ Мужчины	1:1	1:2	1:1
Медиана возраста, лет	55–60	35	28
Средостение, %	20	80	80
В-симптомы, %	50	40	40
«Bulky», %	10–15	70–80	50

логии недостаточно. Среди всех В-крупноклеточных лимфом доля НВКЛ менее 5% [1]; в большинстве случаев НВКЛ манифестирует в возрасте от 41 до 68 лет. Мужчины болеют чаще, чем женщины (в соотношении 2:1) [4, 5].

Лимфома Ходжкина встречается во всех возрастных группах, за исключением детей первого года жизни, редко – до 5-летнего возраста [6]. Заболеваемость ЛХ у детей (0–14 лет) составляет 0,42–0,6:100 000; у подростков (15–18 лет) – 2,97–3,2:100 000 [7, 8]. Медиана возраста больных, характерная для ДВККЛ, – 35–40 лет; частота заболеваемости среди мужчин и женщин одинаковая [9]. Этиологические факторы развития НВКЛ неизвестны, однако в 20% случаев выявляют вирус Эпштейна–Барр.

В отличие от ЛХ и ДВККЛ, для НВКЛ характерно более агрессивное течение. В 80% случаев, как при ЛХ, поражено средостение [4, 5]. Возникают ЛХ, ДВККЛ, НВКЛ вследствие злокачественной трансформации В-лимфоцитов [10]. Опухолевый субстрат ЛХ – клетки Ходжкина и Рид–Штернберга, их количество в опухоли составляет 0,1–10%. При иммуногистохимическом исследовании практически во всех случаях клетки Ходжкина и Рид–Штернберга – CD30+, в большинстве случаев – CD15+ (75–85%). В 95% случаев клетки Ходжкина и Рид–Штернберга экспрессируют PAX5/BSAP, что подтверждает их В-клеточную природу [1].

Для ДВКЛ характерна диффузная инфильтрация лимфоидными клетками крупных размеров с округло-овальными или многодольчатыми ядрами, с морфологией центробластов, иммунобластов, клетками с полиморфными/анаплазированными ядрами в различных соотношениях [11]. Опухолевые клетки экспрессируют В-клеточные антигены – CD45, CD20, CD79a, PAX5, OCT2 и BOB.1 [12, 13]. Характерная особенность ДВККЛ, отличающая ее от ЛХ и НВКЛ, – экспрессия поверхностного иммуноглобулина при наличии Ig-ассоциированного антигена CD79a [5].

Морфоиммунологические проявления НВКЛ являются промежуточными между ЛХ и ДВККЛ [14]. При НВКЛ отсутствует экспрессия поверхностных иммуноглобулинов, однако определяются В-клеточные маркеры CD20 и CD79a, PAX5, OCT2 и BOB.1. Опухолевые клетки обычно CD30+; экспрессия CD15 вариabельна. Характерный признак НВКЛ – асинхронность между морфологией и иммунофенотипом, а значит, НВКЛ можно подразделить на два варианта:

- морфологически ЛХ-подобный вариант, но иммунофенотипически имеет сходство с ДВККЛ (CD20+ и CD79a);
- морфологически ДВККЛ-подобный вариант с фенотипом ЛХ с экспрессией CD30+, CD15+.

Учитывая редкую встречаемость, молекулярные механизмы НВКЛ не до конца изучены. Известно, что основной хромосомной аберрацией при НВКЛ в 33% случаев, как и при ЛХ, является амплификация 2p16.1 (локус REL/DCL-11A), приводящая к активации ядерного транскрипционного фактора NFκB, играющего важную роль в регуляции В-клеток в норме и при злокачественной трансформации [14, 15]. Так, вследствие ингибирования FAS-опосредованного апоптоза или апоптоза, ассоциированного с экспрессией BCL-2, развивается резистентность опухолевых клеток к апоптозу за счет продуктов генов, контролирующих NFκB, воздействуя на сигнальный путь TNF-α (фактор некроза опухоли) [16]. Мутация 9p24.1 (JAK2/PD – L1–L2) – в 55% случаев отмечается при НВКЛ; в 25% – при ЛХ и в 75% – при ДВККЛ [14, 17]. Перестройка 16p13.13 (C/TA)

встречается в 27% случаев; наличие данной реанжировки – один из неблагоприятных факторов, влияющих на продолжительность жизни пациентов с НВКЛ; 8q24 (MYC) – в 25% случаев [14].

Трудности диагностики НВКЛ у детей обусловлены редкой встречаемостью, отсутствием специфических клинических симптомов и лабораторных показателей, гистологическим сходством с другими типами лимфом.

Выбор тактики терапии при НВКЛ до сих пор остается непростой задачей. Современный подход к лечению основан на результатах сравнительно небольших ретроспективных клинических исследований. В 2017 году группа гематологов и патологоанатомов центра LYSA (*The Lymphoma Study Association*) опубликовала результаты многоцентрового рандомизированного исследования, включающего 99 пациентов с НВКЛ. Целью этого исследования было изучение клинических проявлений и результатов терапии у пациентов с НВКЛ. Медиана возраста составляла 32 года (от 13 до 83 лет). У 28% пациентов заболевание протекало как первично рефрактерное. Трехлетняя бессобытийная (БСВ) и общая выживаемость (ОВ) составили 63 и 80% соответственно. Пациенты, получавшие стандартный режим RCHOP/ABVD (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон/доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин), имели худшую БСВ ($p = 0,003$) и ОВ ($p = 0,02$) по сравнению с пациентами, получившими высокодозную химиотерапию: RCHOP/эскалированный BEACOPP (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбозин, преднизолон) [18]. В 85% случаев рецидив наблюдался в течение первого года после постановки диагноза, а значит, НВКЛ – агрессивное заболевание, которое требует эффективной терапевтической стратегии первой линии.

В 55% случаев при НВКЛ обнаруживают мутацию 9p24.1. В литературе описано применение ингибиторов PD-1 (Ниволумаб, Пембролизумаб) у 3 пациентов с рефрактерным течением заболевания – во всех случаях был достигнут полный терапевтический ответ. Ингибиторы PD-1 могут быть терапевтически важными при НВКЛ с рецидивом или рефрактерным течением заболевания как терапия второй линии [19]. Однако для оценки эффективности ингибитора PD-1 при рецидиве/рефрактерном течении НВКЛ необходимы дальнейшие клинические исследования с большим числом пациентов.

В США проведено многоцентровое ретроспективное исследование с целью оценки эффективности применения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических клеток (аутоТГСК) у 32 пациентов с НВКЛ. Среднее количество линий терапии перед транс-

плантацией – 2 (от 1 до 4). Медиана возраста пациентов на момент трансплантации – 38 лет (от 18 до 70 лет). Медиана наблюдения за пациентами – 34 мес. (от 1 до 106 мес.). Трехлетние БСВ и ОВ составили 69 и 78% соответственно. Частота рецидива/прогрессирования – 4% через 1 год и 31% через 3 года после аутоТГСК. Летальные исходы в течение 3 лет наблюдения не отмечены. Таким образом, высокодозную химиотерапию с последующей аутоТГСК можно рассматривать как эффективный метод лечения пациентов с рецидивом НВКЛ или рефрактерным течением заболевания [20].

ВЫВОДЫ

Мы представили редкий клинический случай развития НВКЛ у ребенка 3 лет, демонстрирующий сложность диагностики и лечения данной лимфомы в связи со сходными гистологическими характеристиками с ДВКЛ и ЛХ. Однако представленные особенности клинических проявлений, морфологической, иммунофенотипической картин у нашего пациента позволили своевременно диагностировать НВКЛ, а выбор оптимальной тактики лечения способствовал достижению ремиссии.

Интерес данного клинического случая обусловлен также развитием индивидуальной непереносимости метотрексата в виде эксфолиативного дерматита. Клиренс метотрексата при этом оставался удовлетворительным. Данное осложнение серьезно повлияло на соматический статус пациента, требовалось проведение массивной сопроводительной терапии, а также изменение тактики дальнейшей полихимиотерапии. Общепризнанных стандартов терапии НВКЛ не существует, тактика определяется индивидуально. У детей данное заболевание встречается крайне редко и требует нестандартного подхода с учетом развития осложнений. Учитывая редкость этого заболевания в детском возрасте, для исключения возможной ассоциации с первичным иммунодефицитом рекомендовано проведение углубленного иммунологического обследования, включая секвенирование нового поколения (NGS) крови.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Sagoyan G.B. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>

Anderjanova L.H. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3247-8688>

Dyakonova Yu.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8725-7532>

Abramov D.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

Shcherbakov A.P. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8129-0545>

Myakova N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Литература

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al. editors. WHO Classification of Tumour of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon. 2008.
2. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., Harris N.L., Stein H., Siebert R., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375–90.
3. Traverse-Glehen A., Pittaluga S., Gaulard P., Sorbara L., Alonso M.A., Raffeld M., et al. Mediastinal gray zone lymphoma: themis sing link between classic Hodgkin's lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J SurgPathol* 2005; 29 (11): 1411–21.
4. Aukema S.M., Siebert R., Schuurin E., van Imhoff G.W., Kluin-Nelemans H.C., Boerma E.J., et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood* 2011; 117: 2319–31.
5. Martelli M., Ceriani L., Zucca E., Zinzani P.L., Ferreri A.J., Vitolo U., et al. fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemioimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *J Clin Oncol* 2014; 32 (17): 1769–75.
6. Belgaumi A., Al-Kofide A., Joseph N., Jamil-Malik R., Khafaga Y., Sabbah R. Hodgkin lymphoma in very young children: Clinical characteristic sand outcome of treatment. *Leuk Lymphoma* 2008; 49 (5): 910–6.
7. Sharp L., Cotton S., Little J. Descriptive epidemiology. In: *Epidemiology of childhood cancer*. Edited by Little J. Lyon (IARC Scientific Publications No. 149). France: IARC Press, 1999: 10–66.
8. Clavel J., Steliarova-Foucher E., Berger C., Danon S., Zdravka G.V. Hodgkin's disease incidence and survival in European children and adolescents (1978–1997): report from the Automated Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42 (13): 2037–49.
9. Cazals-Hatem D., Lepage E., Brice P., Ferrant A., d'Agay M.F., Baumelou E., et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinic pathologic study of 141 cases compared with 916 non mediastinal large B-cell lymphomas, a GELA ("Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte") study. *Am J Surg Pathol* 1996; 20 (7): 877–88.
10. Rosenwald A., Wright G., Leroy K., Yu X., Gaulard P., Gascoyne R.D., et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B - cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B - cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med* 2003; 198 (6): 851–62.
11. Paulli M., Strater J., Gianelli U., Rousset M.T., Gambacorta M., Orlandi E., et al. Mediastinal B-cell lymphoma: a study of its histomorphologic spectrum based on 109 cases. *Hum Pathol* 1999; 30 (2): 178–87.
12. Kanavaros P., Gaulard P., Charlotte F., Martin N., Ducos C., Lebezu M., et al. Discordant expression of immunoglobulin and its associated molecule mb-1/CD79a is frequently found in mediastinal large B-cell lymphomas. *Am J Pathol* 1995; 146 (3): 735–41.
13. Higgins J.P., Warnke R.A. CD30 expression is common in mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 241–7.
14. Eberle F.C., Salaverria I., Steidl C., Summers T.A.Jr, Pittaluga S., Neriah S.B., et al. Gray zone lymphoma: chromosomal aberrations with immunophenotypic and clinical correlations. *Mod Pathol* 2011; 24 (12): 1586–97.
15. Feuerhake F., Kutok J.L., Monti S., Chen W., LaCasce A.S., Cattoretti G., et al. NFkappa B activity, function, and target-gene signatures in primary mediastinal large B-cell lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma subtypes. *Blood* 2005; 106 (4): 1392–9.
16. Zhang B., Wang Z., Li T., Tsitsikov E.N., Han-Fei D. NF-kappa B 2 mutation targets TRAF1 to induce lymphomagenesis. *Blood* 2007; 110 (2): 743–51.
17. Rossi D., Cerri M., Capello D., Deambrogi C., Berra E., Franceschetti S., et al. Aberrant somatic hypermutation in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Leukemia* 2005; 19 (12): 2363–6.
18. Sarkozy C., Thierry M., Ghesquière H., Michallet A.S., Dupuis J., Damotte D., et al. Mediastinal gray zone lymphoma: clinico-pathological characteristics and outcomes of 99 patients from the Lymphoma Study Association. *Haematologica* 2017 Jan; 102 (1): 150–9.
19. Melani C., Major A., Schowinsky J., Roschewski M., Pittaluga S., Jaffe E.S., et al. PD-1 Blockade in Mediastinal Gray-Zone Lymphoma. *N Engl J Med* 2017 Jul 6; 377 (1): 89–91.
20. Kharfan-Dabaja M.A., Raj R., Nikolaenko L., Ahmed S., Reddy N., Nathan S.E., et al. Efficacy of High-Dose Therapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Gray Zone Lymphoma: A US Multicenter Collaborative Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018 Mar; 24 (3): 486–93.

Случай гепатоспленической $\gamma\delta$ Т-клеточной лимфомы у ребенка

Л.Х. Андержанова, В.В. Фоминых, Д.С. Абрамов, Н.В. Мякова

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

Контактная информация:

Андержанова Лилия Халитовна,
врач-гематолог отделения онкогематологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: anderliliya@gmail.com

Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома (ГТКЛ) – редкая, агрессивно протекающая периферическая Т-клеточная лимфома, характеризующаяся пролиферацией злокачественных $\alpha\beta$ или $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов в печени, селезенке, костном мозге. В статье представлен анализ литературных данных и разбор клинического случая гепатоспленической $\gamma\delta$ Т-клеточной лимфомы у ребенка 4 лет. Родители пациента дали согласие на использование информации о нем, в том числе фотографий, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: гепатоспленическая Т-клеточная лимфома, периферические Т-клеточные лимфомы, гепатоспленомегалия, дети, воспалительные заболевания кишечника

Андержанова Л.Х. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 96–103.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-96-103

© 2019 by NMRC PHOI

Hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma in a 4 years old child

L.H. Anderzhanova, V.V. Fomynih, D.S. Abramov, N.V. Miakova

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL) is a rare and clinically aggressive type of T-cell lymphoma that characterized by proliferation in the liver, spleen and bone marrow. The article presents analytical review of literature and the clinical case of $\gamma\delta$ HSTCL in 4 years old child. Patient's parents agreed to use personal data and photos in research and publications.

Key words: hepatosplenic T-cell lymphoma, peripheral T-cell lymphomas, hepatosplenomegaly, children, inflammatory bowel diseases

Anderzhanova L.H., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (1): 96–103.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-96-103

Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома – это редкая, агрессивно протекающая экстра nodальная Т-клеточная лимфома, характеризующаяся первичным поражением селезенки и печени с частым вовлечением костного мозга, но без поражения лимфатических узлов. Опухоль развивается вследствие пролиферации цитотоксических $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов, реже – $\alpha\beta$ Т-лимфоцитов [1].

Первое описание ГТКЛ было опубликовано в 1990 году: J.P. Farcet и соавт. представили клинико-морфологические особенности лимфопролиферативного процесса, протекающего с поражением печени, селезенки и костного мозга [2]; заболевание дебютировало с гепатоспленомегалией и тромбоцитопенией. При морфологическом и иммуногистохимическом исследовании опухолевого биоптата были выявлены CD3+/TCR $\gamma\delta$ Т-клетки [2].

В классификации лимфоидных опухолей REAL (*Revised European-American Classification of*

Lymphoid Neoplasms – Пересмотренная Европейско-Американская классификация) большое внимание уделено периферическим Т-клеточным лимфомам [3]. Изначально в REAL-классификацию 1994 года в качестве предварительной нозологической единицы была включена гепатоспленическая $\gamma\delta$ Т-клеточная лимфома [4]. В 2000 году описана лимфома, экспрессирующая $\alpha\beta$ Т-клеточные рецепторы, которая имеет клинические, гистологические и цитогенетические черты, схожие с гепатоспленической $\gamma\delta$ Т-клеточной лимфомой [5], поэтому в классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 года существует «гепатоспленическая Т-клеточная лимфома» [6].

ГТКЛ составляет менее 1% всех неходжкинских лимфом (НХЛ) и 1–2% всех Т/NK-клеточных лимфом [6, 7]. Пик заболеваемости приходится на подростковый возраст и молодых взрослых; средний возраст – 20 лет (от 15 до 65 лет) [8]. Среди заболевших значи-

тельно преобладают мужчины (соотношение мужчин и женщин – 9:1) [8].

Мы проанализировали 238 случаев ГТКЛ. У подавляющего большинства пациентов (72%) ГТКЛ развивались *de novo* [9]; у пациентов этой группы не было аутоиммунных заболеваний, других злокачественных новообразований, они не получали иммуносупрессивную терапию, им не проводили трансплантацию. Вторая группа по частоте заболеваемости – иммунокомпрометированные пациенты (18%) после трансплантации солидных органов (почки, сердце), находящиеся на терапии стероидами. Встречались также пациенты с системной красной волчанкой, серповидноклеточной анемией, рецидивирующим течением малярии, дерматомиозитом, аутоиммунным гепатитом, злокачественными новообразованиями (лимфома Ходжкина, множественная миелома) [9]. Третья группа – это пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) (10%), которые получали терапию тиопуринами и ингибиторами фактора некроза опухоли – альфа (анти-ФНО) [9].

David S. Kotlyar с соавт. проанализировали случаи развития ГТКЛ у пациентов с ВЗК – болезнью Крона (БК) и неспецифическим язвенным колитом (НЯК) [10]. В период с 1996 по 2011 год описаны 36 случаев развития ГТКЛ у пациентов с ВЗК, 20 из которых получали комбинированную терапию анти-ФНО и тиопуринами, а остальные 16 – монотерапию тиопуринами [10]. У 20 пациентов среднее время развития лимфомы от начала комбинированной терапии тиопуринами и инфликсимабом – 5,5 года [10]; у 11 пациентов среднее время от начала монотерапии тиопуринами до развития ГТКЛ – 6 лет [10].

В 1998 году Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration – FDA) одобрило применение инфликсимаба в качестве лечения взрослых пациентов с БК, не отвечающих на стандартную терапию. До 5 октября 2006 года в базу данных системы отчетов нежелательных явлений лекарственных препаратов (AERS) FDA поступили сообщения о 8 случаях развития ГТКЛ у молодых пациентов с БК и у одного пациента с НЯК, которым проводили терапию инфликсимабом. В августе 2006 года FDA внесло ГТКЛ в список побочных явлений инфликсимаба, которые могут представлять угрозу для жизни [11].

Тяжесть течения НЯК и тип применяемой иммуносупрессивной терапии могут играть важную роль в лимфомагенезе. НЯК не является достаточным фактором развития ГТКЛ, поскольку все случаи ГТКЛ у пациентов с НЯК развиваются только при применении иммуносупрессивной терапии [12]. Таким образом, влияние тиопуринов и анти-ФНО на развитие ГТКЛ у пациентов с НЯК требует дальнейшего изучения [12].

Основные клинические проявления ГТКЛ: спленомегалия (96%), гепатомегалия (77%), В-симптомы (70%), инфильтрация опухолевыми клетками костного мозга (72%), что в свою очередь приводит к тромбоцитопении (89%), анемии (75%), лейкопении, повышению лактатдегидрогеназы (ЛДГ), печеночных трансаминаз [13]. Для ГТКЛ не характерна периферическая лимфаденопатия [14]. В периферической крови можно выявить лимфоцитоз, опухолевые клетки (50–80%), возможна также инфильтрация злокачественными клетками других органов [11, 14]. Случаи поражения средостения в литературе не встречаются [15].

Опухолевые клетки при ГТКЛ имеют фенотип $\gamma\delta$, редко – $\alpha\beta$ Т-клеток; для них типична экспрессия CD2, CD3, CD7 антигенов; опухолевые клетки негативны CD4, CD5, редко отмечается экспрессия CD8. Экспрессия NK-клеточных маркеров (CD16, CD56, CD57) вариабельна, чаще присутствует экспрессия одного из них. Цитотоксические белки, такие как granzyme B, perforin, в большинстве случаев не присутствуют, но клетки содержат молекулы TiA и Granzyme M. С помощью проточной цитометрии можно выявить экспрессию TCR. Для ГТКЛ не характерно поражение вирусом Эпштейна–Барр [16, 17]. Чаще встречается ГТКЛ с $\gamma\delta$ иммунофенотипом [18].

ГТКЛ имеет свой уникальный генетический профиль; для нее характерны цитогенетические изменения. В большинстве случаев обнаруживается $i(7q)$, кольцевая 7 хромосома, которая приводит к амплификации 7q, трисомия 8 и потеря Y-хромосомы. Есть предположение, что первоначальным цитогенетическим событием является $i(7q)$, а в связи с прогрессированием заболевания могут произойти вторичные цитогенетические изменения, такие как трисомия 8-й и потеря Y-хромосомы. Ген TCR находится на хромосоме 7 (7q35), поэтому последствием $i(7q)$ может быть потеря одного TCR- γ аллеля (на 7p15) и дупликация одного TCR- β аллеля (на 7q35) [19].

Известно, что активаторы транскрипционных факторов STAT3 и STAT5 отвечают за образование и развитие лимфоцитов, играют важную роль в преобразовании внешних сигналов. Активация гена *STAT5* способствует инициации $\gamma\delta$ Т-клеточной дифференцировки. Учитывая ведущую роль STAT3 и STAT5B в контроле развития Т-клеточного пролиферативного ответа в развитии $\gamma\delta$ Т-клеток, а также их участие в онкогенезе Т-клеточных лимфопрлиферативных заболеваний, M. McKinney и соавт. предположили, что эти гены могут играть роль в патогенезе ГТКЛ. Проведен поиск мутаций генов *STAT3* и *STAT5B* у 21 пациента с ГТКЛ: в 7 (33,3%) случаях в соматических клетках обнаружена миссенс-мутация в гене *STAT5B*; у 2 (9,5%) пациентов в соматических клетках обнаружены миссенс-мутации в гене *STAT3*.

Таким образом, мутации гена *STAT* обнаружены у 9 (42,8%) из 21 пациента [20].

M. McKinney и соавт. выполнили полное экзомное секвенирование у 68 пациентов с ГТКЛ: в 62% случаев были обнаружены мутации в генах *SETD2*, *INO80*, *ARID1B* – эти гены участвуют в модификации хроматина. *SETD2* – опухолевый супрессор при злокачественных новообразованиях, таких как рак почки, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, острый лейкоз. Мутации гена *SETD2* приводят к увеличению пролиферации клеток при ГТКЛ. Другая наиболее распространенная обнаруженная группа мутаций – это мутации в гене *PIK3CD*. Мутации, наиболее часто встречающиеся при ГТКЛ (*SETD2*, *INO80* и *PIK3CD*), редко можно обнаружить при других видах Т-клеточных лимфом. Мутация в гене *STAT5B* описана при кожной $\gamma\delta$ Т-клеточной лимфоме. Данные мутации могут быть мишенями для применения таргетных препаратов [20].

ГТКЛ – активно прогрессирующая опухоль; независимо от выбора тактики терапии средняя общая выживаемость составляет менее 16 мес. ГТКЛ обладает рефрактерностью к монотерапии и полихимиотерапии (ПХТ), применяемой при НХЛ [21]. Из-за редкости ГТКЛ и сложной диагностики стандартных методов лечения не разработано. В литературе встречаются в основном описания отдельных клинических случаев ГТКЛ с различными терапевтическими подходами.

В некоторых случаях как одну из терапевтических опций необходимо рассматривать спленэктомию с целью разрешения тромбоцитопении, устранения риска разрыва селезенки и проведения дальнейшей интенсивной полихимиотерапии с последующей ТГСК [10]. Такой подход был применен в нашем клиническом случае.

По данным литературы, при лечении ГТКЛ применялись разные методы терапии: режим ПХТ СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон); СНОР-подобные режимы; интерферон- α ; режимы химиотерапии, содержащие платину; аллогенная и аутологичная трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК, ауто-ТГСК). Ни одна из этих терапевтических опций не оказалась излечивающей и редко приводила к полной ремиссии [10].

Американская ассоциация гематологов провела ретроспективный анализ результатов терапии 21 пациента с ГТКЛ за 20-летний период. Терапию проводили блоками СНОР и СНОР-подобными режимами (19 пациентов) и блоками, содержащими цитарабин, платину (2 пациента). У 2/3 пациентов были отмечены удовлетворительный ответ на индукционную терапию и неутешительные долгосрочные результаты. Только 2 пациента, которые получали режим ПХТ с цисплатином и цитарабином и последующей высокодозной ПХТ и ауто-ТГСК, были живы на момент проведения

анализа (42 и 52 мес.). Средняя выживаемость составила 16 мес. Исследования показали низкий уровень долгосрочного ответа на терапию СНОР и СНОР-подобными режимами ПХТ. Цитарабин и платиносодержащие препараты оказались более активными в отношении ГТКЛ. По результатам анализа было выявлено, что для ГТКЛ характерны ранние рецидивы [16].

Установлено, что 2-дезоксиформицин (пентостатин) обладает избирательным цитотоксическим эффектом на опухолевые $\gamma\delta$ Т-клетки. У 2 пациентов при терапии 2-дезоксиформицином удалось достичь полного ответа, но в этих клинических случаях не описано долгосрочное наблюдение [16].

В 2000 году *E. Weidmann* провел ретроспективный анализ лечения 45 пациентов с ГТКЛ, которые получали различные режимы химиотерапии (СНОР, MACOP – метотрексат, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон, MACOP с блеомицином); в некоторых случаях были проведены спленэктомия и трансплантация костного мозга. Исследование показало, что только 20% пациентов достигли полной ремиссии; случаев излечения не наблюдалось; средняя общая выживаемость составила 8 мес. [22].

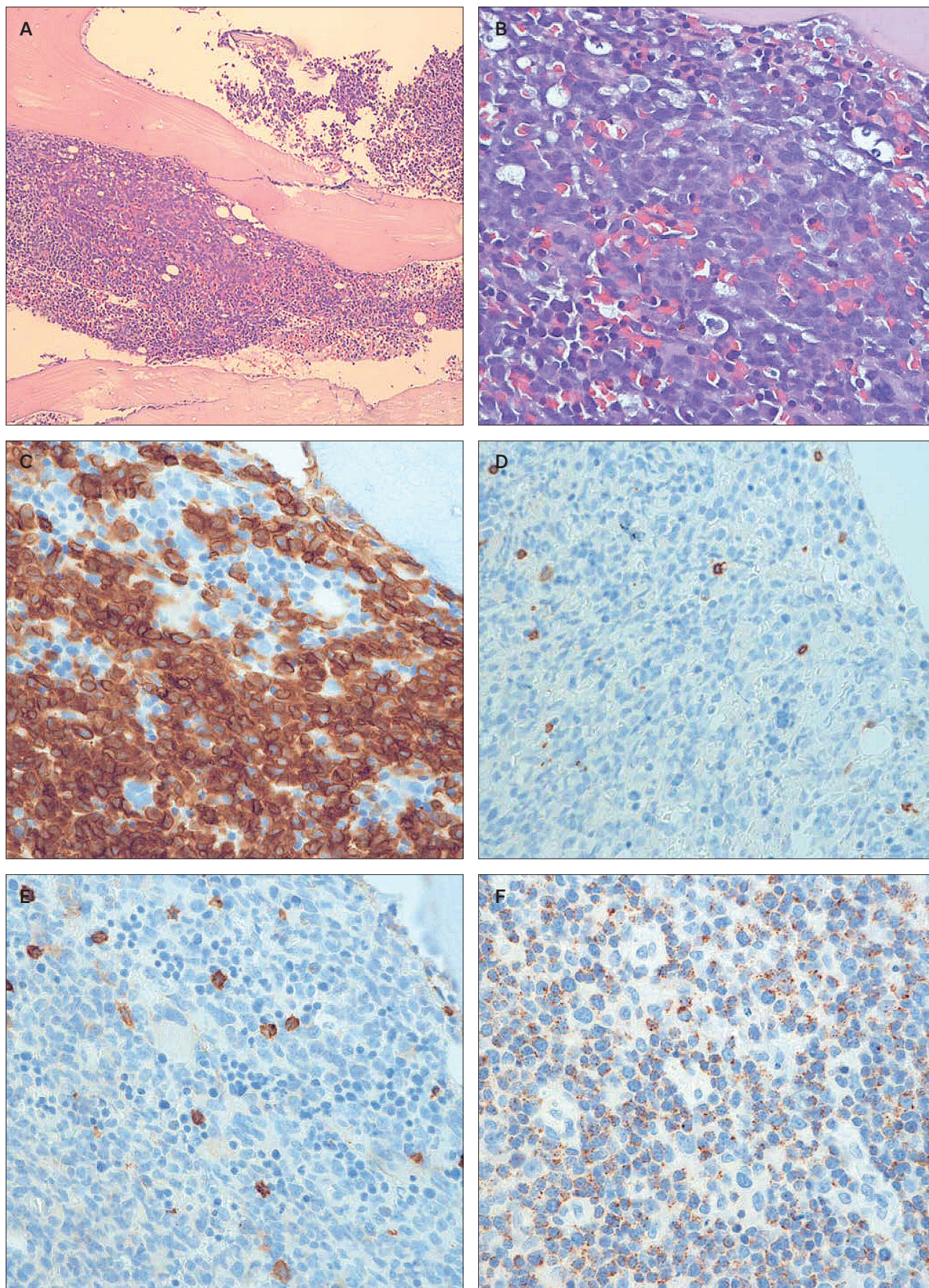
В ретроспективном исследовании, опубликованном в 2009 году, у 15 пациентов с ГТКЛ лучший ответ на терапию был достигнут при использовании режимов ПХТ СНОР, 2-дезоксиформицина (пентостатин), моноклонального антитела к CD52 или режима ПХТ, содержащего высокодозный цитарабин. Полной ремиссии удалось достичь в 50% случаев; средняя выживаемость составила 11 мес. Данные наблюдения показали, что при терапии стандартными антрациклинсодержащими режимами ПХТ наблюдаются высокие показатели рецидивов и короткая средняя выживаемость [23].

Неблагоприятный прогноз заболевания, рефрактерность к стандартным режимам химиотерапии наводят на мысль о применении при ГТКЛ таргетных препаратов. Описан случай применения алемтузумаба в комбинации с пуриновыми аналогами; отмечен ответ на терапию без выраженного эффекта на общую выживаемость [14]. Описана пациентка с ГТКЛ, 41 год, у которой был достигнут парциальный ответ после СНОР. В качестве дальнейшей терапии она получила 6 курсов кладрибина в сочетании с алемтузумабом. Была достигнута клиническая и молекулярная ремиссия, которая продолжалась 27 мес. [24].

Моноклональные антитела к $\gamma\delta$ TCR могут стать мишенью для проведения специфической терапии $\gamma\delta$ ГТКЛ. Применение данных моноклональных антител у мышей привело к интернализации $\gamma\delta$ TCR в эндосомы, а не к истощению $\gamma\delta$ Т-клеток. Другая потенциальная мишень – молекула адгезии CD44

Рисунок 1

Гистологическое исследование костного мозга: **А** – клетки опухоли замещают нормальную гемопоэтическую ткань (гематоксилин и эозин, $\times 20$); **В** – элементы опухоли среднего размера (гематоксилин и эозин, $\times 40$); **С** – экспрессия CD3 ($\times 40$); **Д, Е** – отсутствует экспрессия CD8 ($\times 40$) и CD5 ($\times 40$); **Ф** – клетки опухоли содержат в цитоплазме цитотоксические гранулы TiA ($\times 40$)



(при ГТКЛ отмечается гиперэкспрессия CD44), которая играет значимую роль в хоуминге лимфоцитов [25].

Отмечена регуляторная взаимосвязь между $\gamma\delta$ Т-клетками и мезенхимальными клетками: мезенхимальные клетки снижают синтез интерферона- γ и ФНО и подавляют пролиферацию Т-клеток. Предполагаемое терапевтическое значение данного взаимодействия требует дальнейшего изучения [26].

В детском возрасте ГТКЛ встречается крайне редко, поэтому описанное ниже клиническое наблюдение представляет большой интерес.

Описание клинического случая

В июле 2017 года в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России поступила девочка А., 4 года, с фебрильной лихорадкой, гепатоспленомегалией (печень ниже края реберной дуги на +8 см; селезенка полностью занимает левую половину живота), астеническим синдромом, кожным геморрагическим синдромом.

Ребенок болен с апреля 2017 года: появилась фебрильная лихорадка, отмечено течение ангины, по поводу чего назначена антибактериальная терапия. В мае 2017 года выявлены спленомегалия, кожный геморрагический синдром. В гемограмме – тромбоцитопения: число тромбоцитов (PLT) – 120 тыс./мкл; анемия: гемоглобин (Hb) – 90 г/л; число лейкоцитов (WBC) – 7,1 тыс./мкл. В связи с подозрением на иммунную тромбоцитопению ребенку по месту жительства проводили терапию дексаметазоном с положительным эффектом в виде повышения PLT до 176 тыс./мкл. В мае того же года возобновилась фебрильная лихорадка, появилась слабость, увеличился живот. В гемограмме: Hb – 98 г/л; PLT – 172 тыс./мкл. Биохимическое исследование крови: повышение активности ЛДГ до 1654 Ед/л.

При поступлении в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева тяжесть состояния пациентки была обусловлена анемическим, астеническим, интоксикационными синдромами. *Клинический анализ крови*: WBC – 4,23 тыс./мкл; Hb – 100 г/л; PLT – 36 тыс./мкл; количество нейтрофилов – 1,1 тыс./мкл; относительное содержание бластных клеток – 9%. *Биохимическое исследование крови*: активность ЛДГ – 1175 Ед/л; аспартатаминотрансферазы (АСТ) – 92 Ед/л; аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 249 Ед/л; содержание билирубина общего – 23 мкмоль/л; билирубина прямого – 10 мкмоль/л. При цитологическом исследовании ликвора бластных клеток не обнаружено. Морфологическое исследование пунктатов костного мозга (КМ) из двух точек выявило 33,5 и 44% анаплазированных бластных клеток. *Цитохимическое исследование КМ*: миело-

пероксидаза локальная в 1% бластных клеток; судан (липиды) – реакция положительна в 1% бластных клеток в виде рассеянных гранул; PAS-реакция – мелкогранулярная в единичных бластных клетках, диффузная в единичных бластных клетках; неспецифическая эстераза положительная, в части бластных клеток – в виде пятен-гранул, в части – в виде гранул, частично чувствительна к действию NaF. Таким образом, результаты морфоцитохимических исследований не позволяют однозначно определить природу бластных клеток. Иммунофенотипирование (ИФТ) КМ показало наличие популяции R22% с иммунофенотипом CD2+/CD3+/CD7+/CD56+/TcRgd+. При стандартном кариотипировании обнаружен клон с i(7q). Гистологическая картина костного мозга представлена на *рисунке 1*. При исследовании методом FISH клон подтвержден в 15% ядер. При молекулярно-генетическом исследовании КМ выявлена мутация в гене *SH2B3*.

Учитывая размеры селезенки, гиперспленизм, было принято решение о проведении спленэктомии. Микроскопическое описание селезенки: клетки опухоли тотально стирают нормальную гистологическую структуру селезенки (*рисунок 2 А*); элементы опухоли монотонно распространяются по паренхиме органа – среднего размера, с небольшой бледной цитоплазмой и крупным округлым ядром с ядрышком (*рисунок 2 В*); экспрессия CD3 на клетках инфильтрата (*рисунок 2 С*); клетки опухоли содержат в цитоплазме цитотоксические гранулы TiA (*рисунок 2 D*); отсутствует экспрессия CD8 (*рисунок 2 E*), CD5 (*рисунок 2 F*).

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза: выраженная гепатоспленомегалия (вертикальный размер печени – 167 мм; размер селезенки – 132 × 80 × 230 мм) (*рисунок 3*).

Ребенку был установлен диагноз: гепатоспленическая $\gamma\delta$ Т-клеточная лимфома, IV стадия (по классификации *Ann-Arbor*) с поражением костного мозга.

Запланировано проведение двух курсов интенсивной ПХТ и при наличии положительного ответа – алло-ТГСК от гаплоидентичного донора (отца). Проведен блок ПХТ ICE (ифосфамид, вепезид, карбоплатина; интратекально – метотрексат, цитозар, дексаметазон). После 1-го блока ПХТ достигнут парциальный ответ – сокращение размеров печени до 140 мм (ранее – 167 мм), уменьшение бластов в КМ (менее 5%). По данным ИФТ КМ: популяция опухолевых клеток с иммунофенотипом CD2+/CD3+/CD7+/CD56+/TcRgd+ составляет менее 0,008%.

Вторым блоком ПХТ решено было провести блок ПХТ-ICM (митоксантрон, ифосфамид, карбоплатина; интратекально – метотрексат, цитозар, дексаметазон). Контрольное обследование после второго

Рисунок 2

Гистологическая картина селезенки: **А** – клетки опухоли totally стирают нормальную гистологическую структуру селезенки (гематоксилин и эозин, $\times 20$); **В** – элементы опухоли монотонно распространяются по паренхиме органа, среднего размера с небольшой бледной цитоплазмой и крупным округлым ядром с ядрышком (гематоксилин и эозин, $\times 40$); **С** – экспрессия CD3 на клетках инфильтрата ($\times 40$); **Д** – клетки опухоли содержат в цитоплазме цитотоксические гранулы Tia ($\times 40$); **Е, F** – отсутствует экспрессия CD8 ($\times 40$) и CD5 ($\times 40$)

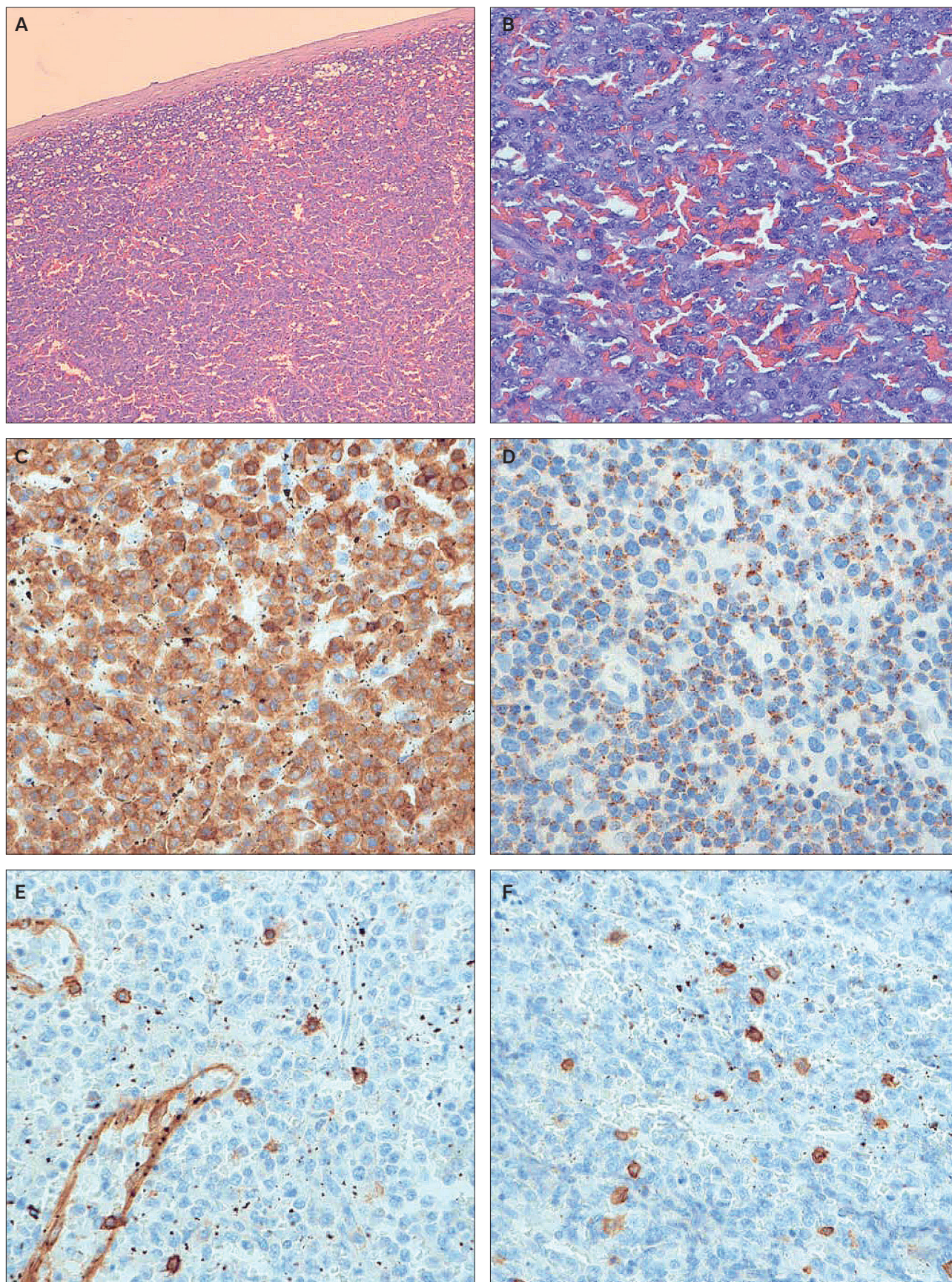
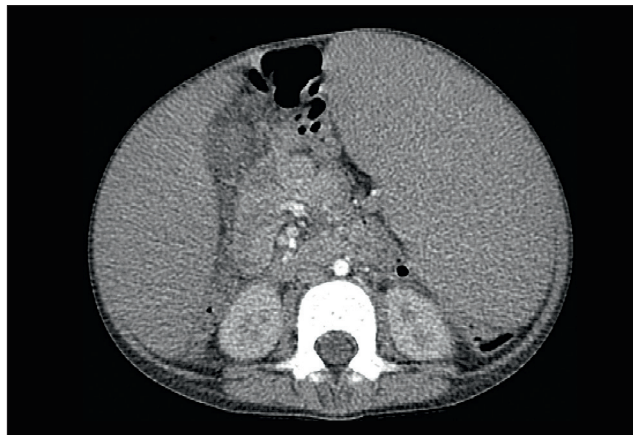


Рисунок 3

МСКТ органов брюшной полости: печень увеличена (вертикальный размер – 167 мм), расположена обычно, имеет ровные, четкие контуры; контрастирование сниженное; структура однородная; внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены; система воротной вены не расширена. Селезенка значительно увеличена (132 × 80 × 230 мм; нижний полюс – у входа в малый таз), имеет ровные контуры, однородную структуру; контрастирование сниженное, гомогенное



блока: размеры печени – без изменений; в костном мозге бласты по точкам – 4,8; 3,2; 8,0 и 1,0% (часть бластов – с чертами анаплазии). При проведении ИФТ КМ: популяция опухолевых клеток с иммунофенотипом CD2+/CD3+/CD7+/CD56+/TcRgd+ составляет 0,011%. При цитогенетическом исследовании КМ ядра i(7q) не выявлены.

Уровень MRD (*minimal residual disease*) в КМ расценен как не противоречащий проведению алло-ТГСК. Ребенку выполнено кондиционирование: *total body irradiation* (TBI) (суммарная облучающая доза – 12 Гр) + тиотепа, флударабин, ритуксимаб, бортезомиб, абатацепт, тоцилизумаб. Профилактику реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) проводили с применением бортезомиба, абатацепта. Миелоинфузия донорских TCRαβ/CD19-dep гемопоэтических стволовых клеток. Приживление обоих ростков трансплантата на фоне стимуляции гранулоцитарным колониестимулирующим фактором произошло на +11-е сутки от ТГСК. Признаки РТПХ не отмечены.

На сегодняшний день период наблюдения ребенка составляет 1 год 5 мес. (1 год от ТГСК); статус «ремиссия» подтвержден по данным миелограммы и ИФТ костного мозга.

Ребенку провели ДНК-исследование методом секвенирования нового поколения (NGS), которое исключило наличие нарушения иммунной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отдельные клинические случаи, описанные в литературе, где в основном демонстрируется короткий период наблюдения за пациентами, недостаточны для создания терапевтических рекомендаций по ведению пациентов с ГТКЛ. Данное клиническое наблюдение демонстрирует, что на сегодня ГТКЛ представляет собой проблему как с диагностической, так и с терапевтической точки зрения. Учитывая редкость заболевания, тем более в детском возрасте, для исключения возможной ассоциации с первичным иммунодефицитом рекомендовано проводить ДНК-исследование методом NGS. Единственным потенциально куративным методом является интенсивная высокодозная химиотерапия с быстрым проведением алло-ТГСК в первой ремиссии. Необходим поиск новых мишеней для применения таргетных препаратов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Anderzhanova L.H. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3247-8688>

Fomynih V.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2294-0821>

Abramov D.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

Miakova N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Литература

1. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., Harris N.L., Stein H., Siebert R., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016; 127:2375-2390. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
2. Gaulard P., Marolleau J.P., Le Couedic J.P., Henni T., Gourdin M.F., Divine M., et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma: sinusal/sinusoidal localization of malignant cells expressing the T-cell

- receptor gamma-delta. *Blood* 1990; 75 (11): 2213–9.
3. Armitage J.O. The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2017. *Am J Hematol* 2017; 92: 706–15.
 4. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H., Banks P.M., Chan J.K.C., Cleary M.L. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361–92.
 5. Suarez F., Wlodarska I., Rigal-Huguet F., Mempel M., Martin-Garcia N., Farcet J.P. Hepatosplenic alpha-beta T-cell lymphoma: an unusual case with clinical, histologic, and cytogenetic features of gamma-delta hepatosplenic T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1027–32.
 6. Gaulard P., Jaffe E.S., Krenacs L., Macon W.R. Hepatosplenic T-cell lymphoma. In: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., editors. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC 2017; 381–2.
 7. Vose J., Armitage J., Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4124–30.
 8. Ferreri A.J., Govi S., Pileri S.A. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012 Aug; 83 (2): 283–92. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2011.10.001. Epub 2011 Nov 1
 9. Thai A., Prindiville T. Hepatosplenic T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 511–22.
 10. Kotlgar D.S. A Systematic Review of Factors That Contribute of Hepatosplenic T-cell Lymphoma in Patients with Inflammatory Bowel Disease.
 11. Mackey A.C., Green L., Liang L.C., Dinndorf P., Avigan M. Hepatosplenic T-cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 265–7.
 12. Ochenrider M.G., Patterson D.J., Abou-lafia D.M. Hepatosplenic T-cell Lymphoma in a Young Man With Crohn's Disease: Case Report and Literature Review. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2010; 10 (2): 144–8.
 13. Weidmann E. Hepatosplenic T-cell lymphoma. A review on 45 cases since the first report describing the disease as a distinct lymphoma entity in 1990. *Leukemia* 2000; 14 (6): 991–7.
 14. Cooke C.B., Krenacs L., Stetler-Stevenson M., Greiner T.C., Raffeld M., Kingma D.W. Hepatosplenic T-cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity of cytotoxic gamma delta T-cell origin. *Blood* 1996; 88: 4265–74.
 15. Florena A.M., Tripodo C., Porcasi R., Ingrao S., Fadda M.R., De Cantis S. Immunophenotypic profile and role of adhesion molecules in splenic marginal zone lymphoma with bone marrow involvement. *Leuk Lymphoma* 2006; 47 (1): 49–57.
 16. Belhadj K., Reyes F., Farcet J.P., Tilly H., Bastard C., Angonin R. Hepatosplenic gamma delta T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: Report on a series of 21 patients. *Blood* 2003; 102: 4261–9.
 17. Macon W.R., Levy N.B., Kurtin P.J., Salhany K.E., Elkhalfa M.Y., Casey T.T. Hepatosplenic alphabeta T-cell lymphomas: a report of 14 cases and comparison with hepatosplenic gammadelta T-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2001; 25 (3): 285–96.
 18. Przybylski G.K., Wu H., Macon W.R., Finan J., Leonard D.G., Felgar R.E. Hepatosplenic and subcutaneous panniculitis-like gamma/delta T-cell lymphomas are derived from different Vdelta subsets of gamma/delta T lymphocytes. *J Mol Diagn* 2000; 2 (1): 11–9.
 19. Wlodarska I., Martin-Garcia N., Achten R., De Wolf-Peeters C., Pauwels P., Tulliez M. Fluorescence in situ hybridization study of chromosome 7 aberrations in hepatosplenic T-cell lymphoma: Isochromosome 7q as a common abnormality accumulating in forms with features of cytologic progression. *Genes, chromosomes & cancer* 2002; 33: 243–51.
 20. McKinney M., Moffitt A.B., Gaulard P., Travert M., De Leval L., Nicolae A. The Genetic Basis of Hepatosplenic T-cell Lymphoma. *Cancer Discovery* 2017; 7 (4): 369–79.
 21. Calvaruso M., Gulino A., Buffa S., Guarnotta C., Franco G., Cacciatore M. Challenges and new prospects in hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 2014; 55 (11): 2457–65.
 22. Weidmann E. Hepatosplenic T-cell lymphoma. A review on 45 cases since the first report describing the disease as a distinct lymphoma entity in 1990. *Leukemia* 2000; 14: 991–7.
 23. Falchook G.S., Vega F., Dang N.H., Samaniego F., Rodriguez M.A., Champlin R.E. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: clinicopathological features and treatment. *Ann Oncol* 2009; 20: 1080–5.
 24. Jaeger G., Bauer F., Brezinschek R., Beham-Schmid C., Mannhalter C., Neumeister P. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma successfully treated with a combination of alemtuzumab and cladribine. *Ann Oncol* 2008; 19 (5): 1025–6.
 25. Koenecke C., Czeloth N., Bubke A., Schmitz S., Kissenpfennig A., Malissen B. Alloantigen-specific de novo-induced Foxp3+ Treg revert in vivo and do not protect from experimental GVHD. *Eur J Immunol* 2009; 39 (11): 3091–6.
 26. Martinet L., Fleury-Cappellesso S., Gadelorge M., Dietrich G., Bourin P., Fournie J.-J. A regulatory cross-talk between gamma delta T lymphocytes and mesenchymal stem cells. *Eur J Immunol* 2009; 39 (3): 752–62.

Лимфома как редкое осложнение тяжелой комбинированной иммунной недостаточности

Д.А. Венёв, Е.В. Дерипапа, А.А. Роппельт, А.Л. Лаберко, Д.С. Абрамов,
Т.В. Варламова, А.А. Мухина, Д.Н. Балашов, А.Ю. Щербина

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

Контактная информация:

Венёв Дмитрий Александрович,
клинический ординатор по специальности «гематология», НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: venyov@bk.ru

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – редкие, генетически детерминированные нарушения иммунной системы. Чаще всего ПИДС проявляются инфекционными и аутоиммунными заболеваниями, но по мере увеличения продолжительности жизни больных с ПИД на фоне успешной терапии более значимым стал повышенный риск развития злокачественных новообразований (ЗН), прежде всего лимфом. Так, частота развития ЗН у пациентов с ПИДС составляет от 4 до 60%. В патогенезе развития лимфом при ПИДС важна роль онковирусов, однако имеют место и неинфекционные причины. Лимфомы при тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (ТКИН) встречаются крайне редко и, как правило, представлены посттрансплантационными лимфопролиферативными заболеваниями. Развитие истинных лимфом при ТКИН – крайне редкое событие. Мы приводим описание двух клинических случаев лимфом у детей с ТКИН с успешно проведенной непротокольной терапией лимфомы и последующей трансплантацией гематопозитических клеток. Родители дали согласие на использование информации о ребенке в статье.

Ключевые слова: дети, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, лимфома, трансплантация гематопозитических стволовых клеток

Венёв Д.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 104–111.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-104-111

© 2019 by NMRC PHOI

Lymphoma as a rare complication of severe combined immunodeficiency

D.A. Venyov, E.V. Deripapa, A.A. Roppelt, A.L. Laberko, D.S. Abramov,
T.V. Varalamova, A.A. Mukhina, D.N. Balashov, A.Yu. Shcherbina

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Dmitriy A. Venyov, MD, resident of haematology, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: venyov@bk.ru

Primary immunodeficiencies (PID) are rare genetically determined disorders of immune system. PID are most often manifested by infectious and autoimmune complications. However, as the life expectancy of patients with PID has increased as a result of improved therapy, the increased risk of developing malignancies, primarily lymphomas, became more prominent. The incidence of malignancies in patients with PID ranges from 4 to 60%. The role of oncoviruses is important in the pathogenesis of lymphomas in PID, but there are also non-infectious causes. Lymphomas in severe combined immunodeficiency (SCID) are extremely rare, and are usually represented by post-transplant lymphoproliferative diseases (PTLD). The development of true lymphomas in SCID is an extremely rare event. We describe two clinical cases of lymphomas in children with X-linked SCID, with successful non-protocol therapy of lymphoma and subsequent transplantation of hematopoietic stem cells. Parents gave their consent to use information about the child in the article.

Key words: children, severe combined immunodeficiency, lymphoma, hematopoietic stem cell transplantation

Venyov D.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (1): 104–111.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-104-111

Первичные иммунодефицитные состояния – редкие генетически детерминированные нарушения иммунной системы [1]. Важная задача иммунной системы наряду с защитой от инфекций – противоопухолевая активность. Клинические наблюдения показывают, что у пациентов с ПИДС, а также пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, повышен риск развития ЗН. Так, по статистике различных наблюдений, частота развития ЗН у пациентов с ПИДС составляет от 4 до 50% [2]. В целом

частота развития онкологических заболеваний (ОЗ) у пациентов с ПИДС выше в 100–200 раз по сравнению с популяцией здоровых людей [3]. Такой разброс в показателях объясняется многообразием форм первичных иммунодефицитов, их тяжестью и патогенезом. На сегодняшний день выделяют несколько механизмов, приводящих к развитию ЗН у пациентов с иммунодефицитом [2, 4]. Среди них рассматривают как инфекционные (например, повышенная чувствительность к онковирусам), так и неинфекционные –

дизрегуляторные – причины. Эти механизмы задействованы в онкогенезе при различных видах ПИДС, при этом тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) характеризуется относительно низкой частотой ОЗ; возможно, это связано с тем, что эти пациенты трансплантируются или погибают от инфекций на первом году жизни.

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность – первичный иммунодефицит с разнообразными подлежащими генетическими дефектами, характеризующийся практически полным отсутствием зрелых Т-лимфоцитов при наличии или отсутствии В-лимфоцитов и NK-клеток. Для ТКИН характерны крайне тяжелые инфекции вирусной, бактериальной и оппортунистической природы, с дебютом в первые месяцы жизни и в случае отсутствия патогенетической терапии – смертельным исходом в первые два года жизни. Это относительно редкое заболевание: частота встречаемости – 1:50000 человек, чаще болеют мальчики [5]. На основании различий в иммунологическом фенотипе ТКИН можно разделить на 4 группы: T-B+NK+; T-B-NK+; T-B+NK- и T-B-NK-. Кроме того, выделяют ТКИН с аутосомно-рецессивным и X-сцепленным типом наследования [6], однако картина заболевания практически не зависит от генетической формы. Исключение составляют проявления синдрома Оменн, в основе которых чаще лежат мутации генов *RAG1* и *RAG2* [5].

Для ТКИН характерен ранний дебют клинических проявлений с классической триадой симптомов: диарея, кожные инфекции, инфекции дыхательных путей [5]. Течение инфекций имеет длительный, затяжной характер, они протекают тяжело, с развитием осложнений. Возбудителями инфекций могут быть бактерии, вирусы, грибы, условно-патогенные микроорганизмы (в первую очередь *Pneumocystis carinii*) [6]. В случае вакцинации ребенка БЦЖ в роддоме или позже характерно развитие регионарной и/или генерализованной *M. Bovis*-инфекции. Следует учитывать, что у многих младенцев с ТКИН не сразу развиваются все вышеперечисленные симптомы; в течение нескольких месяцев они могут расти и развиваться нормально, особенно если вакцинация БЦЖ не была проведена при рождении [5].

К лабораторным характеристикам ТКИН относится в первую очередь лимфопения [7] с отсутствием соответствующих иммунофенотипу субпопуляций лимфоцитов при проведении иммунофенотипирования мононуклеаров крови. Однако нормальное число лимфоцитов не исключает диагноз ТКИН и может быть результатом трансплацентарной передачи лимфоцитов от матери, экспансии НК и В-лимфоцитов, а также проявлением олигоклональной пролиферации Т-лимфоцитов при синдроме Оменн. У большинства пациентов с ТКИН отмечают также выраженное

снижение иммуноглобулинов сыворотки крови. Проведение молекулярно-генетических исследований позволяет окончательно уточнить генетическую форму ТКИН [5].

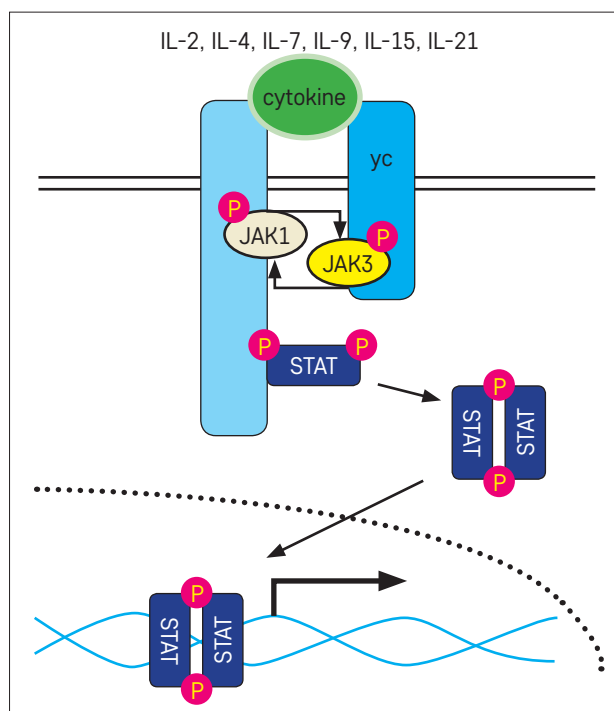
Единственный широкодоступный метод куративного лечения ТКИН – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [6]. Однако выживаемость пациентов с ТКИН после ТГСК значительно ниже, чем при других формах ПИДС, и в первую очередь зависит от объема инфекционных и других осложнений, развившихся на момент диагноза, а также степени их контроля [5].

X-сцепленная ТКИН – самая частая форма заболевания, на ее долю приходится около 45% всех случаев [7, 8]. X-ТКИН представляет собой комбинированный клеточный и гуморальный иммунодефицит, вызванный мутацией в гене *IL2RG*, расположенном на X-хромосоме и, соответственно, проявляющийся у лиц мужского пола. Заболевание характеризуется почти полным отсутствием Т-лимфоцитов и естественных киллеров (NK) при наличии нормального/повышенного числа В-лимфоцитов, антителопродуцирующая функция которых значительно страдает (T-, B+, NK-фенотип) [7, 8].

Патогенез заболевания обусловлен отсутствием общей гамма-цепи нескольких цитокиновых рецепторов (ИЛ-2, 4, 7, 9, 15, 21) [7, 8]. Общая гамма-цепь служит посредником в передаче активационного сигнала от внеклеточной части рецепторов через тирозиновую цитоплазматическую киназу JAK3 и

Рисунок 1

Механизм передачи активирующего сигнала с помощью внутриклеточных посредников после активации рецептора интерлейкинов



ряд других факторов в ядро клетки. Так как ИЛ-2 и ИЛ-7 – основные цитокины «роста» Т-лимфоцитов, нарушение проведения сигнала от этих рецепторов ведет к развитию иммунологического дефекта, в частности, нарушению активации клеток в период раннего тимопоэза и их отсутствию в периферической крови (рисунок 1) [7].

Злокачественные новообразования у пациентов с первичными иммунодефицитами. Главное осложнение и причина смерти у детей с первичными иммунодефицитами – инфекция, несмотря на значительные успехи в изучении и лечении ПИДС и появление эффективных противоинфекционных препаратов [5, 6]. Но если ранее инфекционные осложнения были главной и единственной проблемой у таких пациентов, то на сегодняшний день на фоне увеличения продолжительности жизни на второй план вышли аутоиммунные заболевания и злокачественные новообразования [3].

Существуют регистры, учитывающие всех пациентов с ПИДС, развивших в качестве осложнения онкологическое заболевание, в том числе российский регистр ПИДС. Лимфомы занимают лидирующее положение в спектре ОЗ при ПИДС. Так, анализ данных внутреннего регистра ПИДС НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева показал, что на декабрь 2018 года зарегистрированы 83 случая ОЗ у пациентов с ПИДС (рисунок 2). Лимфомы составляют примерно 70% всех ОЗ у этих больных; наиболее часто встречались диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – 18 случаев; лимфома Беркитта (ЛБ) – 10; лимфома Ходжкина (ЛХ) – 9; реже – лимфобластные лимфомы (ЛБЛ) – 4 и Т-клеточные лимфомы (ТКЛ) – 6 случаев.

Сравнительный анализ данных американского регистра ПИДС (*Immunodeficiency Cancer Registry* – ICR) [4] и внутреннего регистра НМИЦ ДГОИ проведен Е.В. Дерипапой и соавт. в 2016 году (рисунок 3) [3]. Если рассматривать различные варианты ПИДС,

то чаще всего лимфомы развиваются у больных с синдромами хромосомных перестроек, общей вариабельной иммунной недостаточности, синдромом Вискотта–Олдрича, X-сцепленным лимфопролиферативным синдромом 1-го типа. Однако следует отметить, что в американском регистре практически отсутствуют больные с синдромом Ниймеген, встречающиеся в основном в странах Центральной и Восточной Европы, Финляндии, арабском регионе в связи с наличием в этих этнических группах высокой частоты носительства характерных мутаций [2].

Стоит обратить внимание, что при ТКИН малигнизация до проведения ТГСК – редкое событие: в регистре НМИЦ зарегистрировано только два случая, описанных в данной работе. По данным ICR, у больных с ТКИН лимфомы также редки и представлены в основном посттрансплантационными лимфопролиферативными заболеваниями (ПТЛЗ).

Рисунок 3

Типы злокачественных новообразований у пациентов с ПИДС, по данным регистра НМИЦ ДГОИ (n = 79)

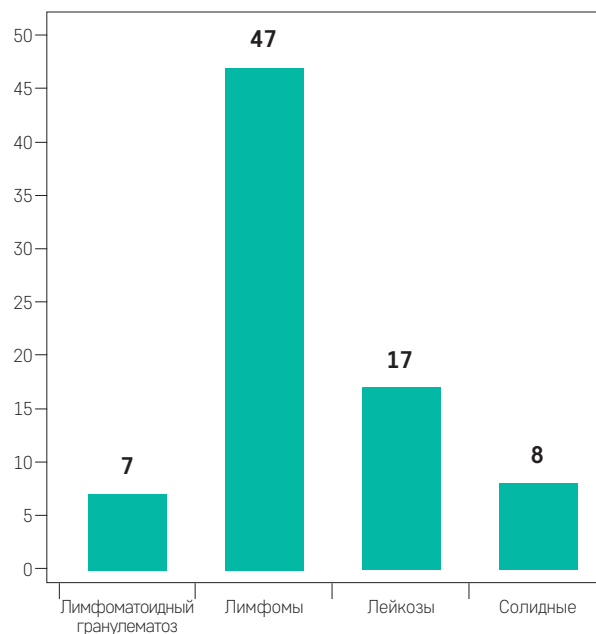
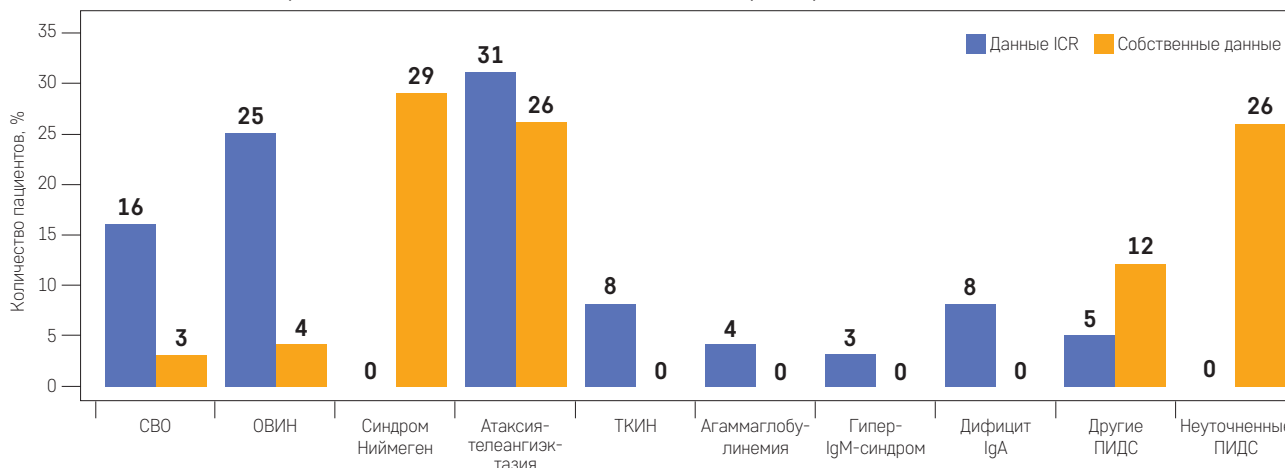


Рисунок 2

Количество пациентов с лимфомами в зависимости от вида ПИДС, по данным регистра НМИЦ ДГОИ и ICR



Механизмы, приводящие к развитию злокачественных новообразований у пациентов с ПИД. Основные механизмы онкогенеза при ПИДС соответствуют таковым у пациентов без подлежащего иммунологического дефекта. Однако в большинстве случаев факторы риска ОЗ у отдельных пациентов с ПИДС многократно превышают таковые в общей популяции. Основные механизмы, приводящие к развитию онкологических заболеваний у пациентов с ПИДС, приведены в *таблице 1*.

Таблица 1

Основные механизмы, приводящие к развитию онкологических заболеваний у пациентов с ПИДС

Механизм
Инфицирование онковирусами
Нарушение Т-клеточного контроля опухолевых клонов
Повышенная пролиферация клеток на фоне хронической антигенной стимуляции
Нарушение репарации разрывов ДНК
Нарушение механизмов апоптоза, необходимого для элиминации опухолевых клеток

Несмотря на имеющиеся доказательства в пользу многофакторности образования ЗН, в частности лимфом, их патогенез хотелось бы рассмотреть с позиции различий вирус-ассоциированных и вирус-неассоциированных лимфом. Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) наиболее известен и изучен в качестве фактора развития лимфом [9, 10]. Этот широко распространенный среди населения планеты вирус одновременно является лидером по числу ассоциированных с ним различных доброкачественных и злокачественных новообразований лимфоидного и эпителиального происхождения [9].

Онкогенный потенциал ВЭБ связан с его способностью инфицировать и трансформировать лимфоциты человека. В тех случаях, когда взаимодействие между размножением ВЭБ, его латентным состоянием и иммунным контролем со стороны организма нарушается, создаются условия для длительной пролиферации инфицированных ВЭБ лимфоцитов и их злокачественной трансформации [10]. По мнению ряда исследователей, молекулярные механизмы связанного с ВЭБ канцерогенеза обусловлены способностью вирусного генома стимулировать экспрессию серии продуктов, имитирующих ряд факторов роста, транскрипции и оказывающих антиапоптотическое действие. Так, экспрессия вирусных белков LMP1 и LMP2A позволяет блокировать апоптоз инфицированных лимфоцитов путем имитации сигналов от рецепторов CD40 и BCR соответствен-

но [9]. LMP1, в частности, может предотвращать апоптоз в В-клетках путем активации комплекса сигнальных путей, обеспечивающих их выживание: ядерного фактора каппа В (NF-κB), активированной Янус-киназы, преобразователя и активатора сигналов транскрипции (JAK/STAT), фосфатидилинозитол-3-киназного (PI3K)/Akt пути. С другой стороны, LMP2A имитирует активированный сигнал BCR и способен обеспечить выживание В-клеток при отсутствии функционально активного BCR. Как итог клетка наделяется способностью к неограниченной пролиферации [9, 10].

В норме экспрессия белков, обладающих трансформирующими свойствами в латентно инфицированных клетках, находится под контролем цитотоксических и других Т-лимфоцитов, активированных ВЭБ. Иммунный контроль, осуществляемый этими клетками, настолько мощный, что экспрессия развернутого онкогенного потенциала вируса возможна только при недостаточности ответа иммунной системы хозяина [10]. В условиях ТКИН у пациента в принципе отсутствуют Т-лимфоциты, что создает дополнительные условия для активации патологических процессов [10]. Активированные антигеном, пораженные ВЭБ В-лимфоциты участвуют в процессах пролиферации в фолликулярных центрах, соматических гипермутаций вариабельных участков В-клеточного рецептора, в результате чего образуются и накапливаются клоны с различными мутациями, однако, учитывая отсутствие Т-клеточного звена иммунитета, они не претерпевают индуцированный апоптоз. Кроме того, за счет активации определенных внутриклеточных путей такие клетки обладают бесконтрольным делением. Эти события неизбежно приводят к процессам злокачественной лимфопротиперации, в том числе развитию лимфом [9, 10].

Эпштейн–Барр-негативные лимфомы

Первые описанные в литературе случаи лимфом у больных с ТКИН, не инфицированных вирусом Эпштейна–Барр, относятся к концу 1980-х годов. На сегодняшний день большинство имеющихся публикаций представлено отдельными клиническими случаями, имеются лишь единичные статьи, в которых приведены результаты терапии небольших выборок пациентов [11].

Американские ученые *E.J. Powell и соавт.* [12] изучали механизм онкогенеза на модели свиней с ТКИН (мутацией гена *DCLRE1C*). У животных строго контролировали инфекционный статус; свиньи находились в стерильных условиях, питались стерильной пищей во избежание инфицирования онковирусами. У двух из трех свиней в этом исследовании развилась лимфома; третья свинья погибла от острого лимфобластного лейкоза [12]. Это исследование доказало

возможность неинфекционного пути развития лимфом у больных с ТКИН.

Наибольшая выборка описана в статье *M. Migliavacca* и соавт. [13]: 9 пациентов с ТКИН (дефект *ADA1*), развившие лимфомы, в том числе 4 – с ЭБВ-негативным статусом; большая их часть (6 из 9) – диффузные В-крупноклеточные лимфомы. Пациентам проводили различные схемы терапии, включая полихимиотерапию (ПХТ) в рамках протоколов лечения лимфом с использованием стандартных или сниженных доз препаратов, индивидуальных схем вне протоколов (с применением дексаметазона, циклофосфана, доксорубина, 6-меркаптопурина), с применением иммунотерапии (ритуксимаб) с последующим проведением ТГСК. Тем не менее, несмотря на различные опции, проводимая терапия не была успешной. Только один пациент с лимфомой Беркитта, получивший стандартную терапию по протоколу BFM-NHL-2004, жив и находится в ремиссии на момент публикации статьи [13].

Продолжается исследование участия гена *STK4* (супрессор протоонкогенов, индуктор апоптоза) в развитии лимфом у больных с ПИДС. Описано уже более 7 случаев больных с ТКИН с мутациями в гене *STK4*, развивших лимфому будучи в различном инфекционном статусе относительно ВЭБ [14].

Наиболее близка к описанному ниже клиническому случаю публикация *M.A. Slatter* и соавт. [15], которые описали два случая больных с Х-ТКИН, осложнившихся лимфомой: один ребенок погиб; второму была проведена ТГСК без предварительной терапии, на момент публикации он находится в ремиссии [15].

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что на сегодняшний день в связи с редкостью лимфом при ТКИН нет единого подхода к терапии этих осложнений, и в целом прогноз таких пациентов крайне неблагоприятный.

Мы представляем два случая развития лимфом при ТКИН у пациентов, наблюдавшихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Клинический пример № 1

Мальчик А., рожден от неотягощенной беременности и родов. Старшая сестра, рожденная от первой беременности, здорова. Из наследственного анамнеза известно, что у бабушки пациента по материнской линии умерли двое детей – мальчики в возрасте до 1-го года (причины смерти неизвестны).

Дебют заболевания отмечен в возрасте 1,5 мес.: у ребенка появился кашель, одышка, цианоз кожных покровов, фебрильная лихорадка; по данным рентгенографии, определялась правосторонняя полисегментарная пневмония. В стационаре по месту жительства проведена противомикробная терапия – в течение трех недель без эффекта. Ребенок

был госпитализирован в инфекционную больницу г. Москвы. По данным рентгенограммы: левосторонняя верхнедолевая пневмония. По данным МСКТ органов грудной клетки: образование верхней доли левого легкого с появлением экстраторакальных теней, деструкция 1-го ребра. Лабораторные исследования крови: отмечены снижение лимфоцитов и KREC, отсутствие TREC, гипогаммаглобулинемия (таблица 2).

Таблица 2
Результаты иммунологического исследования крови у пациентов

Показатель	Пациент А.	Пациент И.	Норма
IgA, г/л	Менее 0,246	Менее 0,246	0,1–0,2
IgG, г/л	3,2	10,1	3,3–9,1
IgM, г/л	0,18	0,349	0,4–1,2
TREC	0	0	1300–22000
KREC	41 коп./ 10 ⁵ лейкоцитов	280 коп./ 10 ⁵ лейкоцитов	2000–22000
Т-лимфоциты, абс.	0,014	0	2,07–6,54
В-лимфоциты, абс.	0,002	0,02	0,5–1,5
NK-клетки	0,0124	0,0202	0,319–1,142
Отношение CD4:CD8	0,045	0,042	1,3–3,5

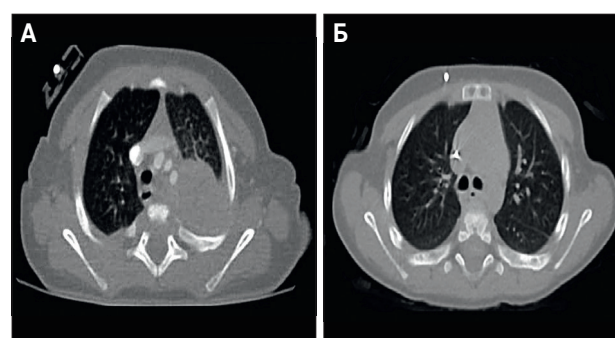
Лабораторные изменения соответствовали критериям ТКИН – (Т-В+NK low), в связи с чем ребенок в возрасте 2,5 мес. был госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. По данным молекулярно-генетического исследования, обнаружена мутация в гене *IL2RG* с.544Т > С (p.Cys182Arg) в гомозиготном состоянии.

Вирусологическое исследование: ПЦР крови – CMV, HHV6 отрицательно; EBV – 51 коп./мл. Комплексное исследование бронхоальвеолярного лаважа: ПЦР EBV – 94 коп./мл.

Выполнена повторная МСКТ органов грудной клетки: определялось мягкотканное образование, распространяющееся в мягкие ткани спины, и левый гемиторакс размером 34 × 37 × 38 мм (рисунки 4 А).

Рисунок 4

МСКТ органов грудной клетки пациента: А – при поступлении; Б – после 3 недель терапии



Учитывая отсутствие ответа на противомикробную терапию, быстрые темпы роста образования, было принято решение о проведении инцизионной биопсии. По результатам гистологического исследования, в пределах исследованного материала выявлены морфологические признаки полиморфного лимфопролиферативного заболевания с картиной, напоминающей лимфому Ходжкина, с положительной экспрессией ЭБВ. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ): опухолевые клетки экспрессировали следующие маркеры – CD15, CD20, CD3, CD30, CD79a, EBV, Pax-5.

Ребенку выполнили два введения ритуксимаба в дозе 375 мг/м², а также курс (15 дней) дексаметазона – 6 мг/м². На фоне терапии отмечено значительное уменьшение размеров образования, по данным контрольного МСКТ (рисунок 4 Б), а также разрешение ЭБВ-вириемии. Учитывая хороший ответ на проводимую терапию со стороны образования и очагов в легких, высокие риски жизнеугрожающих осложнений основного заболевания, было принято решение о проведении аллогенной ТГСК (как единственного куративного метода лечения основного заболевания) от гаплоидентичного донора (отца) и в раннем посттрансплантационном периоде – клеточной терапии донорскими CD45RA-деплементированными лимфоцитами начиная с +5-е сут. после ТГСК. В кондиционировании использовали: флударабин – 150 мг/м²; тресульфат – 36 г/м²; тиотепа – 10 мг/кг; мабтера – 100 мг/м²; тимоглобулин – 5 мг/кг. Приживление нейтрофильного ростка зафиксировано на +10-е сут. На контрольном МСКТ ОГК на 40-е сут. отмечено уменьшение размера объемного образования в средостении и участков деструкции 1-го ребра.

В дальнейшем, с интервалом в 30 дней, проводили мониторинг МСКТ: было отмечено постепенное уменьшение размера образования; к +180-му дню после ТГСК мягкотканное образование не визуализировалось.

На момент написания статьи пациент А. находится в ремиссии лимфомы; его трансплантат функционирует, химеризм полный донорский.

Клинический пример № 2

Мальчик И., от неотягощенной беременности и родов. Наследственность отягощена: четверо братьев и сестер дедушки по материнской линии умерли в детском возрасте от неизвестных причин.

С 3-месячного возраста отмечены частые инфекционные эпизоды различной локализации – аденоидит, отит, фарингит, афтозный стоматит, энтерит. В возрасте 7 мес. появились признаки ОРВИ; симптоматическая терапия – без эффекта. Состояние ребенка ухудшалось, что потребовало госпитализа-

ции в инфекционную больницу по месту жительства. В дальнейшем появилась дыхательная недостаточность; ребенка перевели в пульмонологическое отделение. По данным МСКТ органов грудной клетки, обнаружена двусторонняя полисегментарная пневмония. Учитывая длительные множественные инфекционные эпизоды с рождения, заподозрено иммунодефицитное состояние.

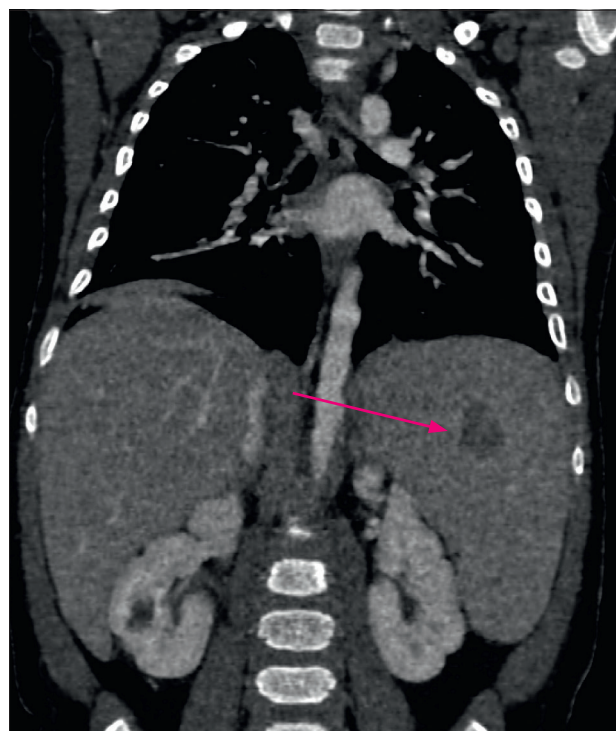
С подозрением на ТКИН ребенок был госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России: проведено расширенное иммунологическое обследование, по результатам которого обнаружено резкое снижение лимфоцитов, снижение иммуноглобулинов, отсутствие TREC, снижение KREC (таблица 2). При обследовании ДНК ЭБВ в крови методом ПЦР не обнаружен.

По результатам обследования, установлен диагноз: ТКИН, иммунофенотип T- B+ NK low. При молекулярно-генетическом исследовании обнаружена мутация в гене *IL2RG* с.854+5G > A в гомизиготном состоянии – подтвержден X-сцепленный вариант ТКИН.

С целью поиска очагов инфекции ребенку провели МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости: в селезенке обнаружено очаговое гиподенсивное образование размером 24 × 18 × 30 мм с нечеткими, неровными контурами (рисунок 5). По данным УЗИ органов брюшной полости, обнаружены множественные гипозхогенные очаговые включения в печени и селезенке, которые были расценены как инфекцион-

Рисунок 5

МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости при поступлении (стрелкой указан очаг в селезенке)



ные очаги. Проведена массивная противoinфекционная терапия – без эффекта: при контрольном УЗИ-исследовании в динамике сохранялись медленный рост размера очагов в печени и селезенки, нарастание органомегалии. При проведении ПЭТ/КТ: определялись очаги накопления радиофармпрепарата (РФП), которые могли соответствовать инфекционному процессу, но не исключали неопластический процесс. Для гистологического исследования образования селезенки проведена спленэктомия. По данным гистологического исследования, диагноз подтвержден: ВЭБ-негативная лимфома неклассифицируемая с промежуточными признаками классической лимфомы Ходжкина и крупноклеточной В-клеточной лимфомы в условиях тяжелого комбинированного иммунодефицита. Атипичные клетки с крупными ядрами имели иммунофенотип зрелых В-лимфоцитов и экспрессировали CD20, CD79a, Pax5, в также коэкспрессировали CD30, CD15; экспрессия EBV, CD19, ALK, CD163 отсутствовала.

Учитывая высокий риск инфекционных осложнений у пациента с ТКИН при проведении полихимиотерапии, принято решение провести терапию по схеме: ритуксимаб – 375 мг/м², 1 раз в нед. (4 введения); брентуксимаб ведотин – 1,8 мг/кг, 1 раз в 3 нед. (3 введения); преднизолон – 60 мг/м², курс – 15 дней (2 курса).

При контрольном обследовании по окончании терапии, по результатам УЗИ, отмечена положительная динамика в виде сокращения размеров очагов в печени и самой печени. По результатам ПЭТ/КТ, также отмечена положительная динамика в виде нивелирования очагов повышенного накопления РФП.

Дальнейший этап терапии – проведение ребенку аллогенной ТГСК от гаплоидентичного донора (отца); схема кондиционирования – как у пациента А. Решение о проведении ТГСК до достижения ремиссии приняли в расчете на противоопухолевое действие нормальных иммунных клеток трансплантата, а также (в меньшей степени) компонентов кондиционирования. На момент написания статьи пациент жив, ранний посттрансплантационный период протекает стандартно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе представлены два клинических случая – мальчики с X-сцепленной ТКИН, развившие лимфому: один ребенок имел ЭВБ-позитивный статус (в крови и ткани опухоли), а у второго не было признаков ЭВБ-инфекции. Из-за редкой встречаемости таких лимфом вопрос о выборе терапии остается открытым. Учитывая высокий риск развития жизнеугрожающих инфекционных осложнений на фоне ТКИН, применение стандартных протоколов ПХТ при лече-

нии лимфом ставится под сомнение. Более привлекательной кажется таргетная терапия (ритуксимаб, Адцетрис).

ТГСК как единственный метод излечения ТКИН может быть использована в качестве терапии лимфомы (кондиционирование, реакция «трансплантат против опухоли»), при этом встает вопрос о сроках ее проведения. Необходимо ли достижение ремиссии, или ТГСК можно использовать как независимую терапевтическую опцию? Безусловно, для ответа на эти вопросы необходимы исследования большего количества пациентов. Уникальные клинические и биологические характеристики лимфом при ТКИН также требуют более глубокого изучения и, возможно, выделения в отдельную подгруппу среди лимфоопролиферативных заболеваний.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Н.В. Мякова, доктор мед. наук, профессор, заместитель главного врача по медицинской части; заведующая отделением онкогематологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Известно, что первичные иммунодефициты predisполагают пациентов к инфекциям, аутоиммунным заболеваниям, аллергии, а примерно в 20% случаев – к злокачественным новообразованиям, среди которых чаще всего встречаются лимфомы.

Риск развития опухолей может быть связан с онкогенными вирусами. Наиболее распространены среди них – вирус Эпштейна–Барр и герпес-вирус саркомы Капоши, называемый также вирусом герпеса человека 8-го типа. Оба этих вируса могут инфицировать В-лимфоциты и создать латентную инфекцию с продукцией нескольких вирусных транскриптов и белков, которые способствуют клеточной пролиферации как части жизненного цикла вируса. Обычно иммунная система ограничивает эту пролиферацию, потому что распознает вирусные белки. Если этот процесс не срабатывает из-за аномальных иммунных реакций, вероятность того, что вирусная стимуляция клеточной пролиферации останется неконтролируемой и приведет к злокачественному образованию, значительно возрастает.

Причины возникновения лимфом при отсутствии ЭВБ связаны прежде всего с потерей иммунного надзора за опухолевыми антигенами. Существует ряд ПИДС, при которых чаще встречаются лимфоопролиферативные осложнения, – это синдромы хромосомной нестабильности, WAS, XLP. Для пациентов с ТКИН это достаточно редкая ситуация, поэтому любое описание таких случаев несет ценную информацию.

Лечение лимфом у пациентов с ПИДС всегда представляет сложную проблему, так как стандартная химиотерапия может оказаться чрезвычайно токсичной и чреватой тяжелыми инфекционными осложнениями, а снижение интенсивности лечения ведет к недостаточному контролю над опухолью.

У пациентов, описанных в данной статье, особое внимание привлекает и маленький возраст, и гистологический вариант лимфомы – в обоих случаях это смешанный иммунофенотип, сочетающий черты лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы со зрелоклеточным фенотипом. Лечение такой лимфомы даже в обычной ситуации представляет сложности, а у пациентов с ПИДС тем более. В такой ситуации, учитывая многочисленные данные об эффективности и безопасности таргетной терапии CD20 и CD30-позитивных опухолей, выбор препаратов, направленных на антигены опухоли, представляется крайне привлекательным. Решение вопроса о проведении ТГСК у пациента без ремиссии лимфомы

оказалось верным, хотя это было скорее исключение из правила, требующее индивидуального подхода.

В целом проблема возникновения лимфом у пациентов с ПИДС требует масштабных исследований для понимания их этиологии и патогенеза, прогностического значения варианта лимфомы и возможностей терапии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Venyov D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0183-1530>

Deripapa E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9083-4783>

Roppelt A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5132-1267>

Laberko A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2354-2588>

Abramov D.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

Mukhina A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3305-1694>

Balashov D.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Shcherbina A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

- Кузьменко Н.Б., Щербина А.Ю. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2017;4(3): 51–7.
- Дери́папа Е.В., Родина Ю.А., Лаберко А.Л., Балашов Д.Н., Мякова Н.В., Зимин С.Б. и др. Синдром Ниймеген у детей: клиничко-лабораторная характеристика и оценка эффективности различных видов терапии. Педиатрия 2018 (4): 116–24.
- Дери́папа Е.В., Шве́ц О.А., Абра́мов Д.С., Мя́кова Н.В., Ще́рбина А.Ю. Анализ частоты развития лимфом у детей с первичными иммунодефицитными состояниями. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2016; 15 (1): 61–5.
- Ralph S. Shapiro. Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: implications for hematologists/oncologists. Am J Hematol 2011; 86: 48–55.
- Румянцев А.Г., Масчан А.А., Щербина А.Ю. Федеральные и клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с ТКИН. Общественная организация «Национальное общество детских гематологов, онкологов». ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 1015.
- Cirillo E., Giardino G., Gallo V., D'Assante R., Grasso F., Romano R., et al. Severe combined immunodeficiency – an update. Ann N Y Acad Sci 2015; 1356: 90.
- Allenspach E., Rawlings D.J., Scharenberg A.M. X-Linked Severe Combined Immunodeficiency. GeneReviews 2013 Jan 24.
- Ярилин А.А. Иммунология. Учебник. – М., ГЭОТАР-Медиа. 2010.
- Gurtsevitch V.E. Epstein-Barr Virus and Classical Hodgkin's Lymphoma. Clinical oncohematology 2016; 9 (2): 101–14.
- Shannon-Lowe C., Rickinson A.B., Bell A.I. 2017 Epstein-Barr virus-associated lymphomas. Phil Trans R Soc B 2017; 372: 20160271.
- Charles R. Garcia MD Nathaniel A. Brown MD Rhona Schreck, PhD E. Richard Stiehm MD S. David Hudnall MD. B-cell lymphoma in severe combined immunodeficiency not associated with the Epstein-Barr virus. Cancer 1987; 60: 2941–7.
- Powell E.J., Graham J., Ellinwood N.M., Hostetter J., Yaeger M., Ho C.-S., et al. T-cell lymphoma and leukemia in severe combined immunodeficiency pigs following bone marrow transplantation: a case report. Front Immunol 2017; 8: 813.
- Migliavacca M., Assanelli A., Ponzoni M., Pajno R., Barzaghi F., Giglio F., et al. First occurrence of plasmablastic lymphoma in adenosine deaminase deficient severe combined immunodeficiency disease patient and review of the literature. Front Immunol 2018; 9: 113.
- Schipp C., Schlütermann D., Hönscheid A., Nabhani S., Höll J., Oommen P.T., et al. EBV negative lymphoma and autoimmune lymphoproliferative syndrome like phenotype extend the clinical spectrum of primary immunodeficiency caused by STK4 deficiency. Front Immunol 2018; 9: 2400.
- Slatter M.A., Angus B., Windebank K., Taylor A., Meaney C., Lester T., et al. Polymorphous lymphoproliferative disorder with Hodgkin-like features in common gamma-chain-deficient severe combined immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2011 Feb; 127 (2): 533–5.

BCR-ABL1-подобный острый лимфобластный лейкоз у детей

Г.А. Цаур^{1, 2, 3}, Ю.В. Ольшанская⁴, А.Е. Друй⁴

¹ ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

² ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

³ ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

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

Контактная информация:

Цаур Григорий Анатольевич, д-р мед. наук, заведующий лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии Областной детской клинической больницы, г. Екатеринбург. Адрес: 620149, г. Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32 E-mail: tsaur@mail.ru

Цель настоящего обзора – характеристика генетических особенностей BCR-ABL1-подобного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей, а также устранение терминологической путаницы, связанной с понятиями BCR-ABL1-подобный и Ph-подобный ОЛЛ. Показана генетическая неоднородность BCR-ABL1-подобного ОЛЛ у детей, подробно представлены генетические аномалии, выявляемые у детей с BCR-ABL1-подобным ОЛЛ. Подробно описаны методы диагностики данного типа ОЛЛ, а также прогностическое значение BCR-ABL1-подобного ОЛЛ у детей.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, генетика, BCR-ABL1-подобный, Ph-подобный

Цаур Г.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 112–126. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-112-126

© 2019 by NMRC PHOI

BCR-ABL1-like pediatric acute lymphoblastic leukemia

G.A. Tsaur^{1, 2, 3}, Yu.V. Olshanskaya⁴, A.E. Druy⁴

¹ Regional Children's Hospital, Ekaterinburg

² Research Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg

³ Ural State Medical University, Ekaterinburg

⁴ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Correspondence:
Grigory A. Tsaur, MD, Doctor of Medical Science, Director of Molecular Biology, Immunophenotyping and Pathology Laboratory of Regional Children's Hospital, Ekaterinburg. Address: Russia, 620149, Ekaterinburg, S. Deryabina st., 32 E-mail: tsaur@mail.ru

The purpose of this study is a comprehensive analysis of BCR-ABL1-like pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) and to point out the difference between BCR-ABL1-like and Ph-like ALL in children. It was shown the genetic heterogeneity of BCR-ABL1-like ALL including cases with tyrosine kinase fusion genes, activating mutations in JAK-STAT, RAS. We also described various diagnostic options and prognostic role of BCR-ABL1-like ALL in children.

Key words: acute lymphoblastic leukemia; children; genetics, BCR-ABL1-like, Ph-like

Tsaur G.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (1): 112–126. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-112-126

В BCR-ABL1-подобный острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) в 2016 году был включен экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в качестве предварительной классификационной единицы в раздел В-лимфобластных лейкозов/лимфом современной классификации миелоидных новообразований и острых лейкозов [1]. Несмотря на это, на сегодняшний день отсутствует единая трактовка этого понятия, более того, существуют два близких по своей сути термина, которые появились практически одновременно – в 2009 году: собственно «BCR-ABL1-подобный ОЛЛ», введенный голландскими исследователями из Медицинского центра университета Эразма Роттердамского (Роттердам, Нидерланды) [2] и «Ph-подобный ОЛЛ», предложенный группой из США, объединившей ученых из госпиталя St. Jude и Children's Oncology Group (COG) [3, 4].

Как возникли эти термины? Оба они являются производными от набора использовавшихся зондов в двух разновидностях экспрессионных чипов высокой

плотности – U133A и U133 Plus 2 GeneChips, разработанных для транскриптомного анализа компанией Affymetrix (США). Группа под руководством M. den Boer (Нидерланды) применила иерархический кластерный подход для анализа экспрессии 110 зондов [2], которые ранее показали высокую эффективность в выделении основных подгрупп ОЛЛ у детей: Т-линейного ОЛЛ, ОЛЛ с транслокациями t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1, t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1, высокой гипердиплоидией (модальное число хромосом в опухолевых бластах – 51–65), перестройками генов TCF3 и MLL [5, 6]. Исследователи из США под руководством Ch. Mullighan использовали для описания новой подгруппы ОЛЛ классификатор, построенный на основании так называемого предсказательного анализа биологических чипов (prediction analysis of microarrays – PAM), который был получен путем выбора значений экспрессии 257 зондов к генам, отличающих группу Ph-позитивного ОЛЛ от Ph-негативного среди пациентов высокой группы риска [3, 4]. Общими в двух использованных классифи-

каторах оказались всего 9 зондов к 7 генам (*CCND2*, *SH3BP5*, *ABL1*, *SOCS2*, *DUSP6*, *LST1*, *EGFL7*) [7]. Интересно также, что многие из генов, использованных для выделения как группы *BCR-ABL1*-подобного, так и Ph-подобного ОЛЛ, не имели какой-либо патогенетической связи с развитием В- или Т-лимфоцитов, а их вклад в развитие ОЛЛ не ясен [2, 8].

В чем сходство и различие этих терминов?

Оба они характеризуют особую группу ОЛЛ из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ), для которой типичны следующие общие характеристики: профиль экспрессии генов, схожий с теми случаями, где выявлялась транслокация *t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1*; неблагоприятный прогноз при использовании традиционной терапии; возможность применения как для детей, так и для взрослых с ВП-ОЛЛ; существенно более частое выявление у этих пациентов делеций в гене *IKZF1*, внутривитрихромосомной амплификации участка длинного плеча хромосомы 21 (так называемая *iAMP21 – intrachromosomal amplification of chromosome 21*), а также более высокая частота встречаемости химерных генов с участием тирозинкиназ *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB*, *CSFR1*, *CRLF2*, *JAK2*. В то же время *BCR-ABL1*-подобный и Ph-подобный профили экспрессии имеют существенные отличия: разные математические алгоритмы (иерархический кластерный анализ и РАМ соответственно); различия в этническом происхождении пациентов, которые были включены в анализ (европейцы и американцы с большой долей выходцев из Латинской Америки); неоднородность групп сравнения (все группы риска ОЛЛ и Ph-негативный ОЛЛ высокой группы риска: возраст старше 12 лет для мальчиков и 16 лет для девочек, инициальный гиперлейкоцитоз, инициальный нейтролейкоз или поражение яичек, наличие перестроек гена *MLL*); разные генетические подгруппы, ассоциированные с тем или иным профилем экспрессии (более частое выявление *dic(9;20)(p11-13;q11)* и сочетание с мутациями в *JAK2*, гиперэкспрессией и перестройками *CRLF2* соответственно) [3, 7–9].

Интересно проследить эволюцию термина «Ph-подобный ОЛЛ» в американской научной литературе. Сразу после публикации работы *M. den Boer*, в которой впервые был предложен термин «*BCR-ABL1*-подобный ОЛЛ», группа COG в 2009–2010 годах использует именно его [4, 10]. Но уже в 2012 году *K. Roberts* с соавт. впервые применили термин «Ph-подобный ОЛЛ» [8], и на протяжении 2013 года использовались оба термина в виде «*BCR-ABL1*-подобный или Ph-подобный ОЛЛ» [11, 12], а начиная с 2015 года, закрепился и используется термин «Ph-подобный ОЛЛ» [13–17]. Частично это связано с описанными выше различиями [7, 18], а возможно, и с нежеланием делить пальму первенства с европейцами.

Мы, признавая различия, имеющиеся между двумя классификаторами, в большей степени сконцентрируемся на схожести этих подгрупп пациентов и будем использовать рекомендованный ВОЗ термин «*BCR-ABL1*-подобный ОЛЛ».

Частота встречаемости *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ. Частота встречаемости *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ в европейских странах составляет 13–15% всех случаев ОЛЛ у детей до 18 лет, но если убрать из расчетов случаи Т-линейного ОЛЛ, то этот показатель увеличится до 15–19% от ВП-ОЛЛ [2, 19]. В США среди пациентов стандартной группы риска (согласно критериям Национального института рака США, NCI) частота выявления *BCR-ABL1*-подобного профиля экспрессии – около 14% [17], то есть несколько ниже, чем у пациентов высокой группы риска (20%), сформированной как на основании инициальных показателей (возраст – 10 лет и старше, лейкоцитоз – выше $50 \times 10^9/\text{л}$, нейтролейкоз, поражение яичек), так и величины минимальной остаточной болезни (МОБ) – выше или равной 0,01% на момент окончания индукционной терапии, по данным проточной цитометрии [16].

У подростков и молодых взрослых данный тип ОЛЛ выявляют несколько чаще по сравнению с детьми в возрасте до 15 лет. Так, в возрасте 16–20 лет частота обнаружения *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ составляет 21% случаев ВП-ОЛЛ в США и достигает пика в 27% в возрастной группе 21–39 лет [13, 15]. Эти показатели расходятся с европейскими, согласно которым наибольшая частота отмечается у пациентов в возрасте 16–20 лет (19–25%) и снижается в 21–39 лет (18–19%) [20, 21]. Однако исследования среди взрослых проведены на относительно небольшом количестве пациентов, поэтому их результаты следует принимать во внимание с осторожностью.

Генетическая гетерогенность *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ. Несмотря на схожесть результатов экспрессионного анализа, который позволил охарактеризовать и выделить *BCR-ABL1*-подобный ОЛЛ, эта группа крайне неоднородна. Один из типичных признаков *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ – высокая экспрессия белка *CRLF2*, которая тесно взаимосвязана с перестройками *CRLF2*, такими как *IGH-CRLF2* и *P2RY8-CRLF2*, а также с активирующими мутациями в сигнальном пути JAK-STAT. Гиперэкспрессия *CRLF2* также типична для пациентов с ОЛЛ при синдроме Дауна [22], у которых часто определяется *BCR-ABL1*-подобный профиль экспрессии генов [14]. Высокая экспрессия *CRLF2* более характерна для детей с ОЛЛ – выходцев из Латинской Америки, у них чаще выявляют химерный ген *IGH-CRLF2* [23] по сравнению с лицами европейского происхожде-

ния, у которых преобладает *P2RY8-CRLF2* [9, 24, 25]. Химерный ген *IGH-CRLF2* также более типичен, чем *P2RY8-CRLF2*, для взрослых пациентов с *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ [21].

Изначально существовало мнение, что практически все случаи гиперэкспрессии *CRLF2* связаны с образованием химерных генов с участием *CRLF2* [23], которые возникают вследствие транслокации *CRLF2* в хромосомный район 14q32 с образованием *IGH-CRLF2* либо из-за фокальной делеции участка псевдоаутосомного региона PAR1 на X или Y-хромосоме с образованием *P2RY8-CRLF2* или *CSF2RA-CRLF2*. Позднее выяснилось, что это не совсем так. Группа AIEOP-BFM показала, что примерно в 20% случаев гиперэкспрессия *CRLF2* связана с наличием дополнительных копий *CRLF2* в геноме [25]. Однако в этой работе нет данных о том, были ли в группе с дополнительными копиями *CRLF2* пациенты с высокой гипердиплоидией, для которой типично наличие трисомии (реже тетрасомии) X [26]. Это важно по той причине, что одна из копий *CRLF2* расположена на X-хромосоме. Еще более высокие цифры были получены в США группами COG и *St. Jude*. По их данным, около 40% пациентов стандартной группы риска NCI с гиперэкспрессией *CRLF2* при *BCR-ABL1*-подобном ОЛЛ имели либо дополнительные копии гена *CRLF2*, либо дубликации X или Y-хромосом. А суммарная доля *IGH-CRLF2* и *P2RY8-CRLF2* в этой группе составила всего 48,8% от числа пациентов с гиперэкспрессией *CRLF2* [17]. В группе высокого риска NCI доля пациентов с перестройками *CRLF2* была выше (80% случаев с гиперэкспрессией *CRLF2*) за счет увеличения числа случаев с наличием *IGH-CRLF2* (почти 40% случаев с гиперэкспрессией *CRLF2*) [16]. Более подробная информация о частоте встречаемо-

сти гиперэкспрессии *CRLF2*, химерных генов с участием *CRLF2*, активирующих мутаций в *JAK-STAT* у детей с *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ в зависимости от группы риска NCI представлена в таблице 1.

Одним из краеугольных камней в изучении *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ стала совместная публикация Детского исследовательского госпиталя *St. Jude* и группы COG, в которой с использованием методов полногеномного и транскриптомного анализа было показано, что в группе пациентов с *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ были обнаружены перестройки *ABL1*, *JAK2*, *PDGFRB*, *CRLF2* и *EPOR* [8]. В ходе этой работы был впервые найден химерный ген *EBF1-PDGFRB*, который сегодня считается одним из типичных представителей, так называемых, химерных генов ABL1-класса при этом типе ОЛЛ, а также впервые при ВП-ОЛЛ описаны химерные гены *NUP214-ABL1* (ранее выявлявшийся при Т-линейном ОЛЛ [27]), *BCR-JAK2* (ранее описан при ОМЛ [28] и ХМЛ [29]), *STRN3-JAK2* и *RANBP2-ABL1*. Частота встречаемости химерных генов и мутаций, активирующих киназы у детей с *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ, в зависимости от группы риска NCI приведена в таблице 2.

Еще одной повторяющейся находкой у пациентов с *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ, выявленной *K. Roberts* с соавт., стали активирующие мутации в *IL7R* и *FLT3* [8]. Так, в частности, это были небольшие вставки в трансмембранный домен рецептора интерлейкина 7, ведущие к его гиперэкспрессии (схожие мутации ранее были описаны при Т-ОЛЛ и ВП-ОЛЛ у детей [30–32]), а также мутация *FLT3-ITD*, типичная для ОМЛ.

Позднее все генетические находки при *BCR-ABL1*-подобном ОЛЛ были разделены на несколько подгрупп исходя из вовлечения тех или иных групп генов: 1-я подгруппа – химерные гены

Таблица 1

Частота встречаемости гиперэкспрессии *CRLF2*, химерных генов с участием *CRLF2*, активирующих мутаций в *JAK-STAT* у детей с *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ в зависимости от группы риска NCI [16, 17]

Показатель	BCR-ABL1-подобный ОЛЛ у пациентов стандартной группы риска NCI			BCR-ABL1-подобный ОЛЛ у пациентов высокой группы риска NCI		
	абс.	доля от всей группы (n = 139), %	доля от случаев с гиперэкспрессией <i>CRLF2</i> (n = 84), %	абс.	доля от всей группы (n = 284), %	доля от случаев с гиперэкспрессией <i>CRLF2</i> (n = 155), %
Гиперэкспрессия <i>CRLF2</i>	84	60,4	–	155	54,6	–
Увеличение числа копий <i>CRLF2</i>	36	25,8	42,8	н.д.*	–	–
Всего перестроек <i>CRLF2</i>	41	29,5	48,8	124	43,7	80,0
Химерный ген <i>P2RY8-CRLF2</i>	36	25,8	42,8	63	22,2	40,6
Химерный ген <i>IGH-CRLF2</i>	5	3,6	5,9	61	21,5	39,4
Всего мутаций <i>JAK-STAT</i>	14	10,1	16,7	63	22,2	40,6
Мутации <i>JAK1</i>	–	–	–	10	3,5	6,5
Мутации <i>JAK2</i>	14	10,1	16,7	46	16,2	29,7
Мутации <i>IL7R</i>	–	–	–	8	2,8	5,2

* н.д. – данные отсутствуют.

Таблица 2

Частота встречаемости химерных генов и мутаций, активирующих киназы у детей с BCR-ABL1-подобным ОЛЛ в зависимости от группы риска NCI [16, 17]

Показатель	BCR-ABL1-подобный ОЛЛ у пациентов стандартной группы риска NCI			BCR-ABL1-подобный ОЛЛ у пациентов высокой группы риска NCI		
	абс.	доля от всей группы (n = 139), %	доля от случаев без перестроек CRLF2 (n = 95), %	абс.	доля от всей группы (n = 284), %	доля от случаев без перестроек CRLF2 (n = 156), %
Общее количество случаев с наличием химерных генов и мутаций, активирующих киназы	13	9,4	13,7	113	39,8	72,4
Перестройки ABL1-класса, всего	2	1,4	2,1	40	14,1	25,6
Химерные гены с участием ABL1	1	0,7	1,1	17	6,0	10,9
Химерные гены с участием ABL2	–	–	–	4	1,4	2,6
Химерные гены с участием PDGFRB	1	0,7	1,1	15	5,3	9,6
Химерные гены с участием CSFR1	–	–	–	4	1,4	2,6
Перестройки EPOR и JAK2, всего	2	1,4	2,1	25	8,8	16,0
Химерные гены с участием JAK2	2	1,4	2,1	14	4,9	9,0
Химерные гены с участием EPOR	–	–	–	11	3,9	7,1
Перестройки «других» киназ, всего	1	0,7	1,1	2	0,7	1,3
Химерные гены с участием NTRK3	1	0,7	1,1	1	0,4	0,6
Химерные гены с участием LYN	–	–	–	1	0,4	0,6
Мутации JAK-STAT, всего	2	1,4	2,1	23	8,1	14,7
Мутации JAK1	–	–	–	2	0,7	1,3
Мутации IL7R	2	1,4	2,1	14	4,9	9,0
Мутации SH2B3	–	–	–	7	2,5	4,5
Мутации RAS, всего	6	4,3	6,3	19	6,7	12,2
Мутации KRAS	4	2,9	4,2	11	3,9	7,1
Мутации NRAS	2	1,4	2,1	6	2,1	3,8
Мутации NF1	–	–	–	1	0,4	0,6
Мутации PTPN	–	–	–	1	0,4	0,6
Мутации «других» киназ, всего	–	–	–	10	3,5	6,4
Мутации FLT3-ITD	–	–	–	10	3,5	6,4

ABL1-класса, к которым относят перестройки (химерные гены) собственно гена ABL1, а также ABL2, CSF1R, PDGFRB; 2-я подгруппа – это перестройки (не мутации!) EPOR или JAK2; 3-я подгруппа – перестройки CRLF2, которые могут быть изолированными или сочетаются с мутациями в генах янус-киназ (JAK1, JAK2, JAK3, IL7R); 4-я подгруппа – так называемые «другие активирующие мутации» в сигнальном пути JAK-STAT, куда входят мутации в IL7R, SH2B3, JAK1, JAK3, TYK2, IL2RB; 5-я подгруппа – мутации в сигнальном пути RAS, к которому относятся KRAS, NRAS, NF1, PTPN11 [13].

Относительная частота встречаемости различных генетических подгрупп у детей с BCR-ABL1-подобным ОЛЛ в зависимости от группы риска

по критериям NCI представлена на рисунке 1 и в таблице 3. Выделение генетических подгрупп стало особенно актуальным после появления информации об *in vitro* чувствительности и отдельных клинических случаях эффективности применения ингибиторов тирозинкиназ, в частности, дазатиниба в комплексной терапии при наличии химерных генов ABL1-класса [13, 33], а также руксолитиниба при наличии активирующих мутаций в сигнальном пути JAK-STAT [13, 34].

Иногда все вышеперечисленные группы объединяют и называют «перестройками, ведущими к активации (тирозин) киназ» (*tyrosine kinase-activating lesions*), или «перестройками киназ, на которые возможно таргетное воздействие» (*targetable kinase*

Рисунок 1

Относительная частота встречаемости различных генетических подгрупп у детей с *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ в зависимости от группы риска по критериям Национального института рака (NCI): **А** – пациенты высокой группы риска NCI; **Б** – пациенты стандартной группы риска NCI [16]

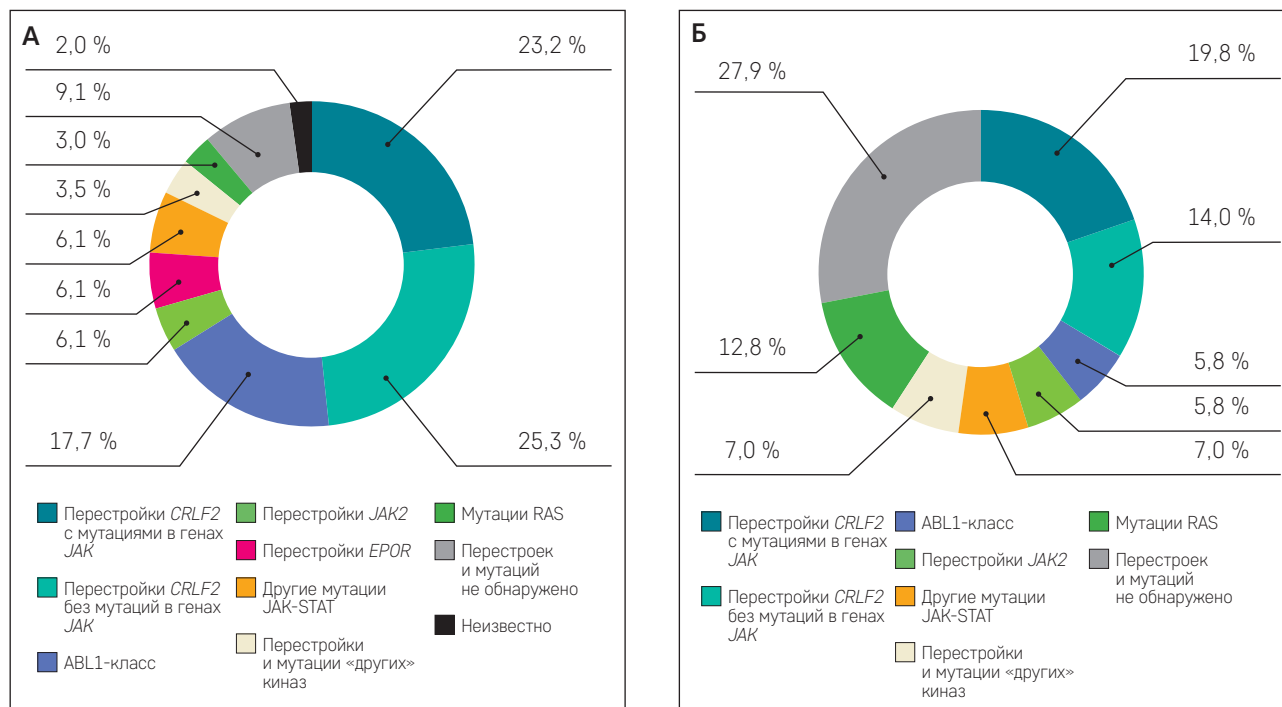


Таблица 3

Сравнение частоты встречаемости химерных генов и мутаций, активирующих киназы, у детей с *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ в зависимости от группы риска и МОБ [16, 17]

Показатель	Высокая группа риска NCI (n = 884)	Стандартная группа риска NCI МОБ+* (n = 505)	Стандартная группа риска NCI (n = 1023)	p**
<i>BCR-ABL1</i> -подобный ОЛЛ	198 (22,4%)	86 (17,0%)	139 (13,6%)	< 0,0001
Всего перестроек <i>CRLF2</i>	96 (10,9%)	29 (5,7%)	41 (4,0%)	< 0,0001
Химерный ген <i>P2RY8-CRLF2</i>	40 (4,5%)	24 (4,8%)	36 (3,5%)	0,29
Химерный ген <i>IgH-CRLF2</i>	56 (6,3%)	5 (1,0%)	5 (0,5%)	< 0,0001
Всего перестроек <i>CRLF2</i> с мутациями <i>JAK-STAT</i>	46 (5,3%)	17 (3,4%)	14 (1,7%)	< 0,0001
Всего перестроек <i>CRLF2</i> без мутаций <i>JAK-STAT</i>	50 (5,7%)	12 (2,4%)	27 (2,6%)	0,001
Случаи без перестроек <i>CRLF2</i>	102 (11,5)	57 (11,3)	98 (9,6)	
Перестройки <i>ABL1</i> -класса***	35 (4,0)	5 (1,0)	2 (0,2)	< 0,0001
Химерные гены с участием <i>JAK2</i>	9 (1,0)	5 (1,0)	2 (0,2)	0,029
Химерные гены с участием <i>EPOR</i>	11 (1,2)	–	–	< 0,0001
Другие мутации <i>JAK-STAT</i> ****	12 (1,4)	6 (1,2)	2 (0,2)	0,0049
Мутации <i>RAS</i> *****	6 (0,7)	11 (2,2)	6 (0,6)	0,99
Перестройки и мутации «других» киназ*****	7 (0,8)	6 (1,2%)	1 (0,1)	0,028
Перестроек и мутаций не обнаружено	18 (2,0)	24 (4,8)	55 (5,5)	0,0001
Исследование не проведено	4 (0,5)	–	29 (2,8)	

* Величина МОБ > 0,01% к окончанию индукции; ** сравнение проведено между пациентами стандартной и высокой групп риска; *** перестройки *ABL1*-класса включали химерные гены с участием *ABL1*, *ABL2*, *CSF1R*, *PDGFRB*; **** другие мутации *JAK-STAT* включали мутации в *IL7R*, *SH2B3*, *JAK1*; ***** мутации *RAS* включали мутации в *KRAS*, *NRAS*; ***** перестройки и мутации «других» киназ включали перестройки *NTRK3*, *LYN* и мутации *FLT3*.

alterations). С позиции классической молекулярной биологии, объединять в одну группу киназ гены, кодирующие непосредственно тирозинкиназы, в частности *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB*, *JAK2*, *NTRK3*, *TYK2*, и гены, отвечающие за биосинтез цитокинов, например, *CSFR1*, и даже цитокиновых рецепторов – *EPOR*, *CRLF2*, не до конца корректно. Но это неизбежная данность.

Отметим также, что у 25–30% пациентов стандартной группы риска NCI и у 10% пациентов высокой группы риска при наличии *BCR-ABL1*-подобного профиля экспрессии отсутствуют перестройки в генах киназ и активирующие мутации [16, 17].

Способы диагностики *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ.

На сегодняшний день существует несколько принципиальных подходов к диагностике данной подгруппы ОЛЛ. Связаны они как с различными технологическими платформами для диагностики *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ, так и с разными целями и диагностическими мишенями. К числу последних относятся:

- собственно *BCR-ABL1*-подобный профиль экспрессии генов;
- химерные гены с участием тирозинкиназ *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB*, *JAK2*, *NTRK3*, *TYK2*, цитокинов *CSFR* и цитокиновых рецепторов *EPOR*, *CRLF2*, которые могут быть мишенями для таргетной терапии;
- мутации в генах сигнального пути JAK-STAT, обуславливающие возможную чувствительность к ингибиторам JAK2;
- мутации в генах сигнального пути RAS;
- гиперэкспрессия гена и/или белка *CRLF2* и верификация перестроек с участием *CRLF2*.

Выявление *BCR-ABL1*-подобного профиля экспрессии генов. Первым в историческом плане появились два варианта экспрессионного анализа на биологических чипах высокой плотности от компании *Affymetrix* [2, 3], которые принято считать методами «золотого стандарта» [35]. Наборы зондов, выделяющие группу с *BCR-ABL1*-подобным профилем, опубликованы, и, казалось бы, ничто не мешает использовать эту технологию для рутинного скрининга пациентов, однако этот вариант продолжает использовать только исследовательская группа *M. den Boer* [20], все остальные переключились на другие способы детекции *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ [11, 12, 16, 17, 36, 37]. Связано это, на наш взгляд, со сложностью проведения самого экспрессионного анализа, а главное – оценки получаемых данных. Имеет значение и небольшое количество лабораторий, владеющих данной методикой, и, отчасти, относительно высокая стоимость исследования, хотя последнее не может быть определяющим фактором. Еще одна возмож-

ная причина – появление новых технологий диагностики, с одной стороны, упрощающих определение *BCR-ABL1*-подобного профиля экспрессии (*Taqman low-density array* – TLDA, чипы низкой плотности, использующие технологию *Taqman*, ПЦР в режиме реального времени, ПЦР-PB), а с другой – предоставляющих гораздо больший объем информации (таргетное секвенирование нового поколения, транскриптомный анализ).

Существенным шагом вперед в диагностике *BCR-ABL1*-подобного профиля экспрессии стала работа *R. Harvey* с соавт., которые впервые показали, что в выделении группы *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ (она была обозначена как кластер R8) наибольшую роль играют 11 экспрессионных зондов к 7 генам (*BMPIR1B*, *CRLF2*, *ADGRF1*, *GPR117*, *JCHAIN*, *LDB3*, *MUC4*) [10]. Позднее эта же группа предложила оценивать экспрессию 15 генов, также типичных для кластера R8 и описанных ими ранее с использованием технологии TLDA, разработанной компанией *Applied Biosystems*. Проведенная валидация этого метода показала, что предложенный классификатор обладал высокими показателями чувствительности и специфичности (93,0 и 89,7% соответственно), а сопоставимость с результатами экспрессионного анализа чипов [3] составила 87,2% [12]. Основные различия были связаны с более частым выявлением перестроек с участием *CRLF2* чипами низкой плотности, использующими технологию *Taqman* [12]. Позднее в двух работах, опубликованных группой COG в 2017 и 2018 годах, использовали укороченную версию классификатора, состоящую из 8 генов, входящих в состав 15, упомянутых выше [16, 17]. Австралийская группа исследователей тоже на основе 15-генного классификатора *R. Harvey* [12] создала свой из 9 генов – тоже с использованием технологии TLDA. Они исключили *CRLF2*, гиперэкспрессия которого чаще выявлялась у выходцев из Латинской Америки, что было не типично для детей с ОЛЛ, проживающих в Австралии и Новой Зеландии [36]. Интересно, что еще в 2017 году группа из *MD Anderson Cancer Center* в работе, описывающей *BCR-ABL1*-подобный ОЛЛ у взрослых в США, еще пользовалась классификатором из 15 генов [38].

S. Chiaretti с соавт. на основании собственного ранее опубликованного анализа экспрессии генов, характерных для Ph-позитивного ОЛЛ [39, 40], выделили группу генов, наиболее типичных для *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ [37]. Затем они сравнили полученные результаты с опубликованными ранее данными из работы *R. Harvey* с соавт. [10] и отобрали 9 генов, которые встречались в обеих работах, и добавили экспрессию *CRLF2* [37]. В отличие от американских и австралийских исследователей, *S. Chiaretti* с соавт. не использовали метод TLDA,

а применили технологию ПЦР-РВ. При этом для каждого из 10 генов рассчитывали нормализованное значение экспрессии по формуле:

$$2^{(Ct \text{ исследуемый ген} - Ct \text{ контрольный ген})}$$

На втором этапе на основании анализа главных компонент каждой величине нормализованной экспрессии присваивали определенный коэффициент, использованный в итоговой формуле для получения суммарной величины экспрессии, позволяющей отнести пациента к группе *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ [37]. Перечень генов, использованных для создания всех вышеупомянутых классификаторов с применением TLDA или ПЦР-РВ, приведен в таблице 4. В то же время наличие экспрессии *JCHAIN* в комбинации с другими экспрессионными маркерами для разделения пациентов с ОЛЛ с разным прогнозом впервые использовали *K. Hoffmann* с соавт.: еще в 2008 году на основании экспрессионного анализа на чипах они предложили классификатор, состоящий из

Таблица 4

Комбинации генов, использованных для выделения подгруппы *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ

№ п/п	Название гена*	Хромосома, на которой расположен ген	R. Harvey с соавт. [10]	R. Harvey с соавт. [12]	S. Reshmi с соавт. [16]	S. Heatley с соавт. [36]	S. Chiaretti с соавт. [37]
1	<i>BMPR1B</i>	4	+	+	+	+	
2	<i>CRLF2</i>	X, Y	+	+	+		+
3	<i>ADGRF1 (GPR110)</i>	6	+	+	+	+	
4	<i>GPR117**</i>	–	+				
5	<i>JCHAIN (IGJ)</i>	4	+	+	+	+	+
6	<i>LDB3</i>	10	+	+	+	+	
7	<i>MUC4</i>	3	+	+	+	+	
8	<i>SPATS2L</i>	2		+	+	+	
9	<i>CA6</i>	1		+	+	+	
10	<i>NRXN3</i>	14		+	+	+	
11	<i>CHN2</i>	7		+		+	
12	<i>SEMA6A</i>	5		+			+
13	<i>PON2</i>	7		+			
14	<i>S100Z</i>	5		+			
15	<i>TP53INP1</i>	8		+		+	+
16	<i>IFITM1</i>	11		+			+
17	<i>IFITM2</i>	11					+
18	<i>SOC2</i>	12					+
19	<i>CD99</i>	X					+
20	<i>NUDT4</i>	12					+
21	<i>CD97</i>	19					+

* В скобках представлено название гена, использованное авторами статьи на момент публикации, при условии того, что оно отличается от современного по номенклатуре HGNS.

** Данный ген исключен из современной классификации генов.

величины экспрессии трех генов – *JCHAIN*, *GLUL* и *AZIN1*, оцениваемых методом ПЦР-РВ. Чувствительность метода для прогнозирования рецидивов у детей с ОЛЛ составила 69%, специфичность – 97%, диагностическая эффективность теста – 89% [41].

Химерные гены с участием тирозинкиназ *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB*, *JAK2*, *NTRK3*, *TYK2*, цитокинов *CSFR1* и цитокиновых рецепторов *EPOR*, *CRLF2*. Для их выявления существует несколько диагностических подходов. Наиболее дешевый и не сложный в исполнении метод – мультиплексная ПЦР, позволяющая выявить основные химерные транскрипты в РНК/кДНК, которые ранее были идентифицированы в ходе транскриптомного (чаще) или полногеномного (реже) анализа [13] (таблица 5). Часто параллельно с этим выявляют химерный ген *P2RY8-CRLF2* из геномной ДНК [44]. Также из геномной ДНК возможно определение химерного гена *EBF1-PDGFRB* [45]. Мультиплексная ПЦР позволяет верифицировать конкретный ген-партнер,

Таблица 5

Химерные транскрипты с участием тирозинкиназ, цитокинов и цитокиновых рецепторов, выявляемые в ходе мультиплексной ПЦР у пациентов *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ [13, 42, 43]

Подгруппа	Ген (3'), кодирующий киназу	Количество генов-партнеров	Перечень генов-партнеров (5')
<i>ABL1</i>	<i>ABL1</i>	13	<i>CENPC</i> , <i>ETV6*</i> , <i>FOXPI*</i> , <i>LSM14A</i> , <i>NUP153</i> , <i>NUP214*</i> , <i>RANBP2*</i> , <i>RCSD1*</i> , <i>SFPQ*</i> , <i>SNX1</i> , <i>SNX2*</i> , <i>SPTNA1*</i> , <i>ZMIZ1*</i>
	<i>ABL2</i>	3	<i>PAG1*</i> , <i>RCSD1*</i> , <i>ZC3HAV1*</i>
	<i>PDGFRB</i>	8	<i>ATF7IP*</i> , <i>EBF1*</i> , <i>ETV6</i> , <i>SNX29</i> , <i>SSBP2*</i> , <i>TNIP1</i> , <i>ZEB2*</i> , <i>ZMYND8</i>
	<i>PDGFRA</i>	1	<i>FIP1L1</i>
	<i>CSFR1</i>	3	<i>MEF2D</i> , <i>SSBP2</i> , <i>TBL1XR1</i>
<i>JAK2 и EPOR</i>	<i>JAK2</i>	21	<i>ATF7IP</i> , <i>BCR*</i> , <i>EBF1</i> , <i>ETV6*</i> , <i>GOLGA5</i> , <i>HMBX1</i> , <i>OFD1</i> , <i>PAX5*</i> , <i>PCM1</i> , <i>PPFIBP1</i> , <i>RFX3</i> , <i>SMU1</i> , <i>SNX29</i> , <i>SSBP2*</i> , <i>STRN3*</i> , <i>TERF2*</i> , <i>TPR</i> , <i>USP25</i> , <i>ZBTB46</i> , <i>ZNF274</i> , <i>ZNF340</i>
	<i>EPOR</i>	4	<i>IGH</i> , <i>IGK</i> , <i>LAIR1</i> , <i>THADA</i>
	<i>IL2RB</i>	1	<i>MYH9</i>
<i>CRLF2</i>	<i>CRLF2</i>	3	<i>CSF2RA</i> , <i>IGH</i> , <i>P2RY8*</i>
Другие	<i>LYN</i>	2	<i>GATAD2A</i> , <i>NCOR1</i>
	<i>TYK2</i>	3	<i>MYB*</i> , <i>SMARCA4</i> , <i>ZNF340</i>
	<i>PTK2B</i>	3	<i>KDM6A</i> , <i>STAG2</i> , <i>TMEM2</i>
	<i>NTRK3</i>	1	<i>ETV6*</i>
	<i>FLT3</i>	1	<i>ZMYM2</i>
	<i>FGFR1</i>	1	<i>BCR</i>
	<i>BLNK</i>	1	<i>DNTT</i>
	<i>DGKH</i>	1	<i>ZFAND3</i>
	<i>CBL</i>	1	<i>KANK1</i>

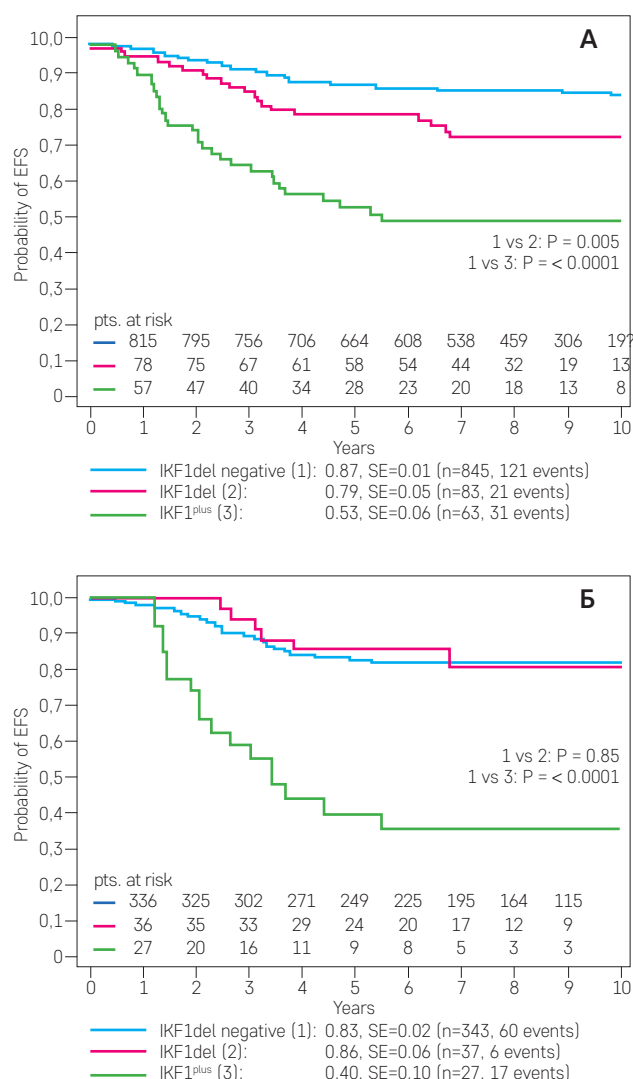
Примечание: жирным шрифтом выделены частые гены-партнеры; * возможно определение в ходе мультиплексной ПЦР.

этот показатель в группе ВП-ОЛЛ без *BCR-ABL1*-подобного профиля экспрессии. Делеции *IKZF1* чаще выявлялись в сочетании с химерными генами с участием *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB*, *JAK2*, *CSFR1*, *EPOR*, *CRLF2* (78%), чем при мутациях в генах сигнальных путей JAK-STAT или RAS (33%). Комбинация делеции *IKZF1* с мутациями в генах, кодирующих другие факторы развития лимфоидных клеток (*ETV6*, *EBF1*, *ERG*, *PAX5*, *TCF3*), встречалась в 86% случаев *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ. Пациенты, у которых было отмечено сочетание *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ с делециями *IKZF1*, имели худшие показатели выживаемости по сравнению со всеми остальными группами [13].

С учетом этой взаимосвязи появились альтернативные способы выявления пациентов с неблагоприятным прогнозом, основанные на поиске комбинации делеций *IKZF1* с делециями других генов без учета профиля экспрессии генов. Одна из таких комбинаций, предложенная группой AIEOP-BFM, получила

Рисунок 5

Прогностическое значение комбинации *IKZF1*^{плюс} и делеций *IKZF1* в общей группе пациентов (А) и группе промежуточного риска (Б) протокола AIEOP-BFM ALL 2009 у пациентов с ВП-ОЛЛ [56]



название *IKZF1*^{плюс}. Она включает в себя сочетание делеции *IKZF1* с делециями одного или более из числа следующих генов: *CDKN2A*, *CDKN2B*, *PAX5*, а также делеций в псевдоаутосомном регионе *PAR1* при обязательном отсутствии делеций *ERG*. Данная комбинация показала высокую эффективность в выделении группы с неблагоприятным прогнозом, особенно в случае сохранения МОБ к окончанию 1-й консолидации на 78-й день терапии при лечении по протоколу AIEOP-BFM ALL 2009 (рисунок 5) [56]. Комбинация *IKZF1*^{плюс} используется для стратификации пациентов промежуточной группы риска и в современном протоколе AIEOP-BFM ALL 2017. Скорее всего, большинство пациентов, которых относят к группе *IKZF1*^{плюс}, будет иметь и *BCR-ABL1*-подобный профиль экспрессии генов.

Прогностическое значение *BCR-ABL1*-подобного профиля экспрессии генов, делеций *IKZF1*, гиперэкспрессии *CRLF2*, активирующих мутаций JAK-STAT и химерных генов с участием киназ. Отдельный вопрос связан с тем, какой именно генетический фактор вносит наибольший вклад в неблагоприятный прогноз *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ: собственно *BCR-ABL1*-подобный профиль экспрессии генов, делеции *IKZF1*, гиперэкспрессия *CRLF2*, химерные гены с участием *CRLF2*, активирующие мутации JAK-STAT, или химерные гены с участием киназ.

Ранее неоднократно было показано, что *BCR-ABL1*-подобный профиль экспрессии связан с более тяжелым течением ОЛЛ у детей: такие пациенты чаще имеют инициальный гиперлейкоцитоз, замедленный клиренс бластов во время индукции, длительно сохраняют МОБ [2–4, 14, 16, 17, 36]. Поэтому неудивительно, что пациенты с *BCR-ABL1*-подобным профилем экспрессии имеют достоверно более низкие показатели выживаемости в первую очередь благодаря высокой частоте развития рецидивов. Одним из возможных путей преодоления недостаточной эффективности лечения в этой группе пациентов стал так называемый риск-адаптированный подход, основанный на измерении МОБ. Группа из госпиталя *St. Jude*, использовавшая в качестве порогового значения для перевода пациентов в группу высокого риска величину МОБ $\geq 1,0\%$ на момент окончания индукции, показала, что результаты терапии могут быть сопоставимы в группе с *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ и другими вариантами ВП-ОЛЛ. На протоколе *Total XV* 10-летняя бессобытийная выживаемость пациентов составила $86,6 \pm 4,1$ и $81,7 \pm 11,7\%$ соответственно ($p = 0,41$) [14]. При этом необходимо отметить, что всем пациентам высокой группы риска была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Схожая стратегия с плановой ТГСК в 1-й ремиссии была использована и кооператив-

ной австрало-новозеландской группой ANZCHOG, которая на протоколе ALL8 стратифицировала пациентов в группу высокого риска при наличии 1000 и более бластных клеток в периферической крови на 8-й день монотерапии преднизолоном, отсутствии клиничко-гематологической ремиссии на 33-й день и высокой величине МОБ ($> 5 \times 10^{-4}$) на 78-й день. Однако данный вариант риск-адаптированного лечения не был столь эффективен для *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ: 5-летняя БСВ составила 34% и была достоверно ниже, чем во всех других подгруппах ВП-ОЛЛ, включая даже Ph-позитивный ОЛЛ [36].

Судя по всему, гиперэкспрессия *CRLF2* сама по себе не может служить прогностическим фактором [19, 24, 47], хотя эту точку зрения не разделяет группа COG. Но и они смогли показать прогностическое значение высокой экспрессии *CRLF2* только для пациентов группы высокого риска NCI [52], в то время как наличие химерных генов с участием *CRLF2* значительно ухудшает прогноз ВП-ОЛЛ [25, 47, 52], особенно *IGH-CRLF2* [25]. Однофакторный анализ показал прогностическое значение *BCR-ABL1*-подобного профиля экспрессии (относительный риск (ОР) – 3,5; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) – 2,2–5,7; $p < 0,001$); делеций *IKZF1* (ОР – 2,8; 95% ДИ – 1,7–4,6; $p < 0,001$) и инициального лейкоцитоза выше $50 \times 10^9/\text{л}$ (ОР – 2,3; 95% ДИ – 1,4–3,8; $p = 0,001$), но не гиперэкспрессии *CRLF2* (ОР – 1,8; 95% ДИ – 1,0–3,5; $p > 0,05$) у пациентов на протоколах DCOG и COALL [19]. Вне зависимости от сочетания *BCR-ABL1*-подобного профиля экспрессии с делециями *IKZF1* вероятность рецидива была досто-

Рисунок 6

Прогностическое значение комбинации делеций *IKZF1* и *BCR-ABL1*-подобного профиля экспрессии у пациентов с ВП-ОЛЛ. Кумулятивная частота развития рецидива [19]

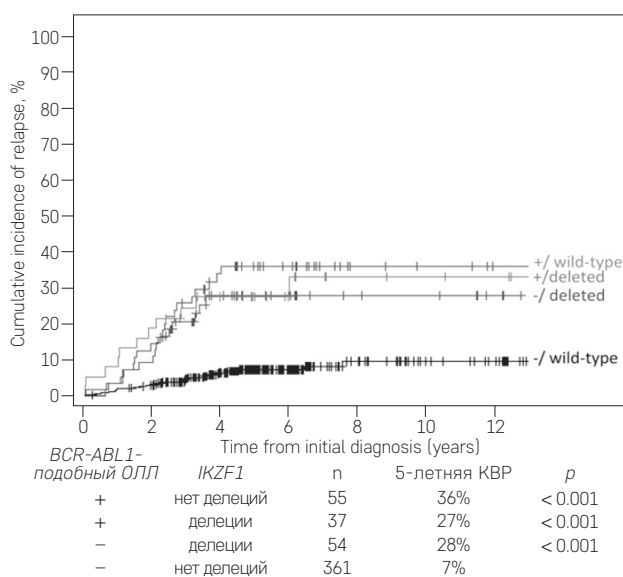


Рисунок 7

Прогностическое значение (БСВ и ОВ) наличия химерных генов с участием киназ (А) и деления по группам риска NCI (Б)

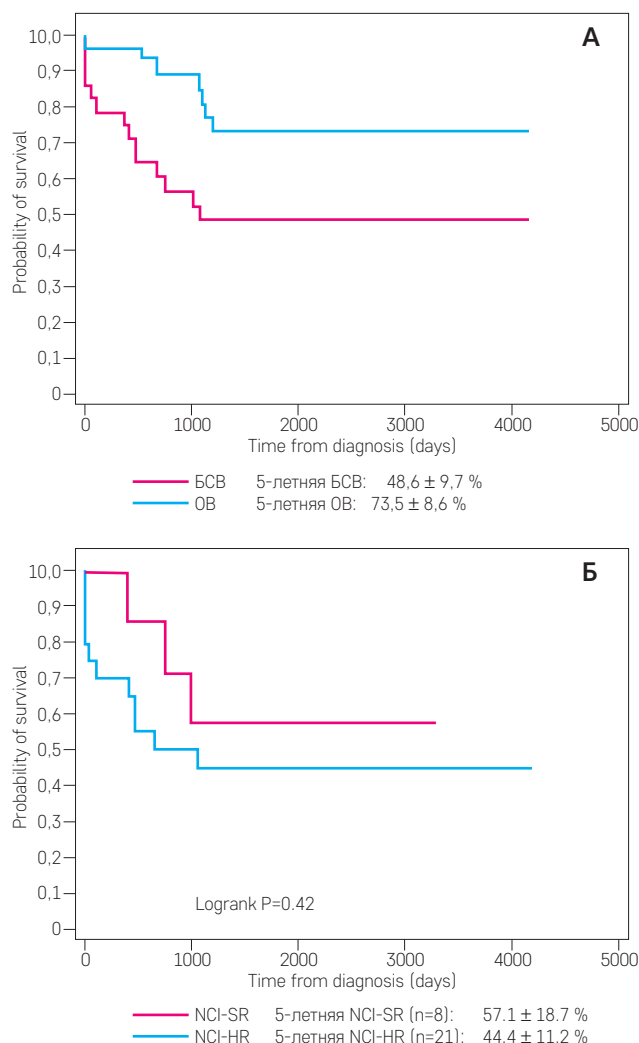


Рисунок 8

Прогностическое значение различных генетических подгрупп *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ у пациентов высокой группы риска [13]

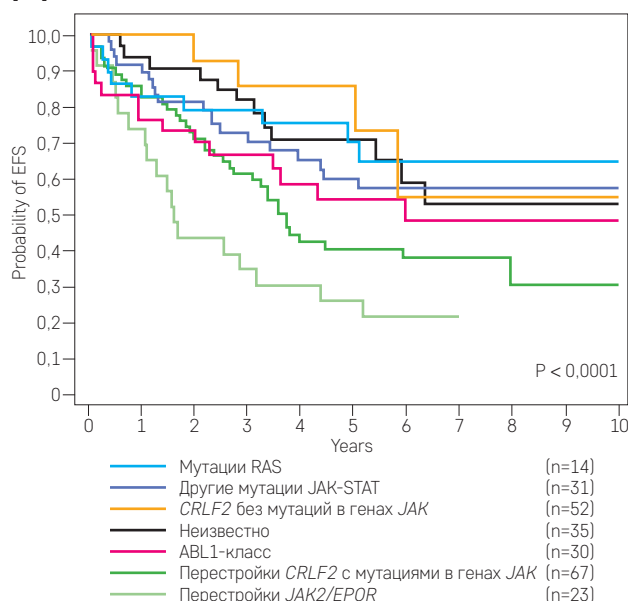
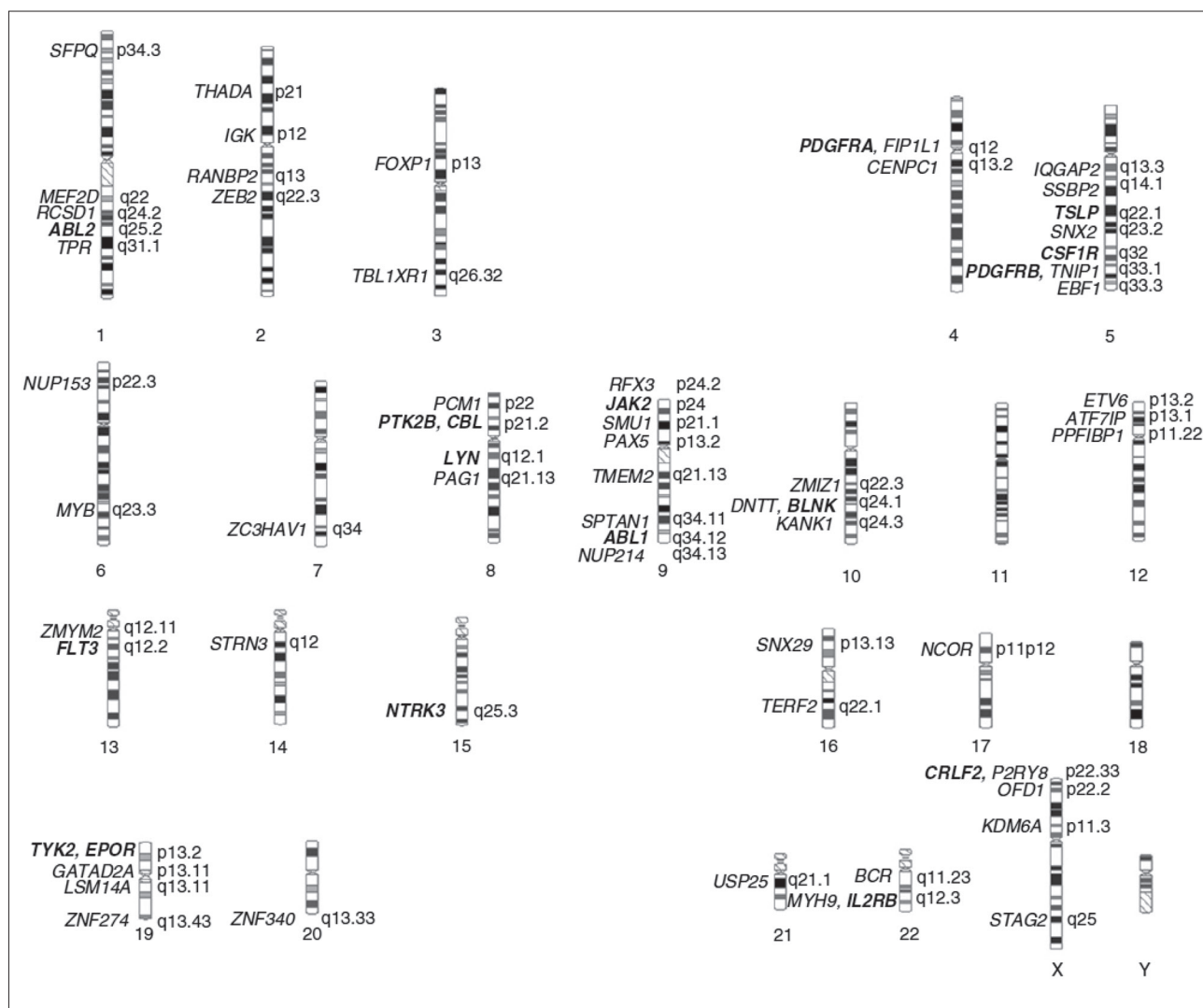


Рисунок 9

Идеограмма с локализаций генов, перестройки которых описаны при *BCR-ABL1*-подобном ОЛЛ [16]



верно выше по сравнению с ВП-ОЛЛ без данного профиля и без делеций (рисунки 6) [13, 19].

Сложно также ответить на вопрос об изолированном прогностическом значении химерных генов с участием киназ. Само по себе их наличие снижает БСВ ВП-ОЛ, что показано японскими исследователями (рисунки 7) [45]. Внутри группы *BCR-ABL1*-позитивного ОЛЛ наилучшие показатели 5-летней БСВ имели пациенты с мутациями RAS ($85,7 \pm 11,5\%$), другими мутациями JAK-STAT ($68,3 \pm 9,9\%$), в то время как прогноз пациентов с перестройками *CRLF2* и мутациями JAK-STAT, а также химерными генами с участием *EPOR/JAK2* был наименее благоприятным ($38,8 \pm 7,0$ и $26,1 \pm 8,5\%$ соответственно) (рисунки 8) [13].

Локализация генов, перестройки которых описаны при *BCR-ABL1*-подобном ОЛЛ, представлена на рисунке 9.

Диагностический алгоритм определения *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ. С нашей точки зрения, целесообразно разделить диагностический поиск на

несколько этапов по аналогии с тем, как предложено группой COG [16, 17]. Первый этап – это взаимное исключение с так называемыми неслучайными количественными и структурными генетическими аберрациями при ВП-ОЛЛ у детей, такими как высокая гипердиплоидия ($n = 51-65$), гиподиплоидный кариотип ($n < 45$), а также транслокации *t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1*, *t(1;19)(q23;p13)/TCF3-PBX1*, *t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1*, перестройки гена *MLL*, *iAMP21*. После исключения этих известных и прогностически значимых генетических перестроек остается группа пациентов с нормальным кариотипом или случайными аберрациями, которую стали называть «другие В-линейные ОЛЛ» (B-other ALL), на ее долю, по разным данным, приходится 25–35% всех случаев ОЛЛ у детей [57, 58]. Именно эта группа представляет наибольший интерес в плане выявления *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ, и именно ее целесообразно исследовать.

На втором этапе среди «других В-линейных ОЛЛ» находят пациентов с *BCR-ABL1*-подобным профилем

экспрессии генов, выделенным по данным ПЦР-РВ. И уже внутри этой группы – на третьем этапе – прицельно ведут последовательный поиск химерных генов с участием *CRLF2* и киназ ABL1-класса (*ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB*, *CSFR1*), а в случае негативного результата – поиск на перестройки *EPOR*, *NTRK3*, *JAK2* методом FISH. Параллельно проводят ПЦР на наличие *P2RY8-CRLF2*. При выявлении перестроек *CRLF2* исследуют активирующие мутации в JAK-STAT методами ПЦР-РВ и секвенирования. При отсутствии каких-либо находок применяется транскриптомный анализ.

Всем пациентам с *BCR-ABL1*-подобным профилем экспрессии генов необходимо также определение делеций в гене *IKZF1*, а также в ряде других прогностически значимых генов, ответственных за развитие В-лимфоцитов (таких как *CDKN2A*, *CDKN2B*, *PAX5*, *ERG*), и в псевдоаутосомном регионе PAR1 для оценки роли комбинации *IKZF1*^{плюс}.

Алгоритм, описанный выше, целесообразно применять также у пациентов с высокой гипердипloidией или *iAMP21* с сохранением МОБ на момент окончания индукционной терапии, так как, с одной стороны, случаи *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ описаны и у пациентов с высокой гипердипloidией, и при наличии *iAMP21* [7, 9, 16, 17], а с другой стороны, данные о прогнозе при сочетании этих показателей с *BCR-ABL1*-подобным профилем экспрессии в опубликованной литературе отсутствуют.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Tsaur G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-6221>

Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

Druy A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Литература

- Arber D., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M., Le Beau M. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 27(20): 2391–405.
- Den Boer M., van Slegtenhorst M., De Menezes R., Cheok M., Buijs-Gladines J., Peters S., et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol* 2009; 10 (2): 125–34.
- Mullighan C., Su X., Zhang J., Radtke L., Phillips L., Miller C., et al. Deletion of *IKZF1* and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2009; 360 (5): 470–80.
- Mullighan C., Zhang J., Harvey R., Collins-Underwood J., Schulman B., Phillips L., et al. JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106 (23): 9414–8.
- Yeoh E., Ross M., Shurtleff S., Williams W., Patel D., Mahfouz R., et al. Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell* 2002; 1 (2):133–43.
- Ross M., Zhou X., Song G., Shurtleff S., Girtman K., Williams W., et al. Classification of pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Blood* 2003; 102 (8): 2951–9.
- Boer J., Marchante J., Evans W., Horstmann M., Escherich G., Pieters R., et al. BCR-ABL1-like cases in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a comparison between DCOG/Erasmus MC and COG/St. Jude signatures. *Haematologica* 2015; 100 (9): e354–7.
- Roberts K., Morin R., Zhang J., Hirst M., Zhao Y., Su X., et al. Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2012; 22 (2): 153–66.
- Boer J., Steeghs E., Marchante J., Boeree A., Beaudoin J., Beverloo H., et al. Tyrosine kinase fusion genes in pediatric BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget* 2017; 8 (3): 4618–28.
- Harvey R., Mullighan C., Wang X., Dobbin K., Davidson G., Bedrick E., et al. Identification of novel cluster groups in pediatric high-risk B-precursor acute lymphoblastic leukemia with gene expression profiling: correlation with genome-wide DNA copy number alterations, clinical characteristics, and outcome. *Blood* 2010; 116 (23): 4874–84.
- Loh M., Zhang J., Harvey R., Roberts K., Payne-Turner D., Kang H., et al. Tyrosine kinome sequencing of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group TARGET Project. *Blood* 2013; 121 (3): 485–8.
- Harvey R., Kang H., Roberts K., Atlas S., Bedrick E., Gastier-Foster J., et al. Development and validation of a highly sensitive and specific gene expression classifier to prospectively screen and identify B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients with a Philadelphia chromosome-like ("Ph-like" or "BCR-ABL1-Like") signature for therapeutic targeting and clinical intervention. 55th ASH meeting, New Orleans, December 7–10. *Blood* 2013; 122: 826.
- Roberts K., Li Y., Payne-Turner D., Harvey R., Yang Y., Pei D., et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371 (11): 1005–15.
- Roberts K., Pei D., Campana D., Payne-Turner D., Li Y., Cheng C., et al. Outcomes of children with BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia treated with

- risk-directed therapy based on the levels of minimal residual disease. *J Clin Oncol* 2014; 32 (27): 3012–20.
15. Tasian S., Hurtz C., Wertheim G., Bailey N., Lim M., Harvey R., et al. High incidence of Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia in older adults with B-ALL. *Leukemia* 2017; 31 (4): 981–4.
 16. Reshmi S., Harvey R., Roberts K., Stonerock E., Smith A., Jenkins H., et al. Targetable kinase gene fusions in high-risk B-ALL: a study from the Children's Oncology Group. *Blood* 2017; 129 (25): 3352–61.
 17. Roberts K., Reshmi S., Harvey R., Chen I., Patel K., Stonerock E., et al. Genomic and outcome analyses of Ph-like ALL in NCI standard-risk patients: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2018; 132 (8): 815–24.
 18. Boer J., den Boer M. BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukaemia: From bench to bedside. *Eur J Cancer* 2017; 82: 203–18.
 19. Veer van der A., Waanders E., Pieters R., Willemse M., Van Reijmersdal S., Russell L., et al. Independent prognostic value of BCR-ABL1-like signature and IKZF1 deletion, but not high CRLF2 expression, in children with B-cell precursor ALL. *Blood* 2013; 122 (15): 2622–9.
 20. Boer J., Koenders J., van der Holt B., Exalto C., Sanders M., Cornelissen J., et al. Expression profiling of adult acute lymphoblastic leukemia identifies a BCR-ABL1-like subgroup characterized by high non-response and relapse rates. *Haematologica* 2015; 100 (7): e261–4.
 21. Herold T., Schneider S., Metzeler K., Neumann M., Hartmann L., Roberts K., et al. Adults with Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia frequently have IGH-CRLF2 and JAK2 mutations, persistence of minimal residual disease and poor prognosis. *Haematologica* 2017; 102 (1): 130–8.
 22. Mullighan C., Collins-Underwood J., Phillips L., Loudin M., Liu W., Zhang J., et al. Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor- and Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2009; 41 (11): 1243–6.
 23. Harvey R., Mullighan C., Chen I., Wharton W., Mikhail F., Carroll A., et al. Rearrangement of CRLF2 is associated with mutation of JAK kinases, alteration of IKZF1, Hispanic/Latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010; 115 (26): 5312–21.
 24. Schwab C., Enshaie A., Roberts K., Russell L., Harvey R., I-Ming L., et al. The frequency and outcome of Ph-like ALL associated abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukaemia treated on MRC UKALL2003 58th ASH meeting, San Diego, December 3–6, 2016. *Blood* 2016; 128: 2914.
 25. Schmäh J., Fedders B., Panzer-Grümayer R., Fischer S., Zimmermann M., Dagdan E., et al. Molecular characterization of acute lymphoblastic leukemia with high CRLF2 gene expression in childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (10): e26539.
 26. Moorman A., Richards S., Martineau M., Cheung K., Robinson H., Jalali G., et al. Outcome heterogeneity in childhood high-hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2003; 102 (8): 2756–62.
 27. Graux C., Cools J., Melotte C., Quentmeier H., Ferrando A., Levine R., et al. Fusion of NUP214 to ABL1 on amplified episomes in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2004; 36 (10): 1084–9.
 28. Cirmena G., Aliano S., Fugazza G., Bruzzone R., Garuti A., Bocciardi R., et al. A BCR-JAK2 fusion gene as the result of a t(9;22)(p24;q11) in a patient with acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2008; 183 (2): 105–8.
 29. Griesinger F., Hennig H., Hillmer F., Podleschny M., Steffens R., Pies A., et al. A BCR-JAK2 fusion gene as the result of a t(9;22)(p24;q11.2) translocation in a patient with a clinically typical chronic myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2005; 44 (3): 329–33.
 30. Shochat C., Tal N., Bandapalli O., Palmi C., Ganmore I., te Kronnie G., et al. Gain-of-function mutations in interleukin-7 receptor- α (IL7R) in childhood acute lymphoblastic leukemias. *J Exp Med* 2011; 208 (5): 901–8.
 31. Zenatti P., Ribeiro D., Li W., Zuurbier L., Silva M., Paganin M., et al. Oncogenic IL7R gain-of-function mutations in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2011; 43 (10): 932–9.
 32. Zhang J., Ding L., Holmfeldt L., Wu G., Heatley S.-L., Payne-Turner D., et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2012; 481 (7380): 157–63.
 33. Roberts K., Yang Y., Payne-Turner D., Lin W., Files J., Dickerson K., et al. Oncogenic role and therapeutic targeting of ABL-class and JAK-STAT activating kinase alterations in Ph-like ALL. *Blood Adv* 2017; 1 (20): 1657–71.
 34. Tasian S., Assad A., Hunter D., Du Y., Loh M. A Phase 2 Study of Ruxolitinib with Chemotherapy in Children with Philadelphia Chromosome-like Acute Lymphoblastic Leukemia (INCB18424-269/AALL1521): Dose-Finding Results from the Part 1 Safety Phase 60th ASH meeting, San Diego, December 7–10, 2018. *Blood* 2018; 132: 555.
 35. Siegele B.J., Nardi V. Laboratory testing in BCR-ABL1-like (Philadelphia-like) B-lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Am J Hematol* 2018; 93 (7): 971–7.
 36. Heatley S., Sadras T., Kok C., Nievergall E., Quek K., Dang P., et al. High prevalence of relapse in children with Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia despite risk-adapted treatment. *Haematologica* 2017; 102 (12): e490–e493.
 37. Chiaretti S., Messina M., Grammatico S., Picocchi A., Fedullo A., Di Giacomo F., et al. Rapid identification of BCR/ABL1-like acute lymphoblastic leukaemia patients using a predictive statistical model based on quantitative real time-polymerase chain reaction: clinical, prognostic and therapeutic implications. *Br J Haematol* 2018; 181 (5): 642–52.
 38. Jain N., Roberts K., Jabbour E., Patel K., Eterovic A., Chen K., et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. *Blood* 2017; 129 (5): 572–81.
 39. Chiaretti S., Li X., Gentleman R.,

- Vitale A., Wang K., Mandelli F., et al. Gene expression profiles of B-lineage adult acute lymphocytic leukemia reveal genetic patterns that identify lineage derivation and distinct mechanisms of transformation. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (20): 7209–19.
40. Haferlach T., Kohlmann A., Wiczorek L., Basso G., Kronnie G.T., Bene M.C., et al. Clinical utility of microarray-based gene expression profiling in the diagnosis and subclassification of leukemia: report from the International Microarray Innovations in Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2529–37.
 41. Hoffmann K., Firth M., Beesley A., Freitas J., Ford J., Senanayake S., et al. Prediction of relapse in paediatric pre-B acute lymphoblastic leukaemia using a three-gene risk index. *Br J Haematol* 2008; 140 (6): 656–64.
 42. Ernst T., Score J., Deininger M., Hidalgo-Curtis C., Lackie P., Ershler W., et al. Identification of FOXP1 and SNX2 as novel ABL1 fusion partners in acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2011; 153 (1): 43–6.
 43. Soler G., Radford-Weiss I., Ben-Abdelali R., Mahlaoui N., Ponceau J., Macintyre E., et al. Fusion of ZMIZ1 to ABL1 in a B-cell acute lymphoblastic leukaemia with a t(9;10)(q34;q22.3) translocation. *Leukemia* 2008; 22 (6): 1278–80.
 44. Chiaretti S., Brugnoletti F., Messina M., Paoloni F., Fedullo A-L., Piciocchi A., et al. CRLF2 overexpression identifies an unfavourable subgroup of adult B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia lacking recurrent genetic abnormalities. *Leuk Res* 2016; 41: 36–42.
 45. Imamura T., Kiyokawa N., Kato M., Imai C., Okamoto Y., Yano M., et al. Characterization of pediatric Philadelphia-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with kinase fusions in Japan. *Blood Cancer J* 2016; 6: e419.
 46. Yap K., Furtado L., Kiyotani K., Curran E., Stock W., McNeer J., et al. Diagnostic evaluation of RNA sequencing for the detection of genetic abnormalities associated with Ph-like acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Leuk Lymphoma* 2017; 58 (4): 950–8.
 47. Palmi C., Vendramini E., Silvestri D., Longinotti G., Frison D., Cario G., et al. Poor prognosis for P2RY8-CRLF2 fusion but not for CRLF2 over-expression in children with intermediate risk B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2012; 26 (10): 2245–53.
 48. Kuiper R., Waanders E., van der Velten V., van Reijmersdal S., Venkatachalam R., Scheijen B., et al. IKZF1 deletions predict relapse in uniformly treated pediatric precursor B-ALL. *Leukemia* 2010; 24: 1258–64.
 49. Kuiper R., Schoenmakers E., van Reijmersdal S., Hehir-Kwa J., van Kessel A., van Leeuwen F., et al. High-resolution genomic profiling of childhood ALL reveals novel recurrent genetic lesions affecting pathways involved in lymphocyte differentiation and cell cycle progression. *Leukemia* 2007; 21: 1258–66.
 50. Mullighan C., Goorha S., Radtke I., Miller C., Coustan-Smith E., Dalton J., et al. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2007; 446: 758–64.
 51. Dörge P., Meissner B., Zimmermann M., Moericke A., Schrauder A., Bouquin J.P., et al. IKZF1 deletion is an independent predictor of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia treated according to the ALL-BFM 2000 protocol. *Haematologica* 2013; 98: 428–32.
 52. Chen I.-M., Harvey R., Mullighan C., Gastier-Foster J., Wharton W., Kang H., et al. Outcome modeling with CRLF2, IKZF1, JAK, and minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group Study. *Blood* 2012; 119 (15): 3512–22.
 53. Palmi C., Valsecchi M.G., Longinotti G., Silvestri D., Carrino V., Conter V., et al. What is the relevance of Ikaros gene deletions as a prognostic marker in pediatric Philadelphia-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia? *Haematologica* 2013; 98: 1226–31.
 54. Öfverholm I., Tran A.N., Heyman M., Zachariadis V., Nordenskjöld M., Nordgren M., et al. Impact of IKZF1 deletions and PAX5 amplifications in pediatric B-cell precursor ALL treated according to NOPHO protocols. *Leukemia* 2013; 27: 1936–9.
 55. Цайр Г.А., Друй А.Е., Солодовников А.Г., Попов А.М., Шапочник А.П., Вахонина Л.В. и др. Делеции гена *IKZF1* – независимый прогностический фактор у детей с острым лимфобластным лейкозом из В-линейных предшественников. *Онкогематология* 2016; 11 (4): 33–48.
 56. Stanulla M., Dagdan E., Zaliouva M., Möricke A., Palmi C., Cazzaniga G., et al. IKZF1^{plus} defines a new minimal residual disease-dependent very-poor prognostic profile in pediatric b-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2018; 36 (12): 1240–9.
 57. Pui C.-H., Relling M., Downing J. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350 (15): 1535–48.
 58. Pieters R., Carroll W. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55 (1): 1–20.

Осложнения при постановке и эксплуатации центральных венозных катетеров

А.Б. Сугак¹, В.В. Щукин^{1,2}, А.Н. Константинова¹, Е.В. Феоктистова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский 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

Центральные венозные катетеры (ЦВК) широко используют у пациентов с рядом тяжелых заболеваний для проведения полного парентерального питания, химиотерапии, длительной антибиотикотерапии, гемодиализа, при лечении в отделениях интенсивной терапии, регулярных заборах крови для анализа. ЦВК значительно облегчают медикам ведение таких пациентов и улучшают качество их жизни, однако могут быть источником различных осложнений – венозных тромбозов, катетер-ассоциированных инфекций, повреждений прилежащих органов. В последние три десятилетия благодаря совершенствованию конструкции устройств венозного доступа и прогрессу в области визуализационных технологий значительно увеличилась частота успешных постановок ЦВК и снизилось количество связанных с ними осложнений. В обзоре освещены механизмы возникновения, клинические проявления, методы диагностики и лечения, а также способы предотвращения наиболее часто встречающихся и некоторых редких осложнений, которые могут возникать в процессе постановки и при эксплуатации ЦВК.

Ключевые слова: центральный венозный катетер, осложнения, диагностика, лечение

Сугак А.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 127–139.

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-127-139

Контактная информация:

Сугак Анна Борисовна, д-р мед. наук, врач ультразвуковой диагностики, отделение ультразвуковой диагностики НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: sugak08@mail.ru

Complications of central venous catheters insertion and exploitation

A.B. Sugak¹, V.V. Shchukin^{1,2}, A.N. Konstantinova¹, E.V. Feoktistova¹

¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

² Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

Central venous catheters (CVC) are commonly used in patients with a number of serious diseases for total parenteral nutrition, chemotherapy, long-term antibiotic therapy, hemodialysis, treatment in intensive care units, regular blood sampling. CVC greatly facilitate the management of such patients and improve their quality of life, however, they can be a source of various complications – venous thrombosis, catheter-associated infections, damage to the adjacent organs. Over the past three decades advances in the venous access devices and visualization technologies has significantly increased the success of the CVC insertions and decreased the frequency of complications. The review highlights the mechanisms of occurrence, clinical manifestations, methods of diagnosis and treatment, and ways of preventing both the most common and some rare complications that may occur during the insertion and exploitation of CVC.

Key words: central venous catheter, complications, diagnostics, treatment

Sugak A.B., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (1): 127–139.

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-127-139

© 2019 by NMRC PHOI

Correspondence:

Anna B. Sugak, MD, PhD, doctor of ultrasound diagnostics, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: sugak08@mail.ru

Постоянный венозный доступ требуется при ведении пациентов с рядом тяжелых заболеваний, которым необходимы полное парентеральное питание, химиотерапия, длительная антибиотикотерапия, гемодиализ, лечение в отделениях интенсивной терапии, регулярные заборы крови для анализа. В 1980-х годах для этих целей начали использовать центральные венозные катетеры (ЦВК), что значительно облегчило медикам лечение таких пациентов и улучшило качество их жизни, позволяя избежать повторных венепункций, сопровождающихся болью и психологической травмой [1–3]. Однако,

имея бесспорные преимущества, венозные катетеры могут быть источником различных, в том числе опасных для жизни, осложнений – венозных тромбозов, катетер-ассоциированных инфекций, повреждения прилежащих органов. Развитие визуализационных методов, совершенствование техники венозного доступа и конструкций самих катетеров снизили частоту и изменили спектр возможных осложнений. До применения визуализационного контроля при установке ЦВК частота осложнений в раннем периоде составляла до 19%, а в результате широкого использования ультразвука и рентгеноскопии снизилась

до 4–7% [2, 4, 5]. Тем не менее по-прежнему актуальны вопросы предотвращения, ранней диагностики и лечения осложнений, связанных с установкой и эксплуатацией ЦВК.

Типы ЦВК. Все ЦВК разработаны таким образом, чтобы их дистальный конец находился в месте впадения верхней полой вены (ВПВ) в правое предсердие – в центральной венозной системе [6]. ЦВК делят на нетуннелируемые и туннелируемые катетеры, порт-системы, периферически имплантируемые центральные катетеры и катетеры для афереза или диализа [3, 6, 7]. Нетуннелируемые катетеры используют для краткосрочной терапии при операциях или в отделениях интенсивной терапии; туннелируемые ЦВК – в случаях терапии средней и большой продолжительности – для полного парентерального питания, химиотерапии. Гемодиализные катетеры имеют большой калибр с множеством отверстий, расположенных в шахматном порядке, для обеспечения большей скорости потока и предотвращения потока в обратном направлении. Порт – полностью имплантируемая система для венозного доступа: камера, имплантируемая в подкожные ткани, присоединяется к катетеру; доступ к камере осуществляется чрескожно с помощью иглы Губера. Порты, как правило, используют для периодической терапии: инфузии антибиотиков при муковисцидозе, инфузии факторов крови при гемофилии.

Рекомендации по технике постановки и положению конца ЦВК. Руководства по обеспечению венозного доступа рекомендуют проводить катетеризации вен под визуальным контролем с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), рентгеноскопии и под контролем ЭКГ [3, 8]. Ультразвуковой контроль при катетеризации внутренней яремной вены (ВЯВ) снижает частоту таких осложнений, как пункция артерии, множественные попытки катетеризации и пневмоторакс, уменьшает продолжительность процедуры постановки [9, 10]. УЗИ повышает частоту успешных катетеризаций, позволяя избежать пункции непригодных для этого вен (гипоплазированных, стенозированных или тромбированных). Рентгеноскопия помогает при определении длины ЦВК и точного расположения его конца. Частота успешных постановок ЦВК под визуализационным контролем достигает 99,2% [11].

Оптимальная позиция конца ЦВК до сих пор остается спорным вопросом. Согласно рекомендациям конец катетера следует располагать в области нижней трети ВПВ [12] либо в области cavo-atriального соединения во избежание перфорации миокарда и тампонады сердца [13]. Однако существуют преимущества и при расположении конца ЦВК в верхней трети правого предсердия – при этом обеспечивается более высокая скорость потока и значительно уве-

личивается срок службы катетера, снижается риск развития тромбов на конце катетера и венозных стенозов по сравнению с более высоким расположением конца катетера в ВПВ [14].

Классификация осложнений, возникающих при постановке и эксплуатации ЦВК. Традиционно осложнения классифицируют по времени их возникновения: ранние осложнения возникают в период между постановкой катетера и первым его использованием, поздние – в последующий период [4, 5].

Факторы риска, предрасполагающие к развитию осложнений при постановке катетера: лучевая терапия или хирургические вмешательства в области венозного доступа, предшествующие постановке ЦВК; отсутствие опыта у оператора; ожирение; гиповолемия или отечный синдром у пациента; множественные попытки постановки ЦВК [3, 7]. При одной попытке пункции вероятность неудачи составляет 1,6%; при двух попытках – 10,2%; при трех и более – 43,2% [15]. Общая частота ранних осложнений при постановке ЦВК – 4,5% [15]. Наиболее частые осложнения: пневмоторакс, мальпозиция конца ЦВК и пункция артерии [16].

Ранние осложнения

Повреждение (пункция) артерии. Использование ультразвукового контроля значительно снизило частоту этого осложнения, позволив визуализировать сосудистую анатомию непосредственно во время постановки ЦВК. Пункции артерии до сих пор случаются с частотой менее 1% вследствие недостатка опыта оператора, сложной анатомии вен и трудностей, связанных с размером тела пациента [17]. Частота пункции артерии выше при пункции бедренной и ВЯВ, чем подключичной вены [16, 18]. Пункции артерии при катетеризации обычно бессимптомны, но около 30% из них могут иметь проявления в виде гематомы и гемоторакса при массивном кровотечении, а также неврологических нарушений в результате эмболизации и тромбоза при поздней диагностике [18]. Как только обнаружены признаки пункции артерии (появление алой крови, пульсирующий поток через иглу) или если на рентгеноскопии обнаружено расположение проводника в артерии, использование доступа должно быть прекращено, проводник или игла – удалены, а место пункции необходимо сдавить до остановки кровотечения. Если катетер уже установлен, достаточно его удалить и наложить давящую повязку на место пункции. Однако, если использовали катетер большого диаметра или катетер находился в артерии длительное время, может потребоваться более сложное вмешательство вплоть до хирургического. В таких случаях катетер не следует удалять, пока не разработан план лече-

ния, поскольку сам катетер может выступать в качестве тампонады места повреждения [5, 7].

Артериовенозные фистулы и псевдоаневризмы. Эти осложнения могут возникнуть как в раннем периоде, так и спустя продолжительное время. Артериовенозные фистулы возникают в результате первичного повреждения стенки артерии во время постановки катетера или в отдаленные сроки в результате эрозии прилежащей артерии венозным катетером [5]. Псевдоаневризмы могут быть бессимптомны или проявляются как болезненная пульсирующая масса с отеком окружающих тканей. Артериовенозные фистулы устраняют постановкой спирали или стента в место соединения сосудов. Псевдоаневризмы лечат консервативно, выполняя компрессию под ультразвуковым контролем, либо инвазивно – введением тромбина или постановкой спирали (обычно у взрослых). Хирургическое лечение показано редко.

Пневмоторакс и пневмомедиастинум. Пневмоторакс, пневмомедиастинум и/или гемоторакс наиболее часто возникают при постановке венозного катетера в подключичную вену вследствие непосредственной пункции париетальной плевры кончиком иглы или венозным расширителем. После введения в клиническую практику ультразвукового контроля при постановке ЦВК частота этого осложнения значительно уменьшилась и составляет около 1% [5, 19]. Пневмоторакс диагностируют с помощью УЗИ во время постановки катетера либо с помощью рентгеноскопии и КТ грудной клетки (рисунки 1 А). Исключение составляют случаи, когда пневмоторакс имеет значимые размеры и когда у пациента имеются респираторные нарушения по другим причинам; у по-

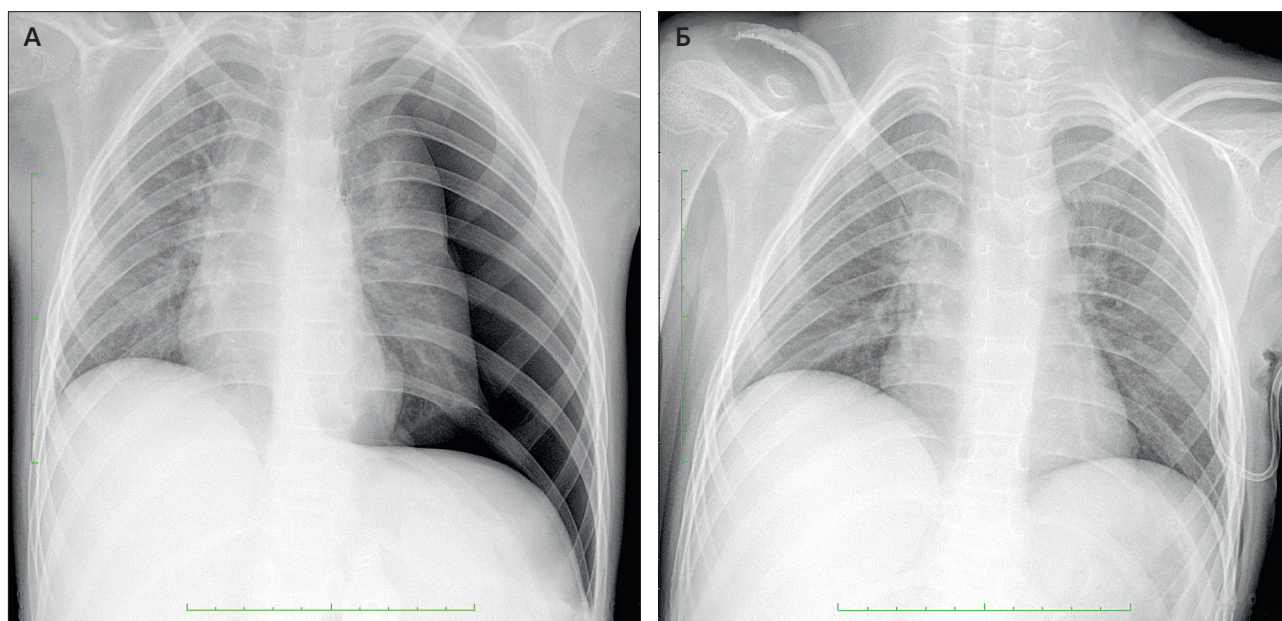
давляющего большинства пациентов симптоматика отсутствует. Тактика ведения пневмоторакса зависит от клинических проявлений. Цель лечения – удалить воздух из плевральной полости. Если у пациента нет клинических симптомов, он гемодинамически стабилен и пневмоторакс составляет менее 15% объема легкого, его ведут консервативно подачей 100%-го кислорода через маску. Однако, если у пациента имеются тахипноэ, тахикардия, гипотензия и невозможно поддерживать уровень оксигенации подачей 100%-го кислорода (как при напряженном пневмотораксе), следует провести торакостомию с постановкой дренажа (рисунки 1 Б).

Хилоторакс (хилоперикард). Редко в результате венозного застоя и повреждения лимфатических протоков при постановке ЦВК могут развиваться хилоторакс и хилоперикард. Катетеризация внутренней яремной и подключичной вен с левой стороны сопровождается большим риском повреждения лимфатических сосудов, связанным с анатомическим расположением грудного протока, однако это осложнение отмечается и при проведении венозного доступа справа. Для устранения повреждения лимфатических сосудов применяют оксид азота, торакоскопическое наложение фибринового клея и чрескожную установку спирали. Перед применением инвазивных методов лечения следует предпринять попытку ведения этого осложнения с помощью полного парентерального питания или энтерального питания с низким содержанием жира [18, 20].

Кровотечение (гематома). Кровотечение различной степени выраженности из места постановки катетера может наблюдаться у пациентов с ге-

Рисунок 1

Рентгенограммы грудной клетки пациента: А – пневмоторакс слева в результате повреждения плевры при постановке ЦВК; Б – купирование пневмоторакса постановкой плеврального дренажа (собственные данные)



матологическими заболеваниями, коагулопатиями и у пациентов, получающих терапию гепарином (рисунки 2). Во избежание этого рекомендуется проводить плановую постановку ЦВК при уровне тромбоцитов более 75×10^9 г/л. Однако при осторожном обращении с иглами и проводниками возможна постановка центральных и периферических катетеров по экстренным показаниям при уровне тромбоцитов менее 50×10^9 г/л [3, 5]. Частота развития гематом при постановке ЦВК с радиологическим контролем составляет от 0,5 до 4,7% [7, 19]. Продолжительное, но легкое сдавливание обычно уменьшает размер гематомы и останавливает дальнейшее кровотечение. В некоторых случаях для остановки кровотечения может понадобиться коагуляционная гемостатическая губка. Гематомы, возникающие в месте пункции, в большинстве случаев небольшие и клинически не значимые. Однако, если появляются клинические симптомы, следует использовать холод и гемостатические препараты до остановки кровотечения. Убедившись, что гематома не увеличивается, следует наложить теплый компресс и назначить нестероидные противовоспалительные препараты. Следует иметь в виду, что у пациентов в критическом состоянии гематомы могут инфицироваться и приводить к развитию абсцессов. Очень редко крупные гематомы требуют хирургического удаления – дренирования или аспирации [5, 7, 20].

Аритмия. Аритмия может возникать во время постановки ЦВК в результате непосредственного контакта проводника со стенкой правого предсердия.

Рисунок 2

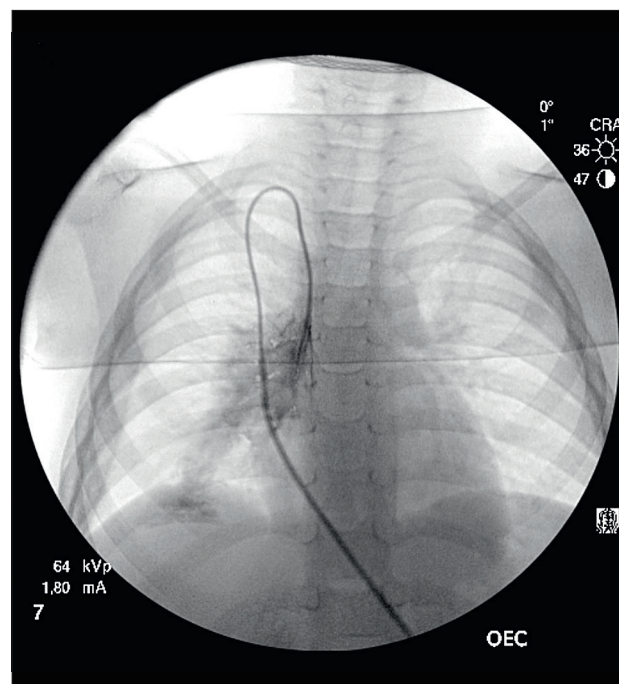
Крупная подкожная гематома у пациента как результат повторных попыток постановки ЦВК (собственные данные)



Как правило, это доброкачественные и бессимптомные преждевременные сокращения желудочков, которые встречаются менее чем в 1% случаев. Если проводник или катетер постоянно находится вблизи атриовентрикулярного узла, расположенного рядом с трикуспидальным клапаном, у пациента может развиться суправентрикулярная тахикардия. Это тахикардия с укорочением комплекса QRS, клинически она проявляется учащенным сердцебиением, головокружением, диспноэ и болями в груди. В редких случаях может произойти полная блокада и остановка сердца [18]. У детей расстояние между устьем ВПВ и трикуспидальным клапаном мало, и риск возникновения нарушений ритма выше, если конец катетера находится в правом предсердии и скользит вверх-вниз в камере при движениях пациента. Нарушений ритма можно избежать, располагая проводник и конец катетера не ниже верхней части правого предсердия. Если у пациента в анамнезе были преждевременные желудочковые сокращения, проводник/катетер следует располагать в просвете ВПВ. Коррекция положения конца катетера обычно разрешает ситуацию. При возникновении тахикардии сначала следует провести вагусные маневры: кашель, пробу Вальсальвы, массаж каротидного синуса, положить на лицо холодное мокрое полотенце. Если пациент не восстанавливает ритм после стимуляции блуждающего нерва, в дополнение к коррекции положения или удалению катетера следует провести внутривенное введение амиодарона [5, 7, 20]. В тяжелых случаях может потребоваться электрическая стимуляция.

Рисунок 3

Экстравазация контраста в плевральную полость при проведении рентгенографии с контрастированием у пациента с повреждением стенки вены и плевры (собственные данные)



Воздушная эмболия. Воздушная эмболия может произойти во время постановки катетера в вену в интервале между удалением расширителя и расслаиванием оболочки расщепляемого интрадьюсера, а также по неосторожности в результате попадания пузырьков воздуха при промывании катетера или введении гепарина. Отрицательное внутригрудное давление во время вдоха может втянуть воздух в просвет катетеризированной вены. Это осложнение встречается с частотой до 0,8% [7, 11]. Воздушные эмболы могут быть обнаружены прямой визуализацией при рентгеноскопии грудной клетки, по звуковому рисунку воздуха в сосуде при доплеровском исследовании или на основании внезапной десатурации. У пациентов с небольшой эмболией, как правило, нет клинических проявлений. Большие эмболы могут достигнуть легочной артерии и привести к гипоксии, что сопровождается кашлем, бронхоспазмом, тахипноэ и тахикардией. Осложнение может быть предотвращено быстрым сжатием оболочки катетера или удалением расширителя и проводника во время глубокого вдоха или устойчивого выдоха пациента. Если воздушная эмболия проявляется клинически, пациента следует немедленно расположить в левой латеральной декубитальной позиции для предотвращения дальнейшего движения пузырьков воздуха к легочной артерии и образования воздушной пробки. Это позволяет потоку крови двигаться через левую ветвь легочной артерии к легким, при этом большая часть воздуха смещается в латеральную часть правого предсердия и в правое легкое. Этот маневр

может быть неэффективен, если левое легкое отсутствует или значительно повреждено. При повышении давления в правых отделах сердца возможны более серьезные последствия при смещении воздуха через овальное окно в большой круг кровообращения. Пациенту дают 100%-й кислород через лицевую маску и внимательно за ним наблюдают до тех пор, пока витальные функции не придут в исходное состояние. Небольшая воздушная эмболия обычно разрешается самостоятельно в течение нескольких минут, однако массивная воздушная эмболия ассоциируется с брадикардией, тяжелыми осложнениями и смертностью в 23–50% случаев [4, 21]. В тяжелых случаях для реабсорбции воздуха может потребоваться гипербарическая оксигенация [5, 7, 20].

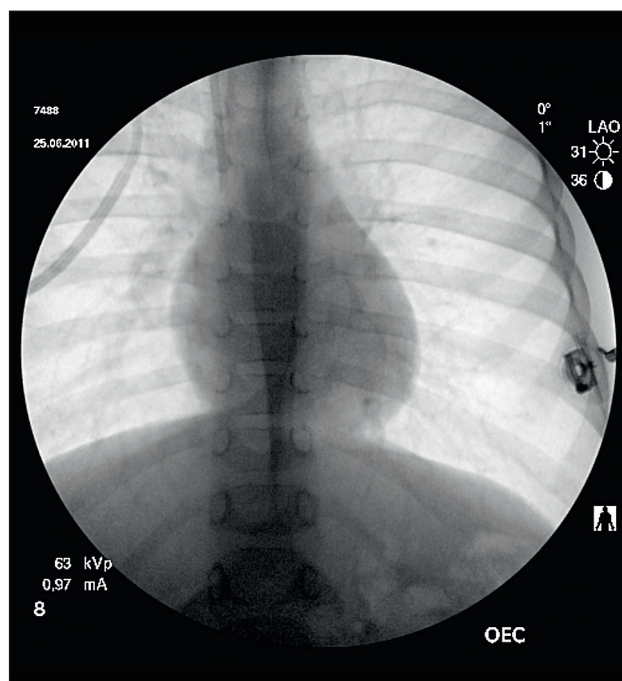
Повреждение центральных вен или правого предсердия. Крайне редко во время катетеризации может произойти разрыв вен средостения, ВПВ или правого предсердия вследствие травмы концом расширителя или проводника. Если проводник или расширитель изначально виден в просвете сосуда, а затем обнаруживается в экстравазальном пространстве, следует предположить разрыв вены (рисунк 3). УЗИ или рентгенография может подтвердить наличие гемоперикарда (рисунк 4) – это показание к немедленному хирургическому вмешательству, которое может варьировать от прямого ушивания дефекта до комплексной реконструкции сосудов аутологичными тканями или бычьим перикардом. Частота смертельного исхода в таких случаях очень высока. Этого катастрофического осложнения можно избежать при осторожном обращении с оборудованием и внимательном рентгеноскопическом наблюдении за проводником, введением и удалением расщепляемого интрадьюсера во время постановки [17]. Для уточнения диагноза используют рентгеновское исследование, КТ или МРТ с контрастированием. Если не произошло выраженной экстравазации и большого скопления жидкости, как правило, достаточно наблюдения и коррекции дефицита свертывания [5, 20].

Повреждение нервов. При катетеризации центральных вен крайне редко могут быть повреждены нервы: плечевое сплетение, симпатические узлы, диафрагмальный и возвратный гортанный нервы с параличом голосовых связок. Возможные механизмы их повреждения: прямая травма иглой или расширителем, сдавление периневральной гематомой, тромбом или фиброзом [22]. Нервная проводимость после повреждения восстанавливается в течение 6–12 мес. [7, 20].

Мальпозиция ЦВК. При катетеризации ВЯВ конец катетера может попасть в несколько вен – в *v. azygos*, противоположную брахиоцефальную вену, НПВ; при катетеризации подключичной вены – в противоположную брахиоцефальную вену, ВЯВ, наружную яремную

Рисунок 4

Шарообразный контур сердца на рентгенограмме грудной клетки у пациента с гемоперикардом вследствие перфорации миокарда проводником при постановке ЦВК (собственные данные)



и позвоночную вены (рисунк 5) [23]. При катетеризации бедренным доступом возможна мальпозиция в восходящую поясничную или почечную вену. Если мальпозиция вовремя не обнаружена, при эксплуатации катетера поток инфузии будет направляться против тока крови. Неправильное положение ЦВК может привести к развитию таких осложнений, как флебит, перфорация сосуда, венозный тромбоз и окклюзия просвета вены. Мальпозиция более вероятна при наличии стеноза или окклюзии центральных вен. Встречается это осложнение относительно часто – в 5% случаев [24]; вторичная или самопроизвольная мальпозиция после успешной постановки – в 6% [7].

При ультразвуковом или рентгеновском контроле после постановки ЦВК из-за неожиданной позиции катетера могут быть выявлены венозные аномалии. Персистирующая или добавочная левая ВПВ – наибо-

лее часто встречающаяся аномалия сосудов грудной клетки [25]. В эмбриогенезе правая передняя кардиальная и общая кардиальная вены в норме формируют правую ВПВ, а каудальная часть левой передней кардиальной вены регрессирует. Если левая передняя кардиальная вена сохраняется, она формирует добавочную ВПВ (рисунк 6). Если регрессирует нормальная правая передняя кардиальная вена, остается только левая ВПВ. Эта аномалия встречается с частотой от 0,3 до 2,1% [26]. В большинстве случаев добавочная левая ВПВ дренируется в правое предсердие через расширенный коронарный синус (рисунк 7). При этом варианте клинические проявления отсутствуют и аномалия не мешает катетеризации. Однако в 18% случаев левая верхняя полая вена может впадать в левое предсердие из-за нарушения процессов облитерации левой передней кардиальной вены и

Рисунок 5

Мальпозиция центрального венозного катетера; на рентгенограмме грудной клетки: **А** – миграция проводника в противоположную левую брахиоцефальную вену и левую внутреннюю яремную вену при катетеризации подключичной вены справа; **Б** – миграция конца ЦВК в правую внутреннюю яремную вену (стрелка) при катетеризации подключичной вены справа (рентгенограмма грудной клетки). Ультразвуковое исследование у того же пациента: **В** – конец ЦВК визуализируется в просвете внутренней яремной вены (стрелка); **Г** – миграция конца ЦВК в левую наружную яремную вену (стрелка) при катетеризации подключичной вены слева (ОСА – общая сонная артерия) (собственные данные)

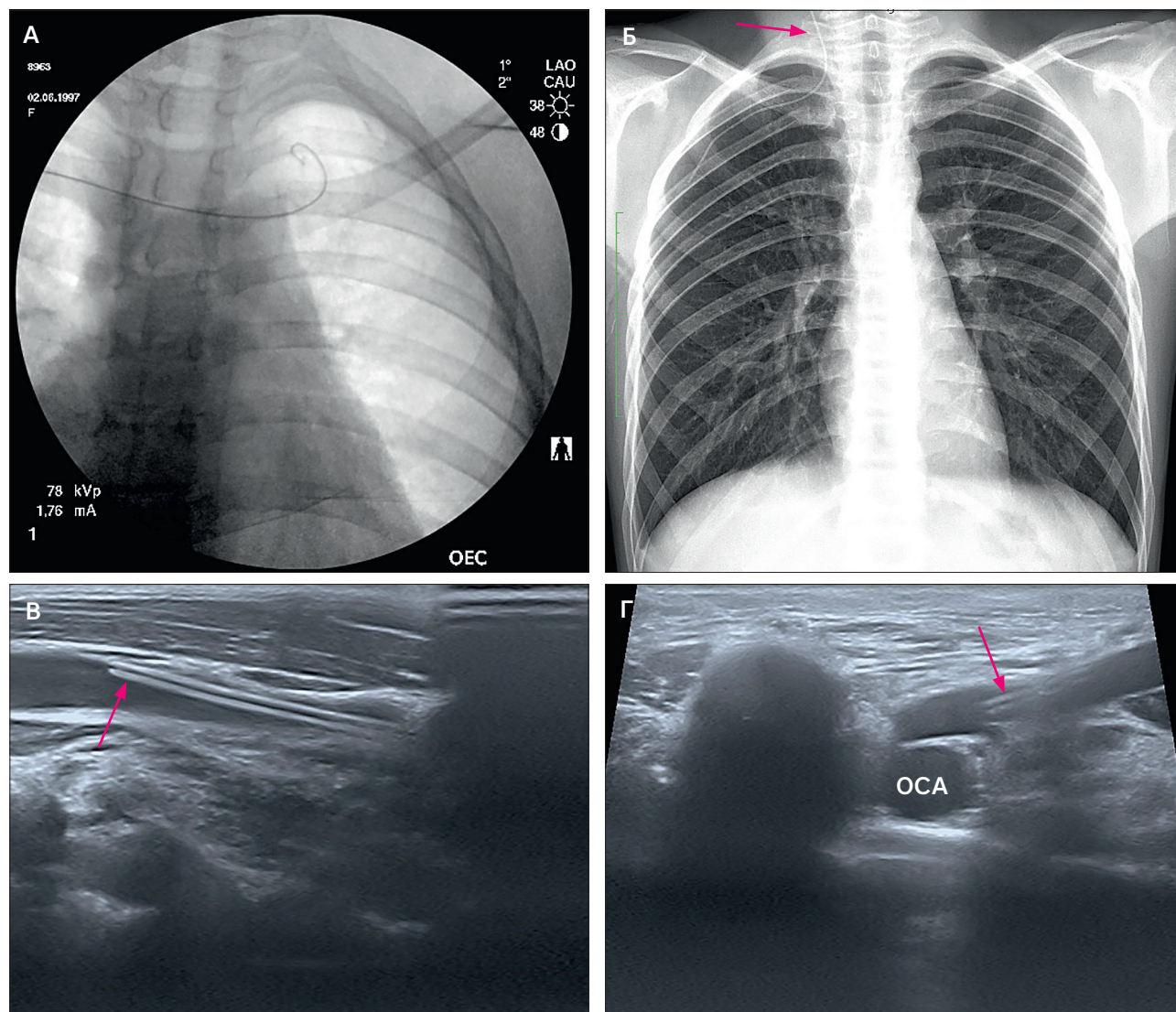


Рисунок 6

Схемы расположения: А – центральных вен в норме; Б – добавочной левой верхней полой вены (LSVC) (<https://anatomy-library.com>)

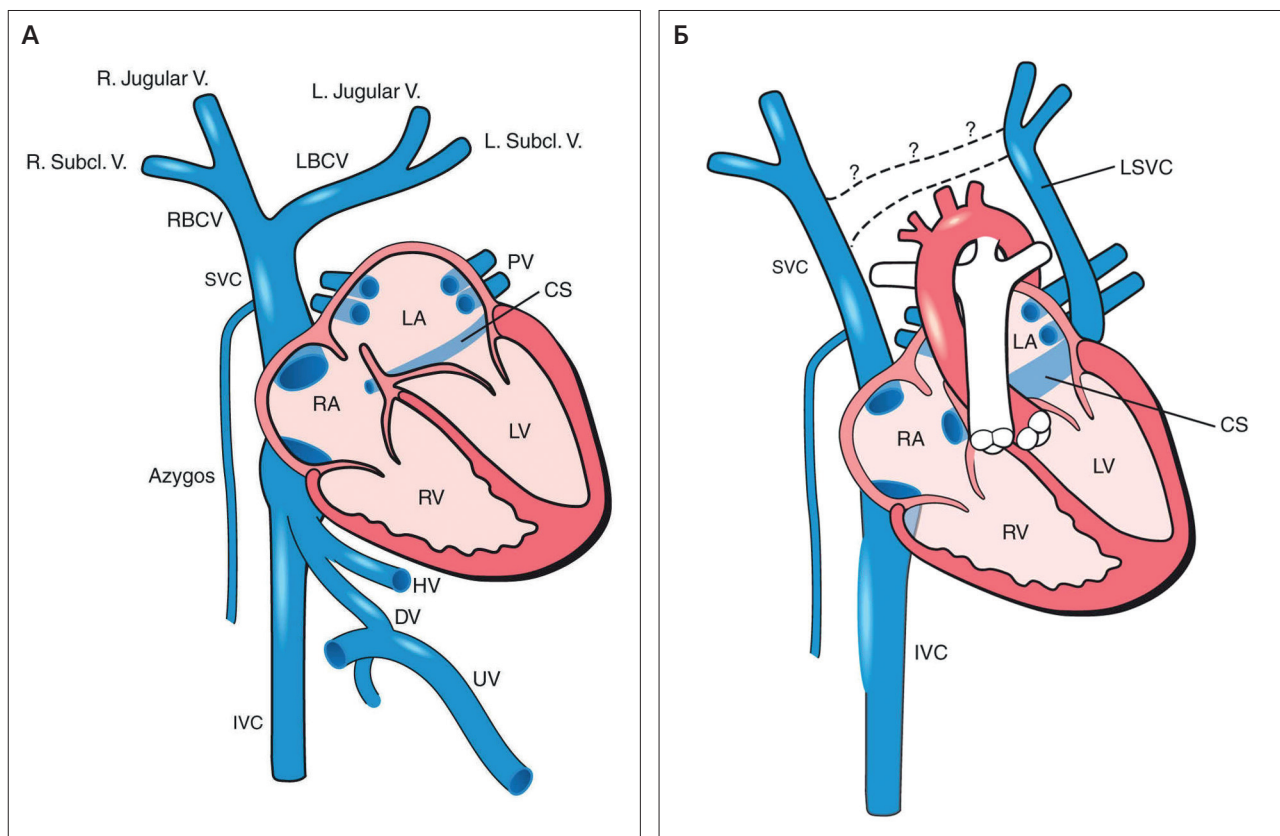
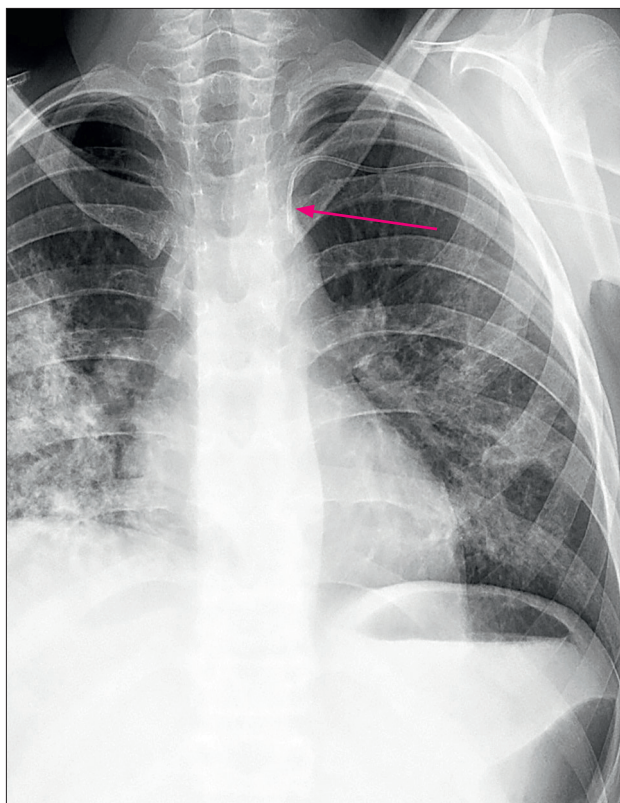


Рисунок 7

Рентгенограмма грудной клетки пациента с добавочной левой ВПВ – при катетеризации левой подключичной вены конец катетера (стрелка) визуализируется у левой границы средостения (собственные данные)



развития коронарного синуса, что при ее катетеризации может привести к системной эмболии и аритмиям.

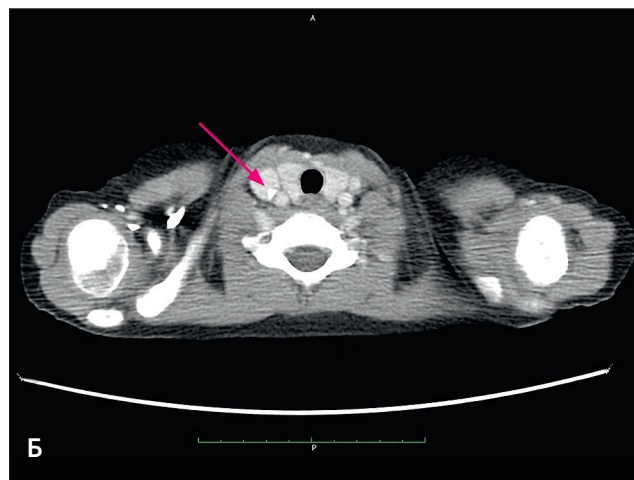
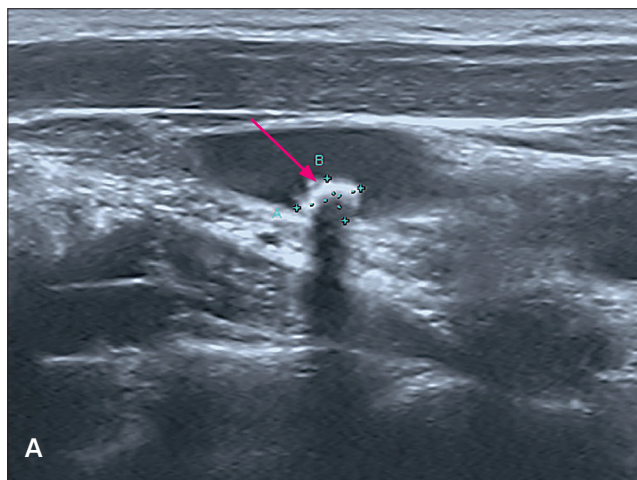
Поздние осложнения. Поздние осложнения катетеризации центральных вен подразделяют на три большие группы: катетер-ассоциированные инфекции, катетер-ассоциированные тромбозы и механические осложнения, приводящие к нарушению работы катетера. К механическим осложнениям относятся: фибриновые чехлы, закрывающие отверстие на конце ЦВК; перегибы и нарушения целостности катетера; неправильное положение или смещение катетера; прилегание или приращение конца катетера к стенке сосуда или предсердия [5].

Фибриновые чехлы. Фибриновые чехлы формируются вокруг внутрисосудистой части катетера в течение первой недели после его постановки в результате физиологической реакции стенок сосуда и элементов крови на введение инородного тела (катетера). Фибриновые чехлы могут быть бессимптомными, могут вызывать нарушения работы катетера при полной или частичной окклюзии его просвета или при создании клапанного механизма на его конце, позволяющего вводить растворы, но не позволяющего аспирировать кровь из сосуда. В редких случаях наблюдаются экстравазация инфузата, венозный тромбоз и легочная эмболия [27]. Гистологическое строение фибринового чехла со временем меняется:

Рисунок 8

Кальцинированный фибриновый чехол в просвете внутренней яремной вены после удаления ЦВК:

А – ультразвуковое исследование: гиперэхогенное неподвижное пристеночное образование во внутренней яремной вене (*стрелка*) с акустической тенью; **Б** – МСКТ грудной клетки с контрастированием у той же пациентки: визуализируется кальцинированное пристеночное включение во внутренней яремной вене (*стрелка*) (*собственные данные*)



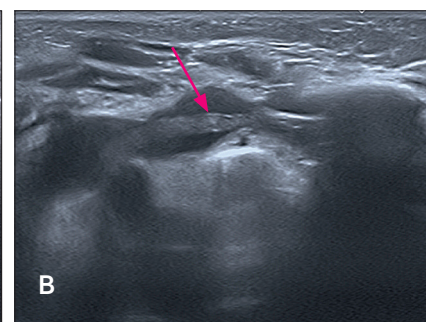
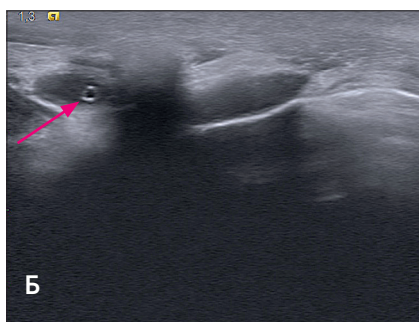
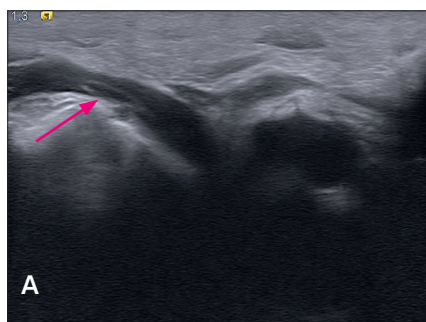
в течение первой недели после постановки в результате активации системы свертывания вокруг катетера формируется тромб; катетер покрывается фибриногеном и тромбоцитами. Взаимодействие между стенкой вены и катетером приводит к травмированию эндотелиальных клеток и активации гладкомышечных клеток. Примерно через 7 дней активированные гладкомышечные клетки мигрируют с поврежденной стенки вены на перикатетерный тромб и превращают его в хорошо организованную клеточно-коллагеновую ткань, покрытую слоем эндотелиальных клеток, – фибриновый чехол, частично прикрепленный к стенке сосуда [27, 28]. В ряде случаев фибриновые чехлы, прикрепленные к стенке вены, могут оставаться в сосуде после удаления ЦВК и со временем кальцинироваться [29] (*рисунок 8 А, Б*). Для выявления фибриновых чехлов используют рентгенографию с контрастированием и УЗИ (*рисунок 9 А–В*).

Описаны различные способы устранения нарушений работы ЦВК вследствие фибриновых чехлов: локальное введение тромболитиков в катетер, зачистка чехла внутрисосудистыми петлями-ловушка-

ми, разрыв чехла с помощью баллонной ангиопластики [3, 7, 30, 31]. Прямой тромболитический введением в катетер тромболитика (урокиназы или альтеплазы) предпочтительнее зачистки катетера, поскольку этот метод неинвазивен, малозатратен и безопасен для пациента [32]. Лечение урокиназой без неблагоприятных осложнений успешно в 76–97% случаев [33]. В зависимости от вида окклюзии применяют разные методы тромболитического. Все они предполагают введение тромболитика в объеме, не превышающем объем заполнения катетера. При частичной или клапанной окклюзии можно применять метод прямого введения тромболитика в просвет катетера [3]. При полной окклюзии для введения тромболитика в окклюзированный просвет используют метод отрицательного давления. После подключения к павильону катетера шприца с тромболитиком поршень шприца отводят с целью создания отрицательного давления в просвете катетера. Затем, медленно отпуская поршень, достигают проникновения тромболитика в просвет катетера. При неэффективности введения тромболитика у взрослых пациентов используют инвазивные методы,

Рисунок 9

Фибриновые чехлы в просвете вены после удаления ЦВК: **А** – эхограмма в продольном сечении: фибриновый чехол с «просветом» (*стрелка*) в месте дренирования правой подключичной вены в правую брахиоцефальную вену; **Б** – эхограмма в поперечном сечении у того же пациента; **В** – эхограмма в продольном сечении: фибриновый чехол (*стрелка*) в месте дренирования левой подключичной вены в левую брахиоцефальную вену у другой пациентки (*собственные данные*)



однако в детской практике их обычно не применяют, и требуется замена катетера.

Венозные тромбозы. На возникновение тромбов у пациентов с ЦВК влияет множество факторов, которые можно разделить на две группы: внутренние факторы, связанные с ЦВК, и внешние, связанные с состоянием пациента (таблица) [34]. Частота развития венозных тромбозов, по данным разных исследований, значительно варьирует в зависимости от выбранного дизайна исследования, типа и места постановки ЦВК, времени наблюдения и методов диагностики. В обзоре *M. Verso* и *G. Agnelli* общая частота встречаемости тромбозов, сопровождавшихся клиническими проявлениями, составляет 4–5% (от 0 до 28% в разных исследованиях); а частота бессимптомных тромбозов, выявленных при проведении венографии, – 30% (от 27 до 66%) [10, 35]. В большинстве случаев катетер-ассоциированные тромбозы протекают бессимптомно даже при наличии протяженных окклюзирующих тромбов [3].

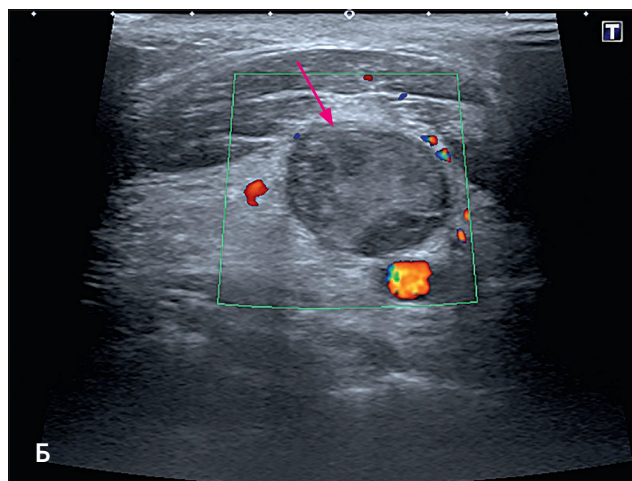
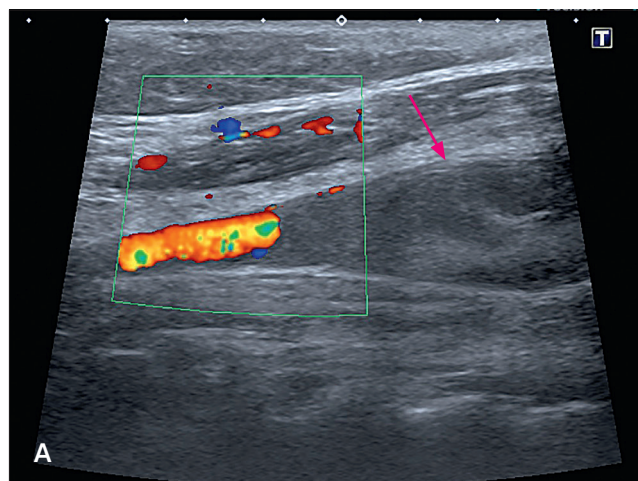
Таблица

Факторы риска развития катетер-ассоциированных тромбозов (в порядке уменьшения риска)

Внутренние факторы	Внешние факторы
• Тип ЦВК (периферически имплантируемые ЦВК > другие типы ЦВК > имплантируемые порты) • Локализация верхушки ЦВК (проксимальные отделы ВПВ > дистальные отделы ВПВ и ПП) • Диаметр и просвет ЦВК (трех- > двух- > однопросветные) • Доступ (бедренный > подключичный > яремный) • Сторона доступа (левая > правая подключичная вена) • Время, прошедшее с момента введения (менее 10 дней > менее 100 дней > больше 100 дней) • Множественные попытки постановки ЦВК	• Вид злокачественного новообразования • Наличие метастазов • Состав химиотерапии • Предыдущие случаи венозных тромбозов и эмболий • Наличие тромбофилии

Рисунок 10

Эхограмма шеи: **А** – продольное сечение: окклюзивный тромбоз правой внутренней яремной вены (стрелка); в режиме цветового доплеровского картирования кровотока в вене в проекции тромба не определяется; **Б** – поперечное сечение (та же пациентка): полная окклюзия просвета правой внутренней яремной вены экзогенными массами (стрелка), (собственные данные)



Наличие проявлений зависит от объема поражения, локализации вовлеченной вены и развития коллатералей. В случае тромбоза вен конечностей могут отмечаться отек, нарушение цвета кожи, онемение и покалывание соответствующей конечности, а также ноющая боль по ходу вены в результате локальной воспалительной реакции. При окклюзивном тромбозе ВПВ может возникнуть синдром ВПВ, проявляющийся отеком лица и шеи, головной болью, диспноэ, расширением сети подкожных вен на стороне поражения. Синдром ВПВ встречается примерно в 1 из 1000 случаев [18]. Последствиями венозных тромбозов могут быть: тромбоэмболия легочной артерии, катетер-ассоциированная инфекция, потеря венозного доступа и развитие посттромботического синдрома. Частота тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с ЦВК в исследованиях 1990-х годов составляла 15–25% при наличии клинических проявлений и до 50% по данным аутопсии [35]. Однако в недавно опубликованном ревью, включающем обзор 4000 пациентов с ЦВК, ни одного случая тромбоэмболии легочной артерии с клиническими проявлениями не зарегистрировано [36]. Адекватная терапия катетер-ассоциированных тромбозов антикоагулянтами в настоящее время позволила также минимизировать риск развития посттромботического синдрома [34]. Самыми распространенными и важными как для пациента, так и для клинициста проявлениями катетер-ассоциированных тромбозов являются нарушение работы катетера и потеря венозного доступа. На сегодняшний день метод выбора для диагностики тромбозов периферических вен – УЗИ, чувствительность и специфичность которого составляет 91 и 93% соответственно [37] (рисунок 10 А, Б). При сомнительных результатах УЗИ, а также подозрении на тромбоз центральных вен, недоступных для ультразвуковой визуализации (дистальные отделы брахиоцефальных вен и ВПВ), используют МРТ и

КТ-ангиографию с контрастированием [38]; при недоступности этих методов – рентгеновскую венографию с контрастированием. При обнаружении катетер-ассоциированных тромбов и наличии клинических проявлений рекомендована терапия антикоагулянтами (низкомолекулярными фракционированными гепаринами) с последующим назначением антагонистов витамина К на протяжении не менее 3 мес. Если ЦВК не инфицирован, функционирует и необходимость в нем сохраняется, удалять его не рекомендуется. Если катетер необходимо удалить, это делают после 3–5 дней антикоагулянтной терапии [3, 13, 39]. Прямой тромболитический путем введения в просвет катетера активаторов плазминогена в ряде случаев позволяет восстановить его проходимость и сохранить венозный доступ, но это не препятствует дальнейшему росту тромба на поверхности катетера и на стенке сосуда. Плановая профилактика катетер-ассоциированных тромбозов антикоагулянтами и локальным введением в катетер тромболитиков на сегодняшний день не рекомендована для использования в клинической практике [6, 13, 34]. Для предотвращения тромбирования катетера широко используют локальное введение раствора гепарина, однако эффективность этого метода подвергается сомнению [40]. Для снижения риска возникновения тромбозов рекомендуется постановка ЦВК в правую ВЯВ с расположением его конца в месте соединения ВПВ и правого предсердия [13].

Катетер-ассоциированная инфекция. Катетер-ассоциированные инфекции – частое и потенциально опасное осложнение при эксплуатации ЦВК, которое может привести к сепсису и септическому шоку [3, 20]. Инфицирование, возникающее в течение 10 дней после постановки катетера, как правило, обусловлено кожной флорой, а возникающее позже – внутрипросветной колонизацией из инфицированного инфузата или не связанных с катетером мест гематогенным путем [41]. Самая низкая частота катетер-ассоциированных инфекций отмечается у имплантируемых порт-систем – 0,1 случая на 1000 катетеро-дней, а самая большая частота – у краткосрочных нетуннелируемых ЦВК – 2,7 случая на 1000 катетеро-дней [42]. Частота инфицирования экспоненциально растет с увеличением времени использования ЦВК. Бедренные катетеры ассоциируются с большей частотой инфекций, чем катетеры вен верхних конечностей. Для инфекций, локализованных в месте выхода ЦВК, достаточно терапии антибиотиками. Однако, если инфекция распространяется на подкожный туннель или камеру порт-системы, часто требуется удаление инфицированного катетера и обеспечение периферического или краткосрочного центрального венозного доступа [3, 7]. Точных рекомендаций о времени замены долгосрочного катетера при катетер-ассоциированной инфекции на сегодня-

шний день нет, обычно это делают через 1 неделю после нормализации температуры у пациента при отрицательных посевах крови.

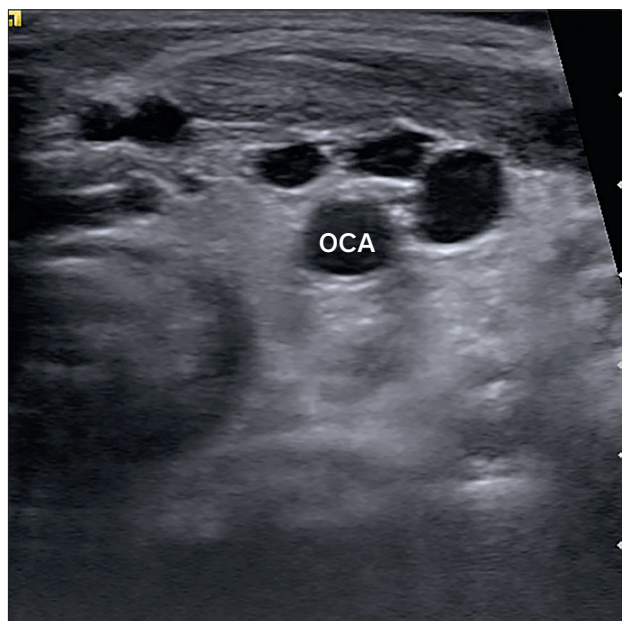
Венозные стенозы. Длительно находящиеся в сосудистом русле ЦВК могут приводить к развитию венозных стенозов. Обычно они наблюдаются у пациентов, которым необходим постоянный венозный доступ – для гемодиализа, химиотерапии, антибиотикотерапии при обострениях муковисцидоза, для афереза при серповидноклеточной анемии и др. Крупные вены имеют тенденцию к стенозированию или полной окклюзии с развитием множественных извитых коллатералей (рисунки 11). Стенозы вен вследствие травмирования ЦВК часто бессимптомны и могут быть обнаружены только при радиологических или ультразвуковых исследованиях, поэтому их истинная распространенность неизвестна [43]. У пациентов на гемодиализе с нарушением венозного доступа, по данным венографии, наличие стенозов центральных вен встречалось в 41% случаев [44]. В связи с этим следует особенно внимательно относиться к выбору вен для доступа у пациентов, которым в будущем могут потребоваться ЦВК, учитывая их заболевание. Чтобы минимизировать травмирование одной и той же вены, следует каждый раз использовать разные доступы и выбирать наименьший из возможных калибр ЦВК [5]. Пациентам на гемодиализе со стенозом или окклюзией центральных вен может потребоваться ангиопластика или стентирование для возможности постановки гемодиализного катетера [7].

Миграция катетера. Редко миграция катетера может произойти в случае длительно стоящих ЦВК, несмотря на их правильное первоначальное расположение. Конец катетера может смещаться в разные места – как интра-, так и экстравазально (рисунки 12) [3, 23]. Это осложнение традиционно диагностируют рентгенологически, однако в последние годы с этой целью с большим успехом используют УЗИ (специфичность – 98,9%; чувствительность – 68,2%) [45]. Репозицию катетера можно провести несколькими способами. Большинство катетеров, мигрировавших во внутреннюю яремную, брахиоцефальную вены и *v. azugos*, может быть перенаправлено в ВПВ форсированным введением физраствора через катетер или маневром Вальсальвы. Однако, если катетер продолжает оставаться в неправильном положении, в его просвет вводят проводник, который продвигают до тех пор, пока катетер не загнется в ВПВ, либо захватывают конец ЦВК сосудистой «ловушкой» через бедренный доступ и размещают его в правильном положении [3, 5, 7, 30].

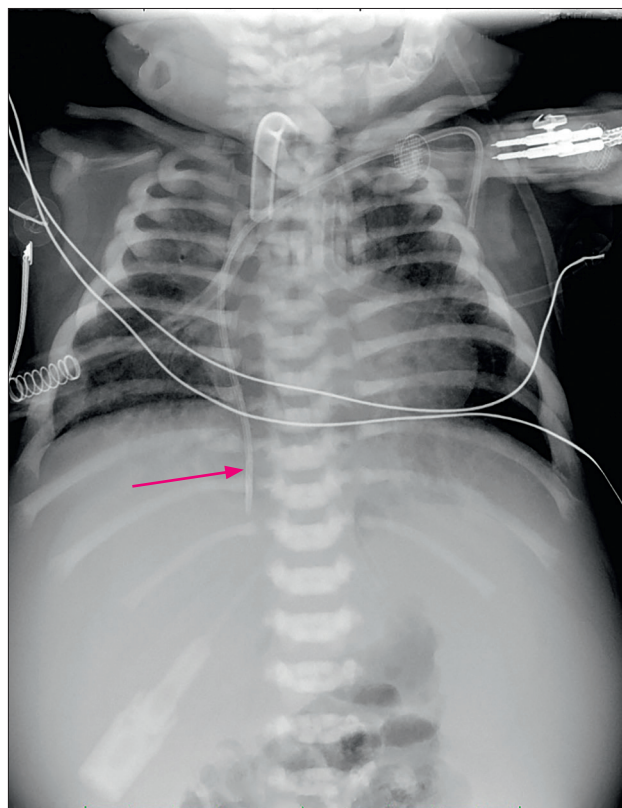
Перегибы и нарушение целостности ЦВК. При периодически возникающих нарушениях работы катетера у пациентов ультразвуковое или рентгеновское

Рисунок 11

Эхограмма шеи в поперечном сечении: множественные венозные коллатерали на левой половине передней поверхности шеи после полной окклюзии левой внутренней яремной вены у пациента с множественными тромбозами (ОСА – общая сонная артерия) (собственные данные)

**Рисунок 12**

Рентгенограмма грудной клетки и брюшной полости: миграция конца изначально корректно установленного ЦВК из верхней полой вены в нижнюю полую вену (стрелка) (собственные данные)



исследование может выявить его петли или перегибы. Перегибы или петли подкожной или внутрисосудистой части часто можно расправить с помощью жесткого проводника, введенного в катетер [7].

Разрывы (переломы) катетера встречаются нечасто (< 1% случаев) и обычно возникают во время его постановки или удаления [46]. При длительном нахождении катетера в сосуде вокруг него происходит разрастание эндотелия и «приращение» катетера к стенке вены; в этом случае при попытке удаления катетера может произойти его разрыв [20]. Также разрыв ЦВК в подключичной вене может произойти из-за его ущемления подключичной мышцей и реберно-ключичной связкой между первым ребром и ключицей – так называемый синдром «отсечки» (*pinch-off*) [47]. Частота серьезных осложнений при эмболии фрагментом катетера достигает 75,8%, среди них сепсис, эндокардит, перфорация камер сердца, предсердная или желудочковая аритмия [48]. Существуют специальные наборы для ремонта при повреждениях или разрывах внутренней части катетера. Некоторые катетеры можно спасти заменой по проводнику, если оторванный фрагмент не смещен [5]. При обнаружении фрагмента катетера в венозной системе после удаления ЦВК этот фрагмент может быть удален с использованием внутрисосудистой «ловушки», однако в ряде случаев при отсутствии клинической симптоматики и фиксации фрагмента его оставляют в сосудистом русле, пациента наблюдают консервативно [30, 49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня без центральных венозных катетеров невозможно представить ведение пациентов со многими тяжелыми, в том числе онкологическими, заболеваниями. Технологические достижения в конструкции устройств венозного доступа и новые возможности визуализации за последние три десятилетия значительно повысили частоту успешных постановок ЦВК и снизили количество осложнений. Мы рассмотрели наиболее часто встречающиеся и некоторые редкие осложнения, которые возникают во время постановки или при эксплуатации ЦВК. О механизмах их возникновения, клинических проявлениях, методах диагностики и лечения и, главное, о способах их предотвращения должны знать не только анестезиологи, но и все клиницисты, работающие с такими пациентами.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Sugak A.B. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4509-4154>

Shchukin V.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7945-2565>

Feoktistova E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2348-221X>

Литература

- Ianacci L., Piomelli S. Supportive care for children with cancer. Guidelines of the children's cancer study group. Use of venous access lines. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1984; 6: 227–81.
- Sznajder J.I., Zveibil F.R., Bitterman H., Weiner P., Bursztein S. Central vein catheterization. Failure and complication rates by three percutaneous approaches. *Arch Intern Med* 1986; 146 (2): 259–61.
- Сосудистый доступ в педиатрии: учеб. пособие / Под ред. В.В. Лазарева, М.В. Быкова, В.В. Щукина. – М.: ИндексМедМедиа, 2018. 264 с.
- Peris A., Zagli G., Bonizzoli M., Cianchi G., Ciapetti M., Spina R., et al. Implantation of 3951 long-term central venous catheters: performances, risk analysis, and patient comfort after ultrasound-guidance introduction. *Anesth Analg* 2010; 111: 1194–201.
- Bhutta S.T., Culp W.C. Evaluation and management of central venous access complications. *Tech Vasc Interv Radiol* 2011; 14 (4): 217–24.
- Kamphuisen P.W., Lee A.Y.Y. Catheter-related thrombosis: lifeline or a pain in the neck? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 638–44.
- Nayeemuddin M., Phervani A.D., Asquith J.R. Imaging and management of complications of central venous catheters. *Clin Radiology* 2013; 68 (5): 529–44.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Central venous catheters – ultrasound locating devices (TA49). Available at: <http://guidance.nice.org.uk/TA49> [accessed 01.04.12]
- Randolph A.G., Cook D.J., Gonzales C.A., Pribble C.G. Ultrasound guidance for placement of central venous catheters: a meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1996; 24: 2053–8.
- Hind D., Caivert N., McWilliams R., Davidson A., Paisley S., Beverley C., et al. Ultrasonic locating devices for central venous cannulation: meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 361–7.
- Tseng M., Sadler D., Wong J., Teague K.R., Schemmer D.C., Saliken J.C., et al. Radiological placement of central venous catheters: rates of success and immediate complications in 3412 cases. *Can Assoc Radiol* 2001; 52: 379–84.
- Central Venous Catheters. Ed. by Hamilton H., Bodenham A.R. John Wiley & Sons, Ltd, 2009, 253 p.
- Debourdeau P., Farqe D., Beckers M., Baqlin C., Bauersachs R.M., Brenner B., et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11 (1): 71–80.
- Luciani A., Clement O., Halimi P., Goudot D., Portier F., Bassot V., et al. Catheter-related upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients: a prospective study based on Doppler US. *Radiology* 2001; 220: 655–60.
- Di Carlo I., Pulvirenti E., Mannino M., Toro A. Increased use of percutaneous technique for totally implantable venous access devices. Is it real progress? A 27-year comprehensive review on early complications. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 (6): 1649–56.
- Odendaal J., Kong V.Y., Sartorius B., Liu T.Y., Liu Y.Y., Clarke D.L. Mechanical complications of central venous catheterization in trauma patients. *Ann R Coll Surg Engl* 2017; 99 (5): 390–3.
- Bowdle A. Vascular complications of central venous catheters placement: evidence-based methods for prevention and treatment. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28: 358–68.
- Kusminsky R.E. Complications of central venous catheterization. *J Am Coll Surg* 2007; 204 (4): 681–96.
- Vats H.S. Complications of catheters: tunneled and nontunneled. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012; 19: 188–94.
- Kornbau C., Lee K.C., Hughes G.D., Firstenberg M.S. Central line complications. *Int J Crit Illn Sci* 2015; 5 (3): 170–8.
- Heckmann J.G., Lang C.J., Kindler K., Huk W., Erbguth F.J., Neundorfer B. Neurologic manifestations of cerebral air embolism as a complication of central venous catheterization. *Crit Care Med* 2000; 28: 1621–5.
- Fearon P.V., Roy D., McGarry G.W. An unusual iatrogenic vocal cord paralysis. *CME Bull Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2001; 5: 20–1.
- Wang L., Liu Z.S., Wang C.A. Malposition of central venous catheter: presentation and management. *Chin Med J (Engl)* 2016; 129 (2): 227–34.
- Gibson F., Bodenham A. Misplaced central venous catheters: applied anatomy and practical management. *Br J Anaesth* 2013; 110: 333–46.
- Сердечно-сосудистая хирургия: руководство /Под ред. В.И. Бураковского, Л.А. Бокерия. – М.: Медицина, 1989, 752 с.
- Kawashima T., Sato K., Sato F., Sasaki H. An anatomical study of human cardiac veins with special reference to the drainage of the great cardiac vein. *Ann Anat* 2003; 185: 535–42.
- Forauer A.R., Theoharis C.G.A., Dasika N.L. Jugular vein catheter placement: histologic features and development of catheter-related (fibrin) sheaths in a swine model. *Radiology* 2006; 12: 427–34.
- Xiang D.Z., Verbeken E.K., Van Lommel A.T., Stas M., De Wever I. Composition and formation of the sleeve enveloping a central venous catheter. *J Vasc Surg* 1998; 28 (2): 260–71.
- Krausz D.J., Fisher J.S., Rosen G., Haramati L.B., Jain V.R., Burton W.B. Retained fibrin sheaths: chest computed tomography findings and clinical associations. *J Thorac Imaging* 2014; 29 (2): 118–224.
- Bessoud B., de Baere T., Kuoch Y., Desruennes E., Cosset M.F., Lassau N., et al. Experience at a single institution with endovascular treatment of mechanical complications caused by implanted central venous access devices in paediatric and adult patients. *Am J Roentgenol* 2003; 180: 527–32.
- Kerner J.A.Jr., Garcia-Careaga M.G., Fisher A.A., Poole R.L. Treatment of catheter occlusion in pediatric patients.

- JPEN J Parenter Enteral Nutr 2006; 30 (1): S73–81.
32. Rihn T. Fibrinolytic therapy in central venous catheter occlusion. *J Intravenous Nurs* 2001; 34 (3S): S9–12.
 33. Gray R.J., Levitin A., Buck D., Brown L.C., Sparling Y.H., Jablonski K.A., et al. Percutaneous fibrin sheath stripping versus transcatheter urokinase infusion for malfunctioning well-positioned tunneled central venous dialysis catheters. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11: 1121–9.
 34. Kreuziger L.B., Jaffray J., Carrier M. Epidemiology, diagnosis, prevention and treatment of catheter-related thrombosis in children and adults. *Thromb Research* 2017; 157: 64–71.
 35. Verso M., Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3665–75.
 36. Chopra V., Anand S., Hickner A., Buist M., Rogers M.A., Saint S., et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013; 382 (9889): 311–25.
 37. Di Nisio M., Van Sluis G.L., Bossuyt P.M., Buller H.R., Porreca E., Rutjes A.W. Accuracy of diagnostic tests for clinically suspected upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010; 8 (4): 684–92.
 38. Bates S.M., Jaeschke R., Stevens S.M., Goodacre S., Wells P.S., Stevenson M.D., et al. Diagnosis of DVT: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 9th ed. *Chest* 2012; 141 (Suppl 2): e351S–418S.
 39. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., Prandoni P., Bounameaux H., Goldhaber S.Z., et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 9th ed. *Chest* 2012; 141 (suppl. 2): e419S–e494S.
 40. Mitchell M.D., Anderson B.J., Williams K., Umscheid C.A. Heparin flushing and other interventions to maintain patency of central venous catheters: a systematic review. *J Adv Nurs* 2009; 65: 2007–21.
 41. Raad I., Hanna H. Nosocomial infections related to use of intravascular devices inserted for long term vascular access. In: Mayhall C., editor. *Hospital epidemiology and infection control*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999, p. 165–72.
 42. Maki D.G., Kluger D.M., Crnich C.J. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clinic Proc* 2006; 81: 1159–71.
 43. Agarwal A.K. Central vein stenosis: current concepts. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009; 16: 360–70.
 44. MacRae J.M., Ahmed A., Johnson N., Levin A., Kiai M. Central vein stenosis: a common problem in patients on hemodialysis. *ASAIO J* 2005; 51: 77–81.
 45. Smit J.M., Raadsen R., Blans M.J., Petjak M., Van de Ven P.M., Tuinman P.R. Bedside ultrasound to detect central venous catheter misplacement and associated iatrogenic complications: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2018; 22 (1): 65.
 46. Lyon S.M., Giren M., Marshall N.L. Interventional radiology in the provision and maintenance of long-term central venous access. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2008; 52: 10–7.
 47. Mirza B., Vanek V.W., Kupensky D.T. Pinch-off syndrome: case report and collective review of the literature. *Am Surg* 2004; 70: 635–44.
 48. Surov A., Wienke A., Carter J.M., Stoevesandt D., Behrmann C., Spielmann R.P., et al. Intravascular embolization of venous catheter – causes, clinical signs and management: a systematic review. *J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 677–85.
 49. Chan B.K., Rupasinghe S.N., Hennessey I., Peart I., Baillie C.T. Retained central venous lines (CVLs) after attempted removal: an 11-year series and literature review. *J Pediatr Surg* 2013; 48 (9): 1887–91.

Проблемы федеральных центров, оказывающих профильную медицинскую помощь

А.А. Иванова^{1,2}, Д.В. Литвинов¹, Г.А. Новичкова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский 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

Контактная информация:

Иванова Анна Аркадьевна, д-р мед. наук, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе НМИЦ 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
E-mail: annaiv33@rambler.ru

Главная задача федеральных центров вне зависимости от их профиля – оказание населению специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи с применением новых сложных и (или) уникальных, а также ресурсоемких методов лечения. Данный постулат юридически закреплён действующим Федеральным законодательством, а именно 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Однако, следуя другим нормативно-правовым актам, а именно Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, документам, регламентирующим госпитализацию пациентов и оказание им консультативной помощи (приказы Минздрава России от 29.12.2014 № 930н и от 02.12.2014 № 796н), а также законодательным актам в сфере закупок лекарственных препаратов и медицинских изделий (в том числе Федеральный закон от 05.04.2013 № 44-ФЗ), федеральные центры в реальности оказываются финансово и юридически приравнены к лечебным учреждениям иных уровней без учета сложного контингента госпитализируемых пациентов и требований к результатам их лечения. На примере ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России рассмотрены ведущие проблемы организации работы федеральных центров в современных условиях.

Ключевые слова: федеральный центр, законодательная база, высокотехнологичная медицинская помощь, госпитализация, регламенты, тарифы, ОМС

Иванова А.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 140–143.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-140-143

© 2019 by NMRC PHOI

Difficulties of the federal centers providing the profile medical assistance

A.A. Ivanova^{1,2}, D.V. Litvinov¹, G.A. Novichkova¹

¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology,

Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

² Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Correspondence:
Anna A. Ivanova, MD, PH, hematologist, Deputy chief doctor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: annaiv33@rambler.ru

The main goal of the Federal Center (FC), not dependent on its profile, is to assist specialized, including high-technology medical care using new, unique and resource-intensive technologies. This statement is legally enforced by Russian Federal Law № 323. However following the other regulatory laws, such as State Program of guaranteed free medical care, acts that provide hospitalization and out-patient assistance as well as legislation in the field of procurement of medications and medical devices, in reality the FC are financially and legally equated to clinics of other levels (for example, polyclinics, regional and municipal hospitals) despite the complex patients' population and the requirements to their treatment results. The basic organization difficulties that face the federal centers are considered on the example of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology.

Key words: federal center, legislative basis, high-technology medical care, hospitalization, compulsory medical insurance

Ivanova A.A., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (1): 140–143.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-140-143

В настоящее время в России созданы и успешно работают 138 федеральных государственных медицинских учреждений, оказывающих специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь по различным направлениям [1]. В течение последних лет в стране была создана серьезная нормативно-правовая база, ре-

гламентирующая их деятельность, которая постоянно развивается с учетом требований времени. Но именно в сфере законодательства остаются существенные проблемы, затрудняющие деятельность медицинских учреждений подобного уровня. На примере ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и

иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России (далее – Центр) рассмотрим наиболее актуальные из них.

Согласно статье 34 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» высокотехнологичная медицинская помощь включает в себя **применение новых сложных и (или) уникальных, а также ресурсоемких методов лечения** с научно доказанной эффективностью, в том числе клеточных технологий, роботизированной техники, информационных технологий и методов геномной инженерии [2]. Из этого следует, что федеральные центры (ФЦ) в первую очередь должны оказывать именно высокотехнологичную медицинскую помощь.

Госпитализация в медицинские организации, подведомственные федеральным органам исполнительной власти (то есть ФЦ), осуществляется согласно Приказу Минздрава России от 29.12.2014 № 930н «Об утверждении Порядка организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи с применением специализированной информационной системы» и Приказу Минздрава России от 02.12.2014 № 796н «Об утверждении Положения об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи» [3, 4].

Со всей страны в Центр приезжают пациенты (более 80% детей – из регионов) с направлением по форме 057/у-04, выданным участковыми педиатрами, на госпитализацию и/или проведение диагностики (в частности, МРТ под наркозом и др.), и/или на консультацию к непрофильным специалистам (неврологу, хирургу, кардиологу и др.), и/или для получения паллиативной терапии в рамках ОМС. При детальном рассмотрении каждого случая врачебной комиссией по отбору пациентов на госпитализацию становится очевидно, что в большинстве своем пациенты могут и должны проходить исследования и получать терапию (или ее этапы) по месту жительства, о чем свидетельствуют также многочисленные результаты проведенных телемедицинских консультаций специалистами Центра.

В сложившихся обстоятельствах при большом потоке пациентов, направляемых по ОМС, деятельность ФЦ теряет свой эксклюзив, поскольку *не выполняются основные задачи, а именно: оказание в первую очередь медицинской помощи детям с особо сложными случаями заболеваний – рефрактерными к стандартной терапии, с рецидивами, тяжелой сопутствующей патологией, когда профильные специалисты по месту жительства не могут или не имеют возможности установить диагноз, требующий использования дорогостоящих методов диагностики, или назначить пациентам необходимую терапию* (трансплантацию костного мозга, лучевую

терапию, таргетные препараты, клеточную терапию) *своевременно и в полном объеме.*

В связи с этим можно говорить о том, что на региональном уровне нет соответствующих подзаконных актов, регламентирующих в подобных случаях деятельность врачей «на местах»; маршрутизация пациентов отсутствует, что неизбежно создает конфликтную/напряженную ситуацию с родителями тяжелобольных детей, находящихся в трудной жизненной ситуации. Более того, Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи установлено, что все медицинские учреждения, включая ФЦ, должны обеспечить соблюдение следующих сроков ожидания [2, 5]:

- сроки проведения консультаций врачами-специалистами не должны превышать 10–14 календарных дней со дня обращения пациента в медицинскую организацию;
- сроки госпитализации пациентов с онкологическими заболеваниями (за исключением высокотехнологичной медицинской помощи) не должны превышать 14 календарных дней с момента гистологической верификации опухоли или момента установления диагноза заболевания (состояния).

Действительно, Центр является крупнейшим в Европе детским центром по лечению и исследованию заболеваний онкогематологического и иммунологического профилей, в котором ежедневно стационарную помощь получают более 400 детей, а консультативную – более 200 человек. Однако коечная мощность и кадровый потенциал не могут обеспечить на 100% оказание медицинской помощи всем обратившимся в рамках и в сроки, установленные действующей законодательной базой. Единственное, о чем можно говорить, это увеличение потока пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в условиях дневного стационара. Так, приказ Минздрава России от 11.03.2013 № 121н (в редакции от 13.06.2017 № 325н) устанавливает требования при оказании высокотехнологичной медицинской помощи в условиях дневного стационара по акушерству и гинекологии, ревматологии и онкологии [6]. Внесение соответствующих поправок в данный приказ в части регламентации работы по направлению «детская онкология» позволит проводить лучевую терапию, заместительную (трансфузионную) терапию, выполнять малоинвазивные оперативные вмешательства (невусы, аденоиды, удаление центрального венозного катетера и др.) пациентам, находящимся на койках дневного стационара. При такой организации поток пациентов увеличится минимум в два раза, поскольку перечисленные мероприятия не требуют госпитализации.

Отдельного внимания заслуживают регламенты и тарифы. Яркий пример – стоимость терапии такого, например, заболевания, как приобретенная апластическая анемия: по ОМС она составляет 155848 руб., конституциональная апластическая анемия – 54771 руб.; по ВМП – 317610 руб.; стоимость аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) – 3157680 руб., аутоТГСК – 2150140 руб. [7]. Мы часто сталкиваемся с несоответствием установленной и реальной стоимости проведенной терапии (особенно четко это прослеживается при назначении таргетной терапии, *off-label* терапии). Ряд нозологий (например, МДС-D46.9 и 46.7) вообще отсутствуют в «педиатрических» МЭСах.

В статье 34 № 323-ФЗ четко прописано, что в ФЦ должны **применяться новые сложные и (или) уникальные**, а также **ресурсоемкие методы лечения**. На деле ФЦ финансово приравнены к лечебным учреждениям иных уровней без учета контингента госпитализируемых пациентов.

Несколько слов хотелось бы сказать о порядках оказания медицинской помощи по профильным направлениям. Соответствующие приказы, датированные 2012 годом, требуют внесения поправок в части оснащения кабинетов гематолога, детского онколога и иммунолога, имеющих место именно в ФЦ [8–11]. При наличии современного оборудования, мощной лабораторной базы, инженерных конструкций, высококвалифицированной подготовки кадров данные порядки не актуальны в условиях ФЦ.

Немало сложностей в последнее время вызывают законодательные акты в сфере закупок лекарственных препаратов и медицинских изделий [12–14]. В основном эти проблемы сводятся к существенному увеличению длительности оформления и поставок необходимых медикаментов и расходных материалов, а единственный **критерий отбора лекарственных препаратов** (по результатам электронных аукционов) – их **стоимость**, что ограничивает заказчика в части установления дополнительных требований к качеству лекарственного препарата, его показаниям и противопоказаниям (в том числе индивидуальным), лекарственному взаимодействию, отсутствию побоч-

ных эффектов и т.п. Это неизбежно влияет на такие показатели качества оказания медицинской помощи, как своевременность и эффективность (по критериям ВОЗ, 1983).

ВЫВОДЫ

Ведущие проблемы федеральных центров:

- сроки ожидания госпитализаций и консультаций в рамках программы государственных гарантий;
- необходимость соблюдения единых порядков и регламентов оказания медицинской помощи наряду с лечебными учреждениями регионально-го и муниципального уровней;
- несоответствие тарифов реальным затратам на диагностику и лечение;
- отсутствие коэффициента сложности для учреждений федерального уровня;
- отсутствие регламента работы дневного стационара в условиях высокотехнологичной клиники;
- сложности, связанные с закупками лекарственных препаратов и медицинских изделий.

Обозначенные проблемы, безусловно, решаемы. Эффективная и согласованная работа всех заинтересованных структур, в том числе на региональном и муниципальном уровнях, внесение ряда поправок в нормативно-правовую базу касаясь оказания медицинской помощи в условиях ФЦ, а также наличие полного комплекса сопровождения пациента позволяют в значительной степени совершенствовать работу федеральных учреждений и оптимизировать работу врачей и организаторов здравоохранения «на местах».

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Ivanova A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1493-8481>

Litvinov D.V. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-7461-0050>

Novichkova G.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30.11.2016 № 916н «Об утверждении перечня федеральных государственных учреждений, оказывающих высокотехнологичную медицинскую помощь, не включенную в базовую программу обязательного медицинского страхования» (ред. от 28.09.2017).
2. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (ред. от 03.08.2018).
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29.12.2014 № 930н «Об утверждении Порядка организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи с применением специализированной информационной системы».
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 02.12.2014 № 796н «Об утверждении Положения об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи».

5. Постановление Правительства РФ от 08.12.2017 № 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов».
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 11.03.2013 № 121н «Об утверждении требований к организации и выполнению работ (услуг) при оказании первичной медико-санитарной, специализированной (в том числе высокотехнологичной), скорой (в том числе скорой специализированной), паллиативной медицинской помощи, оказании медицинской помощи при санаторно-курортном лечении, при проведении медицинских экспертиз, медицинских осмотров, медицинских освидетельствований и санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий в рамках оказания медицинской помощи, при трансплантации (пересадке) органов и (или) тканей, обращении донорской крови и (или) ее компонентов в медицинских целях» (в ред. от 13.06.2017 № 325н).
7. Постановление Правительства РФ от 10.12.2018 № 1506 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и плановый период 2020 и 2021 годов».
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15.11.2012 № 930н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "гематология"» (зарегистрирован в Минюсте РФ 05.04.2013; регистрационный № 28018).
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31.10.2012 № 560н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "детская онкология"».
10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 07.11.2012 № 606н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "аллергология и иммунология"».
11. Иванова А.А., Литвинов Д.В., Новичкова Г.А. Организация медицинской помощи детям с гематологическими заболеваниями. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2017; 16 (2): 91–4.
12. Федеральный закон от 05.04.2013 № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд».
13. Постановление Правительства РФ от 08.02.2017 № 145 «Об утверждении Правил формирования и ведения в единой информационной системе в сфере закупок каталога товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд и Правил использования каталога товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд».
14. Постановление Правительства РФ от 30.11.2015 № 1289 «Об ограничениях и условиях допуска происходящих из иностранных государств лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд».

Эффективность информационной системы «Управление данными регистрационного исследования острого миелоидного лейкоза у детей»

Ю.В. Старичкова^{1, 2}, И.И. Калинина¹, А.В. Павлюк^{1, 2}, Е.А. Зеркаленкова¹,
Ю.А. Данилкин^{1, 2}, А.М. Фоминых^{1, 2}, М.А. Масчан^{1, 3}, Г.А. Новичкова^{1, 3}

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

² ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский 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 НМИЦ
детской гематологии, онкологии и
иммунологии им. Дмитрия Рогачева
Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: alexey.pavlyuk@fnkc.ru

В статье представлены результаты разработки и внедрения инструментов комплексного подхода к формированию единого информационного пространства в области организации регистрационного исследования «Первичная диагностика острого миелоидного лейкоза у детей» в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. На примере данного исследования показаны преимущества применения методов оптимизации информационных потоков данных, получаемых в медицинском технологическом процессе, при разработке специализированных информационных систем. Приведены концептуальная модель данных исследования «Первичная диагностика острого миелоидного лейкоза у детей» и модель интерпретации структур данных, получаемых в результате оказания высокотехнологичной медицинской помощи, в структуры модели данных исследования. На основе предложенной концептуальной модели данных и ее детализации разработана информационная система управления потоками данных исследования «Первичная диагностика острого миелоидного лейкоза у детей», показана перспектива ее развития в соответствии с потребностью трансформации задач регистрационного исследования в задачу создания единого терапевтического подхода в рамках внедрения в центрах – участниках единого протокола терапии.

Ключевые слова: организация научно-клинических и регистрационных исследований, медицинские информационные системы, идентификационные и медицинские данные пациентов

Старичкова Ю.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 144–151.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-144-151

© 2019 by NMRC PHOI

The effectiveness of the information system for managing data from a registration study of acute myeloid leukemia in children

Y.V. Starichkova^{1, 2}, I.I. Kalinina¹, A.V. Pavlyuk^{1, 2}, E.A. Zerkalenskova¹, Yu.A. Danilkin^{1, 2}, A.M. Fominykh^{1, 2},
M.A. Maschan^{1, 3}, G.A. Novichkova^{1, 3}

¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology,

Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

² MIREA – Russian Technological University, Moscow

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

The article presents the results of the development and implementation of tools for an integrated approach to the formation of a single information space in the field of organizing the registration study "Primary diagnosis of acute myeloblastic leukemia in children", organized in the National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Health of the Russian Federation. On the example of this study the advantages of using the methods of optimization of information flows of data obtained in the medical technological process in the development of specialized information systems are shown. The conceptual model of the study data "Primary diagnosis of acute myeloid leukemia in children" and the model of interpretation of the data structures obtained as a result of high-tech medical care in the structure of the study data model are presented. On the basis of the proposed conceptual data model and its details, an information system for data flow management of the study "Primary diagnosis of acute myeloid leukemia in children" was developed and the prospect of its development in accordance with the need to transform the tasks of the registration study into the task of creating a unified therapeutic approach within the framework of the introduction of a single Protocol of therapy in hospitals.

Key words: organization of clinical research and registration studies, medical information systems, identification and medical data of patients

Starichkova Y.V., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (1): 144–151.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-144-151

Correspondence:

Alexey V. Pavlyuk, the chief of
Department of development of
information technology, graduate
student Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology, Immunology
Ministry of Healthcare
of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: alexey.pavlyuk@fnkc.ru

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – злокачественное заболевание системы кроветворения, которое характеризуется неконтролируемым ростом клеток гемопоэтической природы. В международной практике основные протоколы терапии ОМЛ – *AML-BFM-90* и *AML-BFM-98* немецкой группы *Berlin–Frankfurt–Munster (BFM)* и американские протоколы групп *CCG* и *POG* [1, 2]. В России традиционно для лечения детей с ОМЛ применяют адаптированные протоколы немецкой группы *BFM*. В разных клиниках терапию проводят по разным версиям *AML-BFM-90* и *AML-BFM-98* протокола *BFM* [3]; ряд клиник придерживается протокола ОМЛ-ММ-2006, который проводится в рамках кооперированного исследования Москва–Минск.

По данным исследований, в России каждый год регистрируют 150–200 случаев первичных ОМЛ у детей и подростков с общей 5-летней выживаемостью до 60%. Высокотехнологичную медицинскую помощь пациентам детского и подросткового возраста с ОМЛ оказывают в 50 медицинских учреждениях России.

Для решения задач регистрационного исследования «Первичная диагностика острого миелоидного лейкоза у детей», организации сбора и накопления идентификационных и медицинских данных пациентов с соответствующими параметрами требуется организационное сопровождение процессов регистрации пациентов и последующей актуализации их данных [4–6]. Учитывая объемы данных исследования и разнородность их структуры, включая клинические, лабораторно-диагностические данные, клинические оценки результатов лечения пациентов, частью обеспечения организационного сопровождения является информационная поддержка, а именно – разработка и внедрение информационной системы (ИС) хранения и обработки данных конкретного регистрационного исследования [7–9].

Таким образом, информационная поддержка исследования «Первичная диагностика острого миелоидного лейкоза у детей» должна покрывать процесс взаимодействия ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России с федеральными и региональными медицинскими учреждениями, которые принимают участие в исследовании, – от поступления запроса на первичную диагностику заболевания и получения ее результата до актуализации результатов последующего лечения [10]. Реализация такого механизма требует разработки концептуальной модели структуры данных научного исследования, которая обеспечит интерпретацию данных, получаемых в процессе оказания высокотехнологичной медицинской помощи, в соответствии с требованиями к последующему их анализу [11, 12].

Цель данного исследования – разработка концептуальной модели структуры данных научного

исследования и внедрение в практику информационной системы «Управление данными регистрационного исследования ОМЛ у детей».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для последующего анализа стали данные 416 пациентов из 67 городов Российской Федерации за период с мая 2013 по ноябрь 2017 года; у 392 из них был подтвержден диагноз первичного ОМЛ.

При разработке концептуальной модели данных научного исследования и ее детализации учитывали различные клинические и лабораторные параметры и требования к представлению данных для применения методов описательной статистики. Одно из основных требований к сбору медицинских данных – унификация их структуры. Структурированными данными считали информацию, отформатированную в универсальной, понятной форме с соблюдением заданного набора правил, определяющих типы данных и отношения между ними; неструктурированными данными – информацию в текстовом виде.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для анализа при построении концептуальной модели данных научного исследования стали данные пациентов регистрационного исследования, которые имеют разнородную структуру и включают лабораторно-диагностические и клинические оценки результатов лечения пациентов. Выбранный набор данных исследования включает инициальную диагностику пациента (клинический статус, лабораторно-диагностические исследования, цитогенетическое исследование), клинический диагноз, стратификацию на группы риска и основания ее выбора, данные циторедукции, ЦНС-статуса, параметры проводимой терапии и клинические события (рисунки 1).

Дальнейшая работа с концептуальной моделью данных научного исследования заключалась в формировании требований к ее детализации, в том числе построении справочников и зависимостей ее компонентов. Пример детализации концептуальной модели структуры данных научного исследования – классификатор клинических диагнозов, его связь с молекулярно-генетическими характеристиками ОМЛ и другими параметрами, включая группу риска и основания ее выбора (рисунки 2).

В результате концептуальная модель данных научного исследования «Первичная диагностика острого миелоидного лейкоза у детей» состоит из структурированных (85%) и неструктурированных (15%) данных.

Рисунок 1

Концептуальная модель структуры данных научного исследования

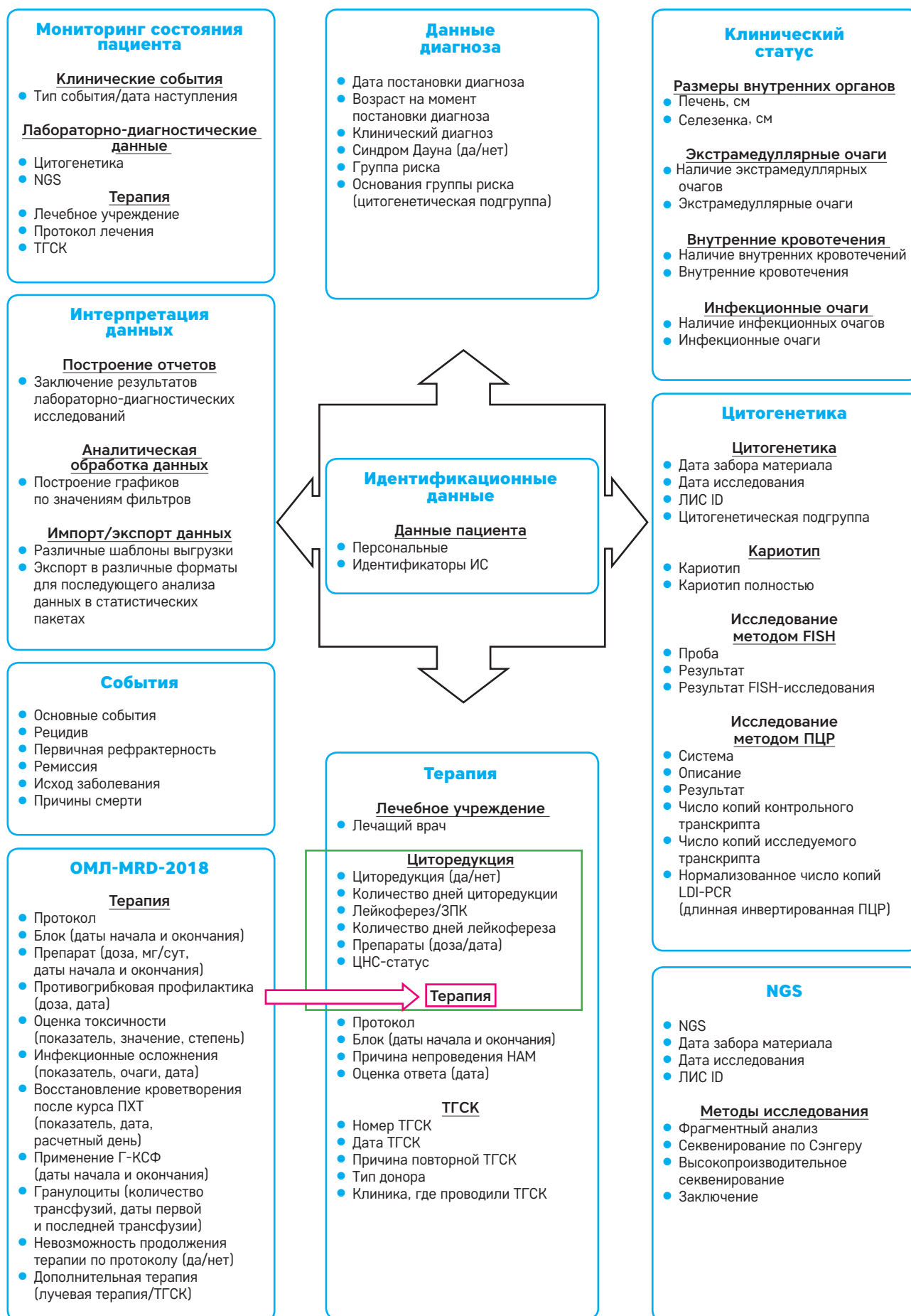


Рисунок 2

Пример детализации компонента концептуальной модели данных научного исследования – классификатор клинических диагнозов ОМЛ

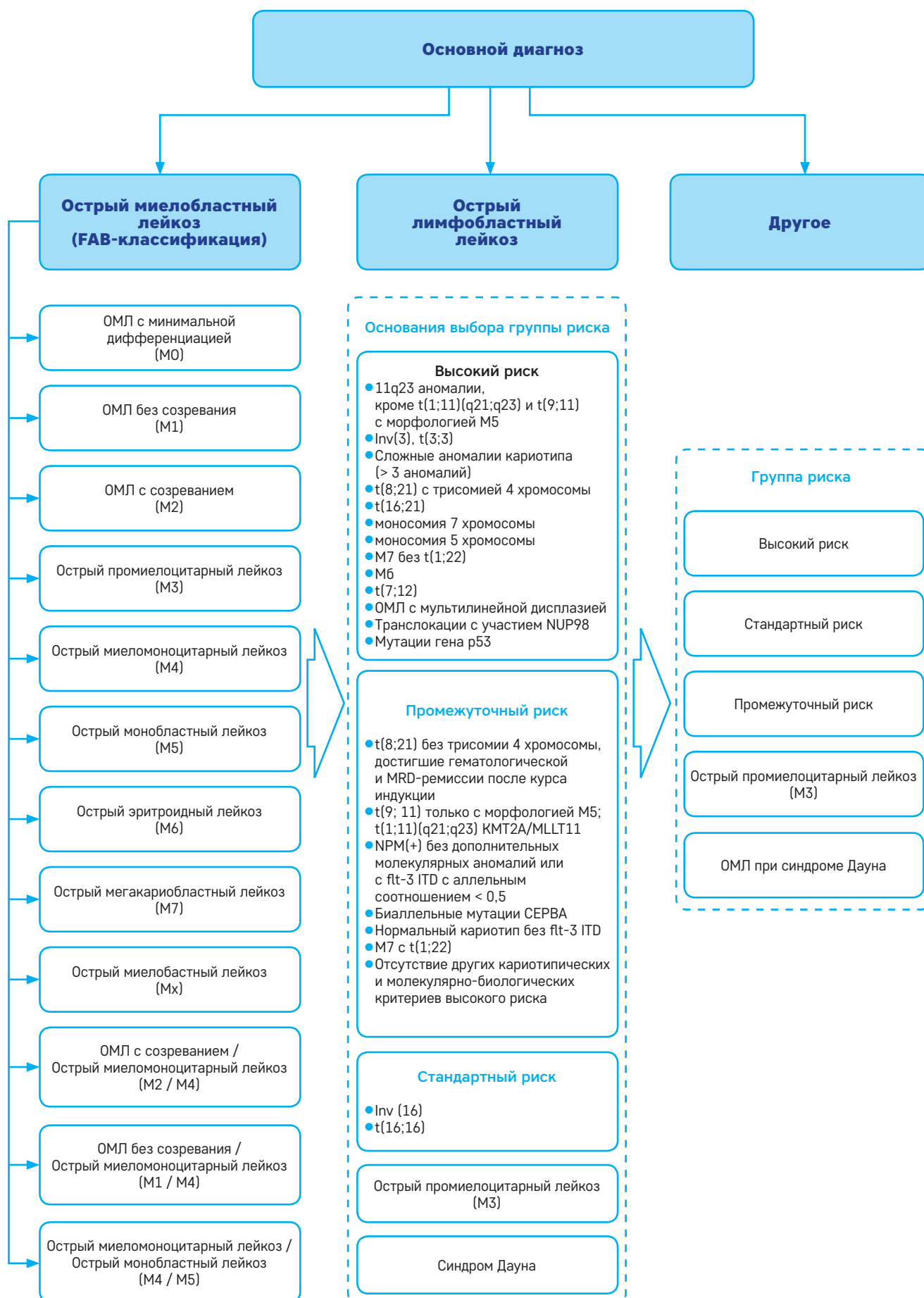
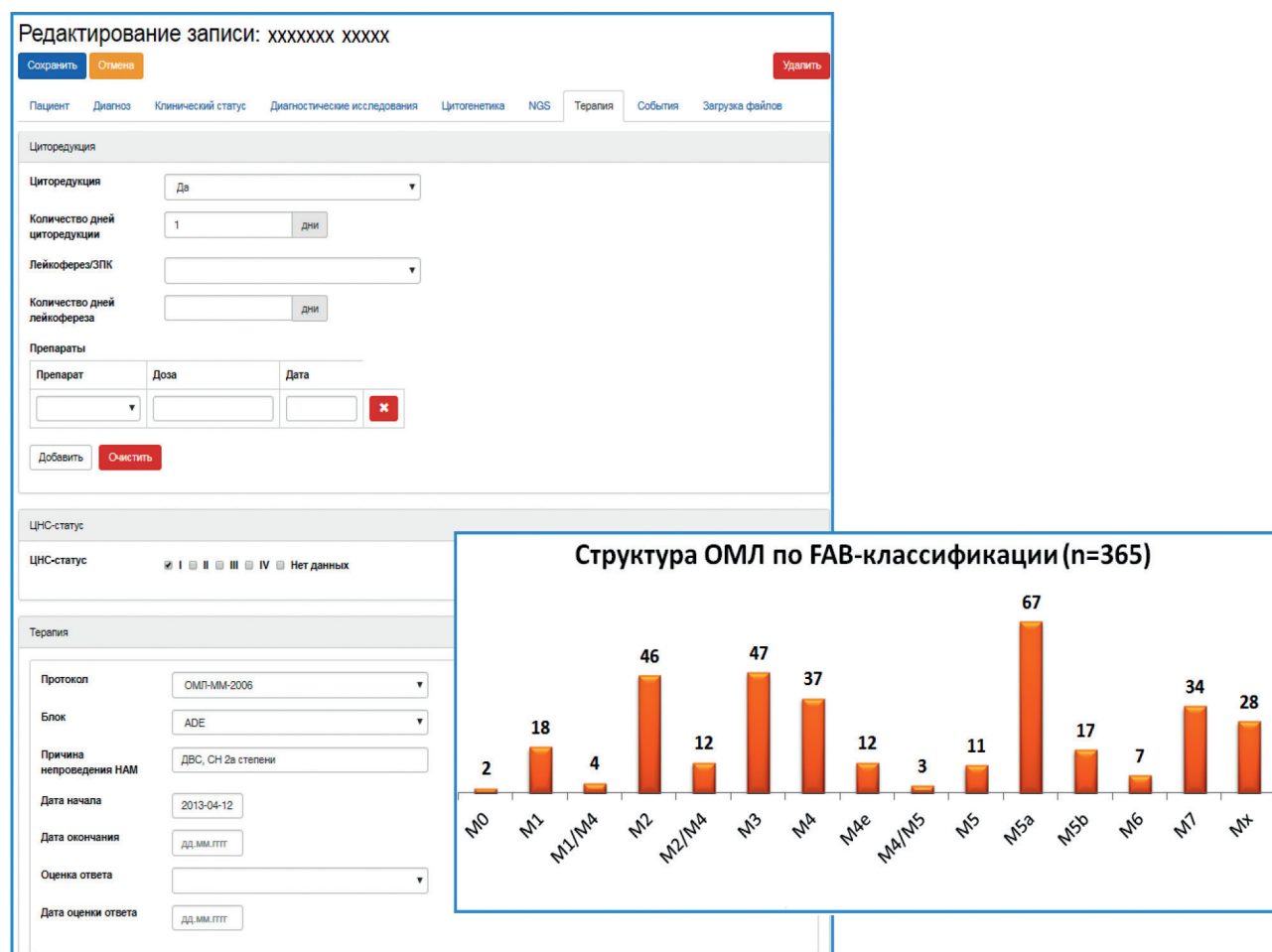


Рисунок 3

Пример интерфейса ИС управления данными и типового анализа данных регистрационного исследования ОМЛ у детей



Предложенная концептуальная модель — это основа для разработки инструментов оптимизации информационных потоков данных и реализации комплексного подхода к формированию единого информационного пространства для данного исследования. На основе концептуальной модели разработана ИС «Управление данными регистрационного исследования ОМЛ у детей», включая реализацию модели работы с данными пациентов и организацию доступа к ним на уровне нескольких медицинских учреждений, обеспечение контроля качества и целостности данных, их предоставление для проведения типового и углубленного анализов, механизмы интеграции с лабораторной информационной системой (ЛИС) цитогенетических исследований и программного комплекса «Управление клиническими данными ТГСК» [7]. При интеграции первоисточником данных о пациенте с ОМЛ является ЛИС цитогенетических исследований, где содержатся результаты лабораторных исследований цитогенетических перестроек, на основе которых подтверждается диагноз и группа риска. Принцип реализации механизмов интеграции, основанный на определении пациента по уникальному идентификатору в медицинской информа-

ционной системе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, позволяет реализовать для пациентов с ОМЛ, включенных в научное исследование, обмен данными о ТГСК, проведенной в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

На рисунке 3 приведены примеры интерфейса ИС «Управление данными регистрационного исследования ОМЛ у детей» и типового анализа данных. Пример интерфейса ИС показывает, как представлена информация о терапии по протоколу ОМЛ-ММ-2006, включая данные циторедукции, ЦНС, даты начала и окончания протокола лечения пациента и оценку ответа на терапию. В качестве примера типового анализа данных графически представлены данные 365 пациентов с разбивкой по вариантам ОМЛ в FAB-классификации.

На данный момент на основе полученных данных из регистрационного исследования «Первичная диагностика острого миелоидного лейкоза у детей» ведущие специалисты НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России разработали и предложили медицинским учреждениям России протокол ОМЛ-MRD-2018. В рамках оценки результатов ле-

Рисунок 4

Пример интерфейса ИС «Управление данными исследования ОМЛ у детей» с данными протокола лечения ОМЛ-MRD-2018

Терапия

Протокол

ОМЛ-MRD-2018

✕

Блок

Дата начала

ДД.ММ.ГГГГ

Дата окончания

ДД.ММ.ГГГГ

Препарат	Доза мг/сутки	Дата начала	Дата окончания
✕			

Добавить

Очистить

Противогрибковая профилактика

Препарат	Доза	Дата
✕		

Добавить

Очистить

Оценка токсичности

Показатель	Значение	Степень
✕		

Добавить

Очистить

Противогрибковая профилактика

Препарат	Доза	Дата
✕		

Добавить

Очистить

Инфекционные осложнения

Показатель	Очаги	Дата
✕		

Добавить

Очистить

Восстановление после курса ПХТ

Показатель	Дата	Рассчетный день
✕		

Добавить

Очистить

Применение G – CSF

Применение G – CSF	Дата начала	Дата окончания

Гранулоциты

Гранулоциты	Количество трансфузий	Дата первой	Дата последней

Невозможность продолжения терапии по протоколу

чения по новому протоколу мы разработали новый функционал в ИС «Управление данными регистрационного исследования ОМЛ у детей» с подробными данными протокола терапии ОМЛ-MRD-2018 (рисунки 4), включая данные первичной диагностики заболевания, применения протокола и детальной оценки результатов лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

К текущим тенденциям современного развития и применения информационных технологий в области здравоохранения относятся инструменты взаимодействия международных ассоциаций, основная цель которых – организация и проведение научных исследований, внедрение и повышение качества клинических рекомендаций [13]. Примеры подобных специализированных ИС, которые являются инструментом сбора и накопления данных определенной группы пациентов с целью последующего их анализа, являются французский Национальный регистр пациентов детского возраста со злокачественными новообразованиями и болезнями системы кроветворения [14], регистр пациентов со злокачественными новообразованиями Американского онкологического общества и Национального института рака [15], Немецкий реестр детских онкологических заболеваний Института медицинской биостатистики, эпидемиологии и информатики Германии [16], Кубинский реестр клинических испытаний [17], реестры клинических испытаний Австралии и Новой Зеландии [18], информационный ресурс реестра клинических испытаний Национального института медицинской статистики Индии [19], реестр клинических исследований Европейского союза [20], сеть первичной регистрации клинических исследований на базе Медицинской ассоциации и информационного центра фармакологии Японии [21] и др. Основная особенность этих проектов – организация структуры данных информационной системы, разработанная с учетом целей и задач области научного исследования, и механизмы реализации доступа к данным и инструментам их анализа.

Разработанные нами концептуальная модель структуры данных и ИС «Управление клиническими данными регистрационного исследования ОМЛ у детей» соответствуют задачам исследования и тенденциям разработки инструментов сбора и накопления данных научных и прикладных исследований в здравоохранении. ИС «Управление клиническими данными регистрационного исследования ОМЛ у детей» создана с применением современных технологий на платформе разработки *Ruby on Rails*, что существенно влияет на гибкость внедрения изменений в основной функционал. Предложенная модель

организации доступа к медицинским данным пациентов нескольких учреждений здравоохранения соответствует законодательным требованиям к обеспечению информационной безопасности персональных и медицинских данных на территории Российской Федерации [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в статье результаты разработки и внедрения ИС «Управление клиническими данными регистрационного исследования ОМЛ у детей» позволяют решать задачи исследования «Первичная диагностика острого миелоидного лейкоза у детей» и протокола ОМЛ-MRD-2018 по сбору и накоплению данных с последующим применением инструментов их анализа. Сформулированы требования к реализации основного функционала ИС «Управление данными регистрационного исследования ОМЛ у детей», включая механизмы интеграции с другими информационными системами, представлены основные модели работы с данными пациентов и организации доступа к ним на уровне нескольких медицинских учреждений. Среди основных перспектив развития информационной системы – применение ее в качестве инструмента оптимизации информационных потоков данных организации исследования и получения оценки результатов внедрения нового протокола ОМЛ-MRD-2018.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Starichkova Y.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1804-9761>

Kalinina I.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0813-5626>

Pavlyuk A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6532-6875>

Zerkalnikova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9634-5828>

Danilkin Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5899-6483>

Fominykh A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1548-3378>

Maschan M.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

Novichkova G.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

1. Nesbit M.E., Buckley J.D., Feig S.A., Anderson J.R., Lampkin B., Bernstein I.D. et al. Chemotherapy for induction of remission of childhood acute myeloid leukemia followed by maintenance transplantation of multiagent chemotherapy a report from the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 127–35.
2. Ravindranath Y., Yeager A.M., Chang M.N., Steuber C.P., Krischer J., Graham-Pole J., et al. Pediatric Oncology Group. Pediatric Oncology Group (POG) studies of acute myeloid leukemia (AML) a review of four consecutive childhood AML trials conducted between 1981 and 2000. *Leukemia* 2005; 19: 2101–16.
3. Creutzig U., Heuvel-Eibrink M.M., Gibson B., Dworzak M.N., Adachi S., Bont E., et al. AML Committee of International BFM Study Group & Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents recommendation from an international expert panel. *Blood* 2012; 120: 3187–205.
4. 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.
5. Desandes E., Clavel J., Berger C., Bernard J., Blouin P., Lumley L., et al. Cancer incidence among children in France, 1990–1999: 2000–4.
6. 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: 6–13.
7. 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).
8. Health Technology review. URL: <http://www.healthtechnologyreview.com/> (дата обращения: 10.01.2018).
9. Compare Medical Office Software. URL: <http://www.softwareadvice.com/> (дата обращения: 10.01.2018).
10. Павлюк А.В., Старицкова Ю.В., Олшанская Ю.В., Румянцев А.Г. Модель организации доступа к медицинским данным пациентов нескольких учреждений здравоохранения в соответствии с требованиями обеспечения их информационной безопасности. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017; 2 (16): 40–4.
11. Старицкова Ю.В., Фадеева М.С., Боякова Е.В., Масчан М.А. Методология построения моделей данных и разработки программного комплекса в области трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Интеллектуальные системы. Теория и приложения* 2016; 4 (20): 805.
12. Салимова Т.Ю., Калинина И.И., Горонкова О.В., Павлюк А.В., Старицкова 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: 342–53.
13. Sandahl J., Kjeldsen E., Abrahamsson J., Ha S.-Y., Heldrup J., Jahnukainen K., et al. The Applicability Of The WHO Classification In Pediatric AML. A NOPHO-AML Study. *Br J Haematol* 2015; 169: 859–67.
14. Desandes E., Clavel J., Berger C., Bernard J., Blouin P., Lumley L. Cancer incidence among children in France 200–2004. *Pediatric Blood Cancer* 2004; 43 (7): 742–3.
15. Robison L., Green D., Hudson M., Meadows A. Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. *Cancer* 2005; 104 (11): 2557–64.
16. Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik. URL: www.kinderkrebsregister.de (дата обращения: 10.02.2018).
17. Cuban Public Registry of Clinical Trials. URL: <http://registroclinico.sld.cu/en/home> (дата обращения: 12.02.2018).
18. Australian New Zealand Clinical Trials Registry. URL: <http://www.anzctr.org.au/Support/AboutUs.aspx> (дата обращения: 12.02.2018).
19. National institute of Medical Statistics (India council of Medical research). URL: <http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/login.php> (дата обращения: 12.02.2018).
20. European Clinical Trials Database. URL: <https://eudract.ema.europa.eu/> (дата обращения: 12.02.2018).
21. Japan Primary Registries Network. URL: <http://rctportal.niph.go.jp/> (дата обращения: 12.02.2017).

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме). Все страницы пронумерованы.

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала.

2. На 1-й странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, его (их) полный адрес с указанием индекса.

Статью должны подписать все авторы. В конце статьи укажите контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов), с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 5 страниц; обзор литературы – не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статье должно быть приложено резюме на русском и английском языках: название статьи, фамилии и инициалы авторов, название учреждений, содержание работы; для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т. д.). Объем резюме – до 1500 знаков с пробелами; количество ключевых слов – до 10.

4. Иллюстративный материал:

- фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;

- фотографии представляются в оригинале или электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм);

- графики, схемы и рисунки – в формате EPS.Adobe Illustrator 7.0–10.0.

- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подписочными подписями. Подписи к рисункам – на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписочной подписи;

- все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название; все сокращения расшифрованы в примечании к таблице;

- ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

- список ссылок приводится в порядке цитирования; все источники пронумерованы, их нумерация должна строго соответствовать нумерации в тексте статьи; ссылки на неопубликованные работы не допускаются;

- для каждого источника необходимо указать: фамилию и инициалы авторов (если авторов более 6, указываются первые 6 авторов, далее «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте);

- при ссылке на статьи из журналов указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы;

- при ссылке на монографии указывают полное название книги, место издания, название издательства, год издания;

- при ссылке на авторефераты диссертаций указывают полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания;

- при ссылке на данные, полученные из Интернета, указывают электронный адрес цитируемого источника;

- все ссылки на литературные источники печатают арабскими цифрами в квадратных скобках: например [5];

- количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно, в порядке общей очереди.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы по электронной почте: journal@fnkc.ru

Бланк подписки по каталогу «Газеты. Журналы» агентства «Роспечать»

Абонемент		на журнал	12914		(индекс издания)	
				Количество комплектов:		
(наименование издания)						
на 2019 год по месяцам:						
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12		
Куда _____						
(почтовый индекс) (адрес)						
Кому _____						
(фамилия, инициалы)						
				Доставочная карточка		
				на журнал 12914		
				(индекс издания)		
(наименование издания)						
Стоимость	подписки доставки	руб. коп.		Количество комплектов:		
		руб. коп.				
на 2019 год по месяцам:						
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12		
Куда _____						
(почтовый индекс) (адрес)						
Кому _____						
(фамилия, инициалы)						

Вид грибов рода <i>Candida</i>	Минимальная ингибирующая концентрация, мг/л (Европейские данные)
<i>Candida albicans</i>	[0,007 – 0,25]
<i>Candida glabrata</i>	[0,007 – 0,12]
<i>Candida tropicalis</i>	[0,007 – 0,12]
<i>Candida krusei</i>	[0,015 – 0,12]
<i>Candida kefyr</i>	[0,03 – 0,06]
<i>Candida parapsilosis</i>	[0,12 – 2]
<i>Candida guilliermondii</i>	[0,5]
<i>Candida lusitanae</i>	[0,12 – 0,25]
<i>Candida</i> spp.	
(в том числе <i>C. famata</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. lipolytica</i> , <i>C. pelliculosa</i> , <i>C. rugosa</i> , <i>C. stellatoidea</i> и <i>Czelyanoides</i>)	[0,015 – 0,5]

Информация для специалистов здравоохранения с распространением на специальных
Имеются противопоказания, перед назначением препарата Микамин® ознакомьтесь
АО «Астеллас Фарма». Россия, 109147, Москва, ул. Марксистская, 16, тел.: +7 (495) 787-7878

Выводы	Масса газа: 10 мкг	Масса газа: 10 мкг
--------	--------------------	--------------------

*Если у пациента наблюдается недостаточный ответ – например, в посевах продолжает обнаруживаться возбудитель или клиническое состояние не улучшается – дозу можно увеличить до 200 мг/сутки у пациентов с массой тела >40 кг или до 4 мг/кг/сутки у пациентов с массой тела ≤40 кг.

	Massa	
--	--------------	--

* Если у пациента наблюдается недостаточный ответ – например, в посевах продолжает обнаруживаться возбудитель или клиническое состояние не улучшается – дозу можно увеличить до 200 мг/сутки у пациентов с массой тела > 40 кг или до 4 мг/кг/сутки у пациентов с массой тела ≤40 кг.

Показание к применению	
3	1 10 1 1 0

препарата в дозе 4 мг/кг (составитель: экспозиция микафунгина, достигая адекватно у взрослых при назначении препарата в дозе 100 мг/сутки. При подозрении на инфекцию ЦНС препарат следует применять в более высокой дозе (например, 120 мг/кг) в связи с дозозависимым проникновением микафунгина в ЦНС. Безопасность и эффективность лечения инвазивного кандидоза с вовлечением ЦНС у детей (включая новорожденных) в возрасте младше 16 месяцев не установлены. В дозах 4 мг/кг и 8 мг/кг не было достоверных изменений в контро-

Таблица. Приготовление раствора для инфузий.

Готовый раствор для инфузий вводят внутривенно капельно в течение около 1 часа. Более быстрая инфузия может увеличивать риск гистамин-опосредованных реакций. **Восстановленный раствор во флаконе:** Химическая и физическая стабильность сохраняется до 48 ч при 25 °C, если в качестве растворителя используется 0,9% раствор хлорида натрия или 5%

5) 737 0756, факс: +7 (495) 737 0750

<http://grls.rosminzdrav.ru>, по состоянию на март 2018.

МИКАМИН®

единственный

эхинокандин, зарегистрированный*

для профилактики кандидоза**

у гематологических больных¹⁻³



АО «Астеллас Фарма»
Россия, 109147, Москва,
ул. Марксистская, 16.
Тел.: +7 (495) 737-07-56

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Микамин® ЛСР-009005/09 от 10.11.2009
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Кансидас® П N014909/01-10.11.2009
3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эраксис® ЛП-001066-14.08.15
Информация для специалистов здравоохранения с распространением на специализированных мероприятиях.
Перед применением препарата Микамин® ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению (доступна на www.grls.rosminzdrav.ru).
Номер регистрационного удостоверения ЛСР-009005/09 от 10.11.2009

* Единственный зарегистрированный в РФ по данным www.grls.rosminzdrav.ru по состоянию на март 2018 года.

** У пациентов после аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток или больных, у которых предполагается нейтропения (количество нейтрофилов < 500/мкл) в течение 10 дней и более

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ