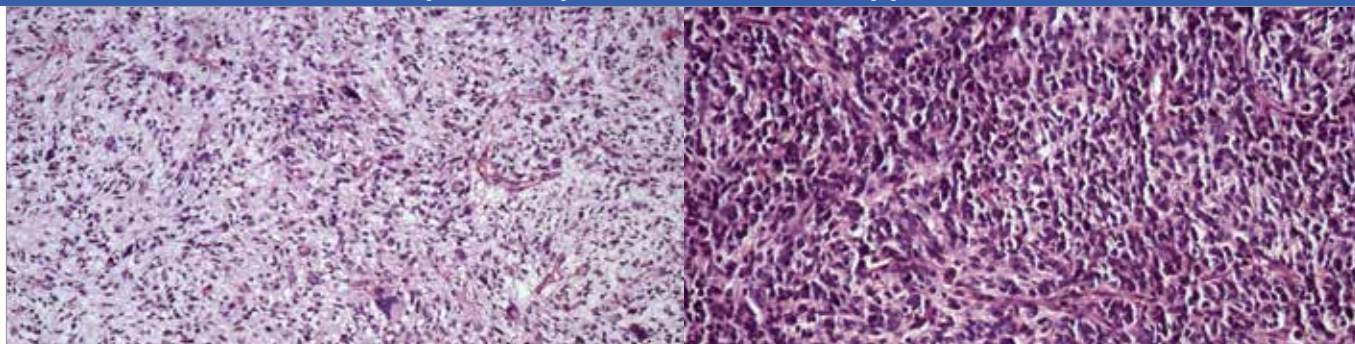


Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

№ 4 | 20 | 2021

научно-практический журнал



Гистологические признаки диффузных астроцитом подгрупп H3K27mut и ALT.
Из статьи Т.А. Михалевской и соавт., с. 69

33

Хориоидпапиллома и атипичная хориоидпапиллома у детей: результаты лечения
Choroid plexus papilloma and atypical choroid plexus papilloma in children: treatment results

89

Особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей с онкологическими, онкогематологическими и тяжелыми иммунологическими заболеваниями. Опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева
The novel coronavirus disease (COVID-19) in children with cancer, hematologic malignancies, and severe immunodeficiencies. Results of monocenter study

116

Симультанные билатеральные торакотомии у пациентов с остеосаркомой и двусторонним метастатическим поражением легких: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева
Simultaneous bilateral thoracotomy in patients with osteosarcoma and bilateral pulmonary metastases: the experience of the D. Rogachev NMRCPhOI

185

Роль тромбоцитов в распространении опухолевых метастазов
The role of platelets in tumor cell metastasis



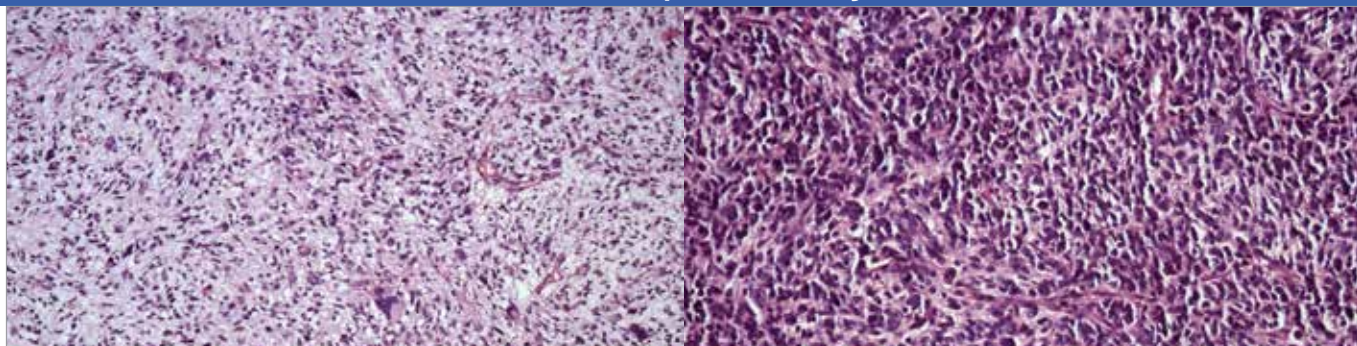
НАУКА —
ДЕТЯМ



Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology

№ 4 | 20 | 2021

scientific and practical journal



Histological features of diffuse astrocytomas of H3K27mut subgroup and ALT subgroup.
From the article by T.M. Mikhaleuskaya et al., p. 69

33

**Choroid plexus papilloma and atypical choroid plexus papilloma
in children: treatment results**

89

**The novel coronavirus disease (COVID-19) in children with cancer,
hematologic malignancies, and severe immunodeficiencies.
Results of monocenter study**

116

**Simultaneous bilateral thoracotomy in patients with
osteosarcoma and bilateral pulmonary metastases:
the experience of the D. Rogachev NMRCPhOI**

185

The role of platelets in tumor cell metastasis



НАУКА —
ДЕТЯМ



A peer-reviewed open-access journal, is published 4 times a year by the Foundation «Science – for Children 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.com

Information for Subscribers

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

Manuscript Submissions

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

Advertising

To place an advertisement or receive additional information, please contact us via e-mail: 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 © 2021 by «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology» («D. Rogachev NMRCPOI»), 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 «Наука – детям» и Федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Журнал печатается в Российской Федерации. Электронная версия журнала доступна на сайте: www.hemoncim.com

Информация для подписчиков

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

Подача рукописей

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

Размещение рекламных материалов

По вопросам размещения рекламы обращайтесь в редакцию. E-mail: 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 содержание и качество размещенных в журнале рекламных материалов.

Индексирование

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

Авторское право

© 2021 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России). Все авторские права сохранены. Запрещается полная или частичная репродукция, хранение, перевод или передача опубликованных материалов в любом виде или любыми средствами без письменного разрешения владельца авторских прав.

Адрес для корреспонденции

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

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

Founders

D. Rogachev NMRCPOI
Foundation «Science – for Children Benefit».

Publisher

LLC «Science and education».
Address: Russia, 121357, Moscow, Vereyskaya st., 17-311/1

The address of the editorial office

Tel.: +7 (495) 211-04-82
www.hemoncim.com
E-mail: journal@fnkc.ru
Advertising department: +7 (495) 211-04-82

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.

Printing office

LLC «PRINT-M».

The circulation is 3000 copies. The price is free. 6+

Учредители

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России,
Фонд «Наука – детям».

Издатель

ООО «Наука и образование».
Адрес: 121357, Москва, ул. Верейская, д. 17, пом. 311, к. 1

Редакция журнала

Tel.: +7 (495) 211-04-82
www.hemoncim.com E-mail: journal@fnkc.ru
По вопросам рекламы: +7 (495) 211-04-82

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия.
Регистрационный номер ПИ № ФС77-69056
Журнал основан в 2002 году.

Типография

ООО «ПРИНТ-М».

Тираж 3000 экз. Цена свободная. 6+

ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ/ОНКОЛОГИИ И ИММУНОПАТОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ

Научно-практический журнал

№ 4 | том 20 | 2021



Главный редактор

Новичкова Галина Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Заместители главного редактора

Масчан Алексей Александрович

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

Румянцев Александр Григорьевич

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

Ответственный секретарь

Сметанина Наталия Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Члены редколлегии

Алейникова Ольга Витальевна

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

Балашов Дмитрий Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Белогурова Маргарита Борисовна

доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Володин Николай Николаевич

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

Демихов Валерий Григорьевич

доктор медицинских наук, профессор, Рязань, Россия

Кит Олег Иванович

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

Кулагин Александр Дмитриевич

доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Масчан Михаил Александрович

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Минков Милен

доктор медицинских наук, профессор, Вена, Австрия

Пантелеев Михаил Александрович

доктор физико-математических наук, Москва, Россия

Паровичникова Елена Николаевна

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Птушкин Вадим Вадимович

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Решетов Игорь Владимирович

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

Румянцев Сергей Александрович

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

Трахтман Павел Евгеньевич

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Цаур Григорий Анатольевич

доктор медицинских наук, Екатеринбург, Россия

Щербина Анна Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Редакционный совет

Алексеева Е.И.

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

Атауллаханов Ф.И.

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

Афанасьев Б.В.

доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Вельте К.

профессор, Тюбинген, Германия

Виллих Н.

профессор, Мюнстер, Германия

Грачев Н.С.

доктор медицинских наук, Москва, Россия

Карачунский А.И.

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Крыжановский О.И.

кандидат медицинских наук, Сан-Франциско, США

Липтон Дж.

профессор, Нью-Йорк, США

Мякова Н.В.

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Накагавара А.

профессор, Чикаго, Япония

Окс Г.

профессор, Сизтл, США

Родригес-Галиндо К.

профессор, Мемфис, США

Самочатова Е.В.

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Скокова Ю.В.

доктор медицинских наук, Тюбинген, Германия

Тер-Ованесов М.Д.

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Фечина Л.Г.

кандидат медицинских наук, Екатеринбург, Россия

Чернов В.М.

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Хамин И.Г.

кандидат медицинских наук, Москва, Россия

Хармс Д.

профессор, Киль, Германия

Хенце Г.

профессор, Берлин, Германия

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



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. Rumyantsev
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. Rumyantsev
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, DSc, Moscow, Russia

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

Kryzhanovsky 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

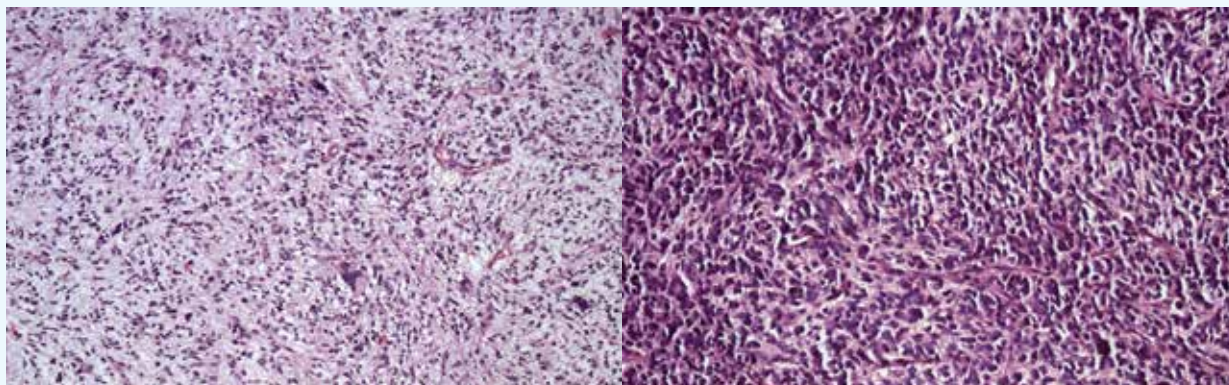
Henze G.
Professor, Berlin, Germany

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

Содержание

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 2021, 20 (4)

Оформление обложки:



Гистологические признаки диффузных астроцитом подгрупп H3K27mut и ALT.

Из статьи Т.А. Михалевской и соавт., с. 69

Советуем прочесть – выбор главного редактора

18

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Значение протокола однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, при сцинтиграфии

22

с ^{123}I -метайодбензилгуанидином у детей с нейробластомой

Е.Д. Киреева, Кайлаш, Т.В. Шаманская, М.Я. Ядгаров, Д.Ю. Качанов, Ю.Н. Ликарь

Хориоидпапиллома и атипическая хориоидпапиллома у детей: результаты лечения

33

Э.Ф. Валиахметова, Л.И. Папуша, А.В. Санакоева, Л.В. Шишкина, О.И. Быданов, Г.А. Новичкова, С.К. Горелышев, А.И. Карачунский

Кистозная нефрома у детей: клинические и молекулярно-генетические характеристики

42

М.В. Телешова, Л.А. Ясько, Е.В. Маслénкова, Н.Н. Меркулов, А.М. Митрофанова, М.А. Курникова, Э.Э. Манжурцева, Д.Г. Ахаладзе, Г.В. Терещенко, Н.Г. Перевозчикова, А.В. Шамин, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов

Ортопедические нарушения у детей с нейробластомой при интраканальном распространении: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

56

А.Н. Ремизов, Е.В. Горохова, Д.Ю. Качанов, О.Б. Меришавян, С.П. Хомякова, С.С. Озеров, Г.В. Терещенко, Д.А. Колбовский, Ю.Н. Ликарь, С.Р. Варфоломеева, Т.В. Шаманская

Прогностическое значение суррогатного молекулярного профиля диффузных астроцитом у детей

69

Т.М. Михалевская, Д.Р. Капуза, Н.Е. Конопля, О.И. Быданов, О.В. Алейникова

- Светлоклеточная саркома почки у детей:**
клинические характеристики и результаты терапии 78
Л.А. Смирнова, М.В. Телешова, Н.Н. Меркулов, А.М. Митрофанова, Г.В. Терещенко,
Д.Г. Ахаладзе, А.В. Нечеснюк, Д.Т. Уталиева, А.Ю. Усычкина, Т.В. Шаманская,
Д.Ю. Качанов
- Особенности течения новой коронавирусной инфекции**
COVID-19 у детей с онкологическими,
онкогематологическими и тяжелыми
иммунологическими заболеваниями. 89
Опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева
Г.Г. Солопова, Е.В. Цыганова, А.В. Кондрашова, Г.Н. Гордеева, Е.В. Розанцева,
С.В. Бегунова, К.А. Воронин, А.О. Копосова, Г.А. Новичкова
- Распространенность гемоконтактных**
инфекций (гепатитов В и С, вируса иммунодефицита
человека) среди пациентов детского возраста
с онкогематологическими заболеваниями
и иммунодефицитными состояниями 100
А.В. Сацук, Г.Г. Солопова, С.В. Бегунова, Е.В. Розанцева, А.А. Плоскирева,
В.Г. Акимкин
- Клинические варианты стеноза пищевода**
на фоне течения инфекционного эзофагита у детей 108
С.Г. Подлипаева, И.В. Захаров, Ю.А. Дмитриева, Т.С. Шубина, И.В. Серкова,
Д.В. Юхачева, А.В. Кузнецова, А.Ю. Щербина, Д.Г. Ахаладзе
- Симультанные билатеральные торакотомии**
у пациентов с остеосаркомой и двусторонним
метастатическим поражением легких:
опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева 116
Н.Г. Ускова, Д.Г. Ахаладзе, Н.Н. Меркулов, С.Р. Талыпов, Г.С. Рабаев,
К.Д. Аветисян, М.В. Тихонова, Е.И. Коноплева, А.Н. Ремизов, А.С. Слинин,
А.И. Карачунский, Н.С. Грачев
- Анализ семейных случаев первичных иммунодефицитов**
в контексте генетического консультирования 125
Н.Б. Кузьменко, А.А. Мухина, Ю.А. Родина, А.Л. Козлова, Е.В. Дерипапа,
Е.А. Викторова, Д.В. Юхачёва, Е.В. Райкина, Д.Е. Першин, А.Ю. Щербина

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Случай лимфоэпителиоидной карциномы у подростка** 134
М.Е. Перминова, Г.С. Овсянникова, Л.Л. Казакова, А.В. Пшонкин, И.В. Сидоров,
В.П. Бондаренко, А.И. Карачунский, Н.В. Жуков
- Обширная резекция печени у ребенка при экстремально**
низком объеме будущего остатка 139
Д.Г. Ахаладзе, Г.С. Рабаев, Н.Н. Меркулов, И.В. Твердов, Н.С. Грачев

Клинический случай метанефрической аденофибromы почки у ребенка раннего возраста	145
Н.В. Бубнова, О.Ю. Кострова, Н.Ю. Тимофеева, И.С. Стоменская, Г.Ю. Стручко	
Два случая кистозного ангиоматоза. Редкие наблюдения и обзор литературы	148
С.С. Озеров, Н.Г. Ускова, А.В. Пшонкин, И.И. Калинина, Д.М. Коновалов, А.А. Масчан	
Гигантоклеточная ангиобластома	154
Л.А. Хачатрян, И.С. Клецкая, Г.В. Терещенко	
Клинический случай атипичной злокачественной формы меланотической нейроэктодермальной опухоли младенца	168
А.В. Лопатин, А.Ю. Кугушев, Н.С. Грачев, С.А. Ясонов, Н.И. Пономарева, Д.В. Рогожин, А.В. Пшонкин	

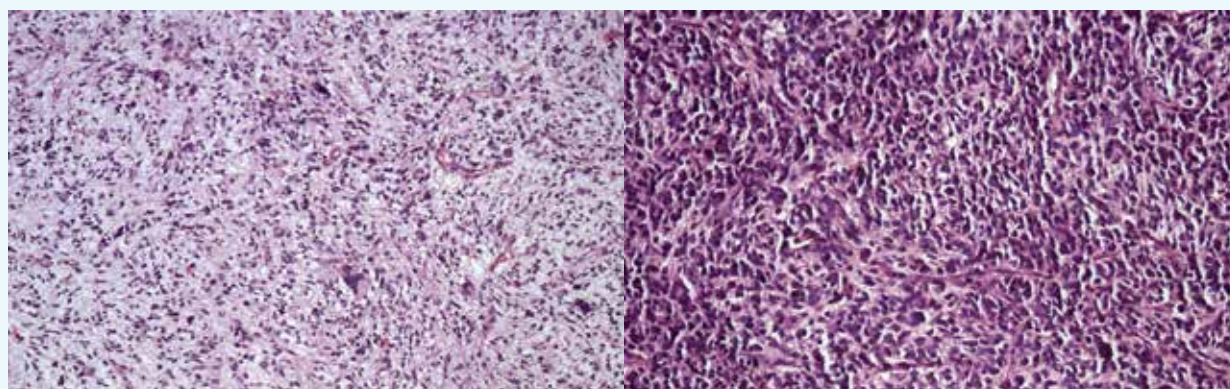
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Основные генетические нарушения в патогенезе нейробластомы	178
О.О. Чернышева, А.Е. Друй, Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская	
Роль тромбоцитов в распространении опухолевых метастазов	185
А.А. Якушева, А.А. Филькова	
Молекулярные механизмы нарушения гемостаза в онкологии	191
Е.М. Кольцова, Г.С. Свидельская, Ю.А. Шифрин, Ф.И. Атауллаханов	
Парентеральная нутритивная поддержка у детей в раннем периоде после трансплантации гемопозитических стволовых клеток: особенности и клинические аспекты	199
А.Ю. Вашура, Ю.А. Алымова	
Отечественные рекомбинантные факторы свертывания крови: технологические предпосылки создания и результаты клинических исследований	209
С.А. Волкова, Д.А. Кудлай, М.Д. Богомолова, Е.А. Сироткин, Ю.А. Сорокина	

Content

© 2021 «D. Rogachev NMRCPhOI», 2021, 20 (4)

Cover design:



Histological features of diffuse astrocytomas of H3K27mut subgroup and ALT subgroup.

From the article by T.M. Mikhaleuskaya et al., p. 69

Recommended: Chief Editor's Choice

18

ORIGINAL ARTICLE

The value of single-photon emission computed tomography combined with computed tomography imaging in ^{123}I -Metaiodobenzylguanidine scintigraphy in children with neuroblastoma

22

E.D. Kireeva, Kailash, T.V. Shamanskaya, M.Ya. Yadgarov, D.Yu. Kachanov, Yu.N. Likar

Choroid plexus papilloma and atypical choroid plexus papilloma in children: treatment results

33

A.F. Valiakhmetova, L.I. Papusha, A.V. Sanakoeva, L.V. Shishkina, O.I. Budanov, G.A. Novichkova, A.I. Karachunskiy

Pediatric cystic nephroma: clinical and molecular genetic characteristics

42

M.V. Teleshova, L.A. Yasko, E.V. Maslenkova, N.N. Merkulov, A.M. Mitrofanova, M.A. Kurnikova, E.E. Manzhurtseva, D.G. Akhaladze, G.V. Tereshchenko, N.G. Perevozchikova, A.V. Shamin, T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov

Orthopedic disorders in children suffering from neuroblastoma with intraspinal extension: the experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology

56

A.N. Remizov, E.V. Gorokhova, D.Yu. Kachanov, O.B. Merishavyyan, S.P. Khomyakova, S.S. Ozerov, G.V. Tereshchenko, D.A. Kolbovsky, Yu.N. Likar, S.R. Varfolomeeva, T.V. Shamanskaya

Long-term outcome and surrogate molecular signatures of pediatric patients with diffuse astrocytomas

69

T.M. Mikhaleuskaya, D.R. Kapuza, N.E. Konoplya, O.I. Bydanov, O.V. Aleinikova

Clear cell sarcoma of the kidney in children: clinical characteristics and treatment results

78

L.A. Smirnova, M.V. Teleshova, N.N. Merkulov, A.M. Mitrofanova, G.V. Tereshchenko, D.G. Akhaladze, A.V. Nechesnyuk, D.T. Utaieva, A.Yu. Usyckina, T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov

The novel coronavirus disease (COVID-19) in children with cancer, hematologic malignancies, and severe immunodeficiencies. Results of monocenter study G.G. Solopova, E.V. Tsyganova, A.V. Kondrashova, G.N. Gordeeva, E.V. Rozanceva, S.V. Begunova, K.A. Voronin, A.O. Kopusova, G.A. Novichkova	89
The prevalence of bloodborne infections (hepatitis B and C, human immunodeficiency virus) among pediatric patients with oncological and hematological diseases and immunodeficiencies A.V. Satsuk, G.G. Solopova, S.V. Begunova, E.V. Rozantseva, A.A. Ploskireva, V.G. Akimkin	100
Clinical variants of esophageal stenosis caused by infectious esophagitis in children S.G. Podlipaeva, I.V. Zakharov, Yu.A. Dmitrieva, T.S. Shubina, I.V. Serkova, D.V. Yukhacheva, A.V. Kuznetsova, A.Yu. Shcherbina, D.G. Akhaladze	108
Simultaneous bilateral thoracotomy in patients with osteosarcoma and bilateral pulmonary metastases: the experience of the D. Rogachev NMRCPhOI N.G. Uskova, D.G. Akhaladze, N.N. Merkulov, S.R. Talypov, G.S. Rabayev, K.D. Avetisyan, M.V. Tikhonova, E.I. Konopleva, A.N. Remizov, A.S. Slinin, A.I. Karachunskiy, N.S. Grachev	116
Analysis of familial cases of primary immunodeficiency in the context of genetic counseling N.B. Kuzmenko, A.A. Mukhina, Yu.A. Rodina, A.L. Kozlova, E.V. Deripapa, E.A. Viktorova, D.V. Yukhacheva, E.V. Raykina, D.E. Pershin, A.Yu. Shcherbina	125

CLINICAL OBSERVATION

A case report of lymphoepithelioma-like carcinoma in an adolescent M.E. Perminova, G.S. Ovsyannikova, L.L. Kazakova, A.V. Pshonkin, I.V. Sidorov, V.P. Bondarenko, A.I. Karachunskiy, N.V. Zhukov	134
Extensive liver resection in a child with an extremely low future liver remnant volume D.G. Akhaladze, G.S. Rabaev, N.N. Merkulov, I.V. Tverdov, N.S. Grachev	139
A case report of metanephric adenofibroma in a toddler N.V. Bubnova, O.Yu. Kostrova, N.Yu. Timofeyeva, I.S. Stomenskaya, G.Yu. Struchko	145
Two rare cases of cystic angiomas and a literature review S.S. Ozerov, N.G. Uskova, A.V. Pshonkin, I.I. Kalinina, D.M. Konovalov, A.A. Maschan	148
Giant cell angioblastoma L.A. Khachatryan, I.S. Kletska, G.A. Tereshchenko	154
A case report of atypical malignant melanotic neuroectodermal tumor of infancy A.V. Lopatin, A.Yu. Kugushev, N.S. Grachev, S.A. Yasonov, N.I. Ponomareva, D.V. Rogozhin, A.V. Pshonkin	168

LITERATURE REVIEW

Key genetic disorders in the pathogenesis of neuroblastoma O.O. Chernysheva, A.E. Drui, D.Yu. Kachanov, T.V. Shamanskaya	178
The role of platelets in tumor cell metastasis A.A. Yakusheva, A.A. Filkova	185
Molecular mechanisms of hemostasis impairment in oncology E.M. Koltsova, G.S. Svidelskaya, Yu.A. Shifrin, F.I. Ataulakhov	191
Parenteral nutritional support in children in the early period after hematopoietic stem cell transplantation: specifics and clinical aspects A.Yu. Vashura, Yu.A. Alymova	199
Russian recombinant coagulation factors: the technological background and the results of clinical studies S.A. Volkova, D.A. Kudlay, M.D. Bogomolova, E.A. Sirotkin, Yu.A. Sorokina	209



Дорогие коллеги!

Представляя последний номер журнала за 2021 год, прежде всего позвольте поздравить вас всех с наступающим Новым 2022 годом! Мы пережили еще один сложный год пандемии и поняли, что мы все должны научиться жить в новых реалиях. Стало очевидно, что пандемия COVID-19 не уйдет от нас в ближайшие годы, при этом мы должны выстроить нашу жизнь так, чтобы те, ради кого мы работаем, продолжали жить, и наука ни на секунду не должна останавливаться.

Между тем уходящий год хоть и был непростым, принес нам много хороших результатов и положительных эмоций. В этом году нашему Центру им. Дмитрия Рогачева исполнилось 10 лет. За это десятилетие нам удалось добиться больших успехов в области лечения детского рака, мы лучше стали понимать механизмы его развития и широко применять таргетную терапию. Мы работаем и будем продолжать работать в области клеточных технологий, в области изучения молекулярных основ злокачественных новообразований, в области совершенствования хирургии рака и многих других направлениях.

Пусть 2022 год станет для всех нас – детских онкологов/гематологов – периодом новых возможностей, будет наполнен яркими событиями и добрыми делами, принесет мир и процветание! От всей души желаю здоровья, оптимизма, добра и благополучия вам и вашим близким!

В этом году было опубликовано не только традиционных 4 номера журнала, но и дополнительный номер в виде приложения, представивший материалы российского конгресса «Детская онкология, гематология и иммунология XXI века: от науки к практике», посвященного 10-летию Центра.

Мы с радостью сообщаем, что рейтинг нашего журнала в этом году вырос как по импакт-фактору РИНЦ, так и по Scopus. Мы продолжаем публиковать оригинальные статьи от зарубежных авторов.

Главный редактор
Галина Анатольевна Новичкова,
 доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор
 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
 детской гематологии, онкологии и иммунологии
 им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Памяти Валерия Григорьевича Савченко

08.01.1952 – 25.07.2021

*«Друзья мои, прекрасен наш союз!
Он, как душа, неразделим и вечен –
Неколебим, свободен и беспечен...»*

А.С. Пушкин



Валерий Григорьевич Савченко – выдающийся советский и российский клиницист-гематолог, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации, генеральный директор Национального медицинского исследовательского центра гематологии (НМИЦ гематологии) и главный гематолог Минздрава России (2011–2021 гг.) скоропостижно ушел из жизни в расцвете творческих сил. Это оказалось особенно больно и обидно для близких, друзей и учеников. Ушел из жизни самобытный и оригинальный исследователь с мировым именем, умеющий ставить и решать фундаментальные, информационные и практические задачи в развитии внутренней медицины и гематологии.

Валерий Григорьевич в 1969 г. окончил физико-математическую школу при Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, в 1975 г. – лечебный факультет Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова. Талантливый врач связал свою жизнь с гематологией, обучался в ординатуре и аспирантуре на кафедре Центрального Ордена Ленина института усовершенствования врачей (ЦОЛИУВ; ныне НМИЦ гематологии), организованной И.А. Кассирским и

руководимой А.И. Воробьевым. В 1981 г. он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Патогенез и лечение идиопатической тромбоцитопенической пурпуры», затем в течение 7 лет был ассистентом кафедры, разрабатывая научные основы лечения больных с иммунокомплексной патологией с использованием плазмафереза и применяя их на практике.

В 1987 г. учитель Валерия Григорьевича академик РАН А.И. Воробьев был назначен директором ЦОЛИУВ и в 1988 г. В.Г. Савченко был приглашен на должность заведующего отделением химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга. Я познакомился с ним при приеме на работу как главный гематолог СССР и председатель конкурсной комиссии, и последующие 33 года мы не только были вместе, но были верны друг другу и нашей профессии. Валерий Григорьевич вместе с нашим коллегой Б.В. Афанасьевым в это время прошли стажировку у профессора Эдварда Томаса (Фред-Хатчинсон Центр, Сизтл) – будущего лауреата Нобелевской премии, получившего ее за научные исследования в области трансплантации костного мозга. Они оба стояли у истоков трансплантации костного мозга в стране – В.Г. Савченко в Москве, а Б.В. Афанасьев в Санкт-Петербурге.

В 1993 г. В.Г. Савченко защитил докторскую диссертацию на тему «Современная стратегия терапии острых лейкозов», в 1996 г. ему присвоено ученое звание профессора, в 2004 г. он был избран членом-корреспондентом, в 2011 г. — академиком РАМН, в 2013 г. — академиком РАН.

Все 33 года В.Г. Савченко работал в НМИЦ гематологии, проделав путь от заведующего, заместителя генерального директора до генерального директора, которым он работал с апреля 2011 г. до безвременной кончины. За это время он создал школу гематологов в стране, под его руководством защищены 15 докторских и 30 кандидатских диссертаций, его перу принадлежат более 400 публикаций в реферируемых отечественных и зарубежных журналах, 14 авторских свидетельств и 3 патента на изобретение.

Профессор В.Г. Савченко руководил работами в области фундаментальных исследований молекулярной генетики, цитогенетики, биологии, физиологии кроветворения, трансплантационной иммунологии, среди которых детекция и мониторинг остаточной популяции лейкоэмических клеток при острых лейкозах, химеризм после трансплантации костного мозга, исследование механизмов дифференцировки и апоптоза опухолевых клеток при миелодисплазиях и острых лейкозах, индукция противоопухолевого ответа дендритными клетками, изучение эффектов цитостатических препаратов при их воздействии на эндотелий, системных эффектов ростовых гемопоэтических факторов, механизмов иммунологического контроля за минимальной остаточной популяцией опухолевых клеток, механизмов антигенной презентации дендритными клетками при гемобластозах, исследование мутационного статуса генов иммуноглобулинов, анализ методов генотипирования минорных антигенов гистосовместимости при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Под руководством В.Г. Савченко были разработаны алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови, в 2018 г. был выпущен двухтомный сборник клинических рекомендаций по гематологии, ставший настольной книгой всех гематологов страны. Им созданы программа комбинированного иммуносупрессивного лечения апластических анемий, программа проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в немиелоаблативном режиме кондиционирования, программа неродственной трансплантации костного мозга, программа применения мезенхимальных стромальных клеток для лечения и профилактики реакции «трансплантат против хозяина», разработаны основные принципы мобилизации и сбора гемопоэтических стволовых клеток крови, получены фундаментальные результаты по химеризму и

возможностям адаптивной иммунотерапии лимфоцитами донора рецидива заболевания после аллогенной трансплантации костного мозга, расшифрованы некоторые механизмы цитопатического эффекта вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса, гепатитов В и С, получены доказательства о возможности дифференцировки опухолевых клеток ОМ/1 в антигенпрезентирующие клетки.

В.Г. Савченко уделял большое внимание преподавательской и общественной деятельности, он был прекрасным и любимым педагогом. Под его руководством была создана уникальная для нашей страны Международная гематологическая школа «Лейкозы. Терапия и фундаментальные исследования», конференции проводятся дважды в год уже в течение более 20 лет. В ее работе принимали участие лидеры мировой науки из США, Германии, Великобритании, Франции, Бельгии, Италии, а также участники многоцентровых исследований, гематологи и терапевты из различных регионов страны. В рамках этой Школы в России выполняются клинические многоцентровые исследования по лечению острых лейкозов. Это стало основой для создания Научно-исследовательской группы гематологических центров России, в работе которой участвуют более 40 клиник нашей страны. Эта группа проводит кооперированные исследования по лечению апластической анемии, миелодиспластических синдромов, множественной миеломы, лимфо-пролиферативных заболеваний, острых микозов, лимфом, по профилактике и лечению инфекционных осложнений. В рамках данного сотрудничества пролечено более 2 тысяч больных. Эта исследовательская группа является участником кооперированной работы европейских гематологических центров — «Европейская лейкоэмическая сеть» (European Leukemia Net).

В.Г. Савченко отличала широта научных интересов и нетривиальность решений поставленных задач. Он всегда уделял большое внимание не только прикладным, но и фундаментальным аспектам медицинской науки. Комплекс его работ по эволюции резидуального лейкоэмического клона с помощью методов молекулярной генетики, цитофлуорометрии, культивирования клоногенных клеток показал, что клиренс опухоли при различных гемобластозах различен, что их биологическое поведение на стадии минимальной резидуальной болезни разное и что дисбаланс в популяции Т-клеток, контролирующей опухолевую пролиферацию, существует даже на стадии минимальной резидуальной болезни. Изучение феномена смешанного химеризма после трансплантации аллогенного костного мозга позволило разработать принципиально новый метод эрадикации опухолевого клона при рецидиве заболевания посредством трансфузий лимфоцитов донора костного мозга в сочетании с интерлейкином-2, при

этом трансфузии клеток осуществляются в период глубокой аплазии кроветворения после цитостатического воздействия.

В.Г. Савченко были изучены биологические свойства опухолевых дендритных клеток и выявлен уникальный феномен отсутствия на их поверхности такого маркера, как ангиотензинпревращающий фермент, что, по существу, доказало низкую эффективность применяемых противоопухолевых вакцин, приготовленных из бластных клеток больного.

Изучение линейно-специфического химеризма после аллогенной трансплантации костного мозга позволило оценить темпы восстановления миелоидного кроветворения и лимфоидной системы, определить вероятность возникновения рецидива у больных с различными вариантами лейкозов в зависимости от полноты химеризма, а также предсказывать эффективность трансфузий лимфоцитов при рецидивах лейкоза.

В ходе проведенных работ по изучению клонированных свойств эндотелиальных клеток после воздействия цитостатическими препаратами были получены уникальные данные о механизмах их действия на данные клетки и выявлен феномен рециркуляции эндотелиальных предшественников.

Исследование вопросов токсичности цитостатического воздействия позволило впервые получить уникальные электронные данные поражения ткани почек вирусными частицами у больных острыми лейкозами. Исследование полиморфизма генов, отвечающих за метаболизм лекарственных препаратов, доказало, что переносимость воздействия связана с этническими особенностями.

В течение многих лет Валерий Григорьевич был председателем Московского научного общества гематологов, членом межведомственного научного совета «Гематология и трансфузиология» РАМН и научного и научно-практического Советов Минздрава России, членом редколлегии журналов «Проблемы гематологии и переливания крови», «Российский онкологический журнал», «Терапевтический архив». Он является действительным членом Американской ассоциации гематологов, входит в международный комитет ассоциации IACRLD (Международная ассоциация сравнительных исследований по лейкозиям и родственным заболеваниям).

Валерий Григорьевич Савченко не только выдающийся врач, ученый и учитель плеяды крупнейших специалистов-гематологов России и ближнего зарубежья, он и автор неординарных лекций, остроумных замечаний, многие из которых широко цитиру-

ются врачами. Например, «Одно решение полезнее множества мнений», «Среди пациентов, не способных принимать решения, – врачи, чиновники высокого класса, внезапно разбогатевшие, актеры и IT-специалисты», «Выбирайте те исследования, которые могут подтвердить диагноз, а не те, которые могут его исключить». Он принес с собой бьющую через край энергию, ясное видение сути вещей, врожденную способность решать самые сложные задачи, умение сопереживать и искрометный юмор.

Не знаю, были ли у Валерия Григорьевича секретари, которые записывали его афоризмы, если да, то следовало было их издать как несерьезные советы врачам и ученым. Завершаю это послание в его стиле:

«Никто и никогда тебя не баловал,
Но Бог тебя отметил и поцеловал.
Ты видел многое – много и не надо,
Ты прожил жизнь – и это есть награда!»

Александр Григорьевич Румянцев,
*академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор, главный детский онколог-гематолог
Минздрава России (1978–2021 гг.)*

Все гематологи глубоко переживают безвременный уход Валерия Григорьевича Савченко и присоединяются к словам А.Г. Румянцева. Коллектив выражает искреннее сочувствие членам семьи Валерия Григорьевича. Он всегда останется в памяти всех нас человеком, который поддерживал в трудных ситуациях, учил не только профессии, но как всесторонне образованный человек учил понимать жизнь во всех ее проявлениях.

Мы уверены, что идеи Валерия Григорьевича, высказанные во время научных дискуссий, будут воплощены в жизнь его многочисленными учениками, друзьями и последователями.

Светлая память о великом враче, ученом, педагоге навсегда сохранится в наших сердцах!

**Галина Анатольевна Новичкова,
Алексей Александрович Масчан,
Михаил Александрович Масчан,
Александр Исаакович Карачунский
и все детские гематологи страны**

Мой прекрасный мальчик

У нас был сын, его звали Амар. Он любил «Звездные войны» и Гарри Поттера. Он мог попробовать любую еду, но был мясоедом и ненавидел фрукты.

Амар любил гитару, играть в футбол и кататься на велике. Он благоговел перед самолетами и обожал играть в песке на океанском пляже, как и любой десятилетний мальчик. Но он был особым, задумчивым и заботливым. Амар любил свою младшую сестричку и заботился о ней, он знал, что любви заслуживает каждый человек. Его ранило, когда люди огорчались. Он единственный из своего третьего класса поздравил учительницу с Днем матери. Наш сын вежливо спрашивал людей в лифте, хорошо ли у них складывается сегодняшний день, и заводил разговор, если ему казалось, что кто-то чувствует себя одиноко. Он был моим сердцем и моей душой... Он умер от злокачественной глиомы через две недели после своего десятилетия.

Наша жизнь состоит из малозаметных мелочей. Часто мы не можем вспомнить, что мы делали днями и даже неделями, но я никогда не забуду тот день, когда Амар почувствовал себя больным. Это был один из дней солнечного сентября 2020 года, после полудня, и он как всегда гонял на своем велике. Потом Амар зашел домой и сказал, что у него разболелась голова и он хочет спать. Мы не подумали ни о чем плохом, но через несколько дней это повторилось. После этого с каждым днем ему становилось все хуже – к головной боли прибавились рвота и сонливость. Как врач, занимающийся лечением опухолей, сейчас я чувствую себя очень глупо из-за того, что даже не подумал тогда, что что-то идет не так. Чувствую себя глупым и виноватым. Даже сейчас я не полностью пережил день, когда он поступил в больницу и ему сделали первую магнитно-резонансную томографию. Врач-педиатр пришла к нам серым пятничным октябрьским вечером и сказала, что хочет поговорить. Минуты по пути в комнату для разговоров с семьей были худшими в моей жизни. Как онколог я много раз вел подобные разговоры с пациентами и сопровождал их родных по такому же маршруту, но когда вы слышите, что вашему ребенку нужен детский онколог, внутри вас словно что-то ломается.

С этого момента я плакал каждый день. Наша жизнь превратилась в медленный поток плохих новостей. У него опухоль мозга, на магнитно-резонансной томографии видно накопление контраста в оболочках и вокруг ствола, это глиома высокой степени злокачественности с мутацией *H3K27M*, ему необходимо внешнее дренирование желудочков, понадобится шунт, у него могут случиться судороги, ему нужна магнитно-резонансная томография еще и еще, и еще. Моя отцовская душа была раздавлена, но наш мальчик продолжал жить красивой и благодатной жизнью и через месяц его выписали.

Как только он приехал домой, началось лечение. Я не знал, что значит истинная сила до того момента, как увидел моего мальчика обездвиженным для облучения головного мозга. Если вы направляли пациентов

на облучение, но никогда не видели, как оно проходит – вы должны увидеть это. Мой чудесный мальчик должен был глубоко подышать, затем позволить надеть на себя маску и остаться один в холодной темноте. Каждый раз, когда маску снимали, глубокие борозды на лице свидетельствовали о том, насколько тесной она была. А он желал всего хорошего другим пациентам и говорил им: «Я надеюсь, вы чувствуете себя лучше?».

Потом наступил драгоценный и блаженный месяц, когда он стал чувствовать себя лучше, – мы выпили это счастье до дна. Но потом в один из дней он перестал ходить. Это случилось так быстро, через неделю я стал носить его по дому, чтобы не оставлять в комнате одного, и однажды вечером с глазами, полными слез, я сказал ему, что не могу сделать так, чтобы ему стало лучше и остановить то, что с ним происходит. Он сказал мне: «Ок, папа, я постараюсь видеть хорошее». И он видел. Пока жил. Но 31 марта он умер; умер, как и появился на свет почти 10 лет назад – в теплых руках мамы. Рядом была сестренка и его любимый Бэби Йода.

Я пишу об этом, потому что так мне легче. Я пишу, потому что говорить об этом я не могу. Я пишу об этом, потому что мне нужно кое-что сказать близким. Мы ощущали вашу любовь и доброту, но это не изменит того, что случилось с нами. Родным, которые говорят мне, что они «соболезнуют потере и просят прощения», я говорю: «Не надо». Это я должен просить прощения, потому что спрашиваю себя не только почему это случилось именно с моим ребенком, но и почему это не случилось с вашими детьми. Тем, кто спрашивает, все ли со мной в порядке, я говорю: «Нет». Я видел, как жена говорит моему малышу, что у него рак. Мы видели его проходящим через операцию и облучение, заставляли его принимать эту тошнотворную химиотерапию. Мы видели, как болезнь парализует нашего активного мальчика. Мы мыли его, когда он перестал контролировать кишечник и мочевого пузыря и когда его бесконечно рвало. Мы не спали ночи напролет, когда он бредил и кричал от боли. Мы ставили ему свечи с морфином и лоразепамом, когда он перестал глотать. Самое худшее – мы скрывали от него то, что он умирает. Как бы я хотел поцеловать его и потрепать по щеке, но больше не смогу. И я никогда больше не буду «Ок».

Я хочу просить прощения у моих пациентов, которых я заставлял проходить через все это. Просить прощения за то, что до меня по-настоящему не доходило, что такое химиотерапия и облучение, за то, что не понимал, насколько это тяжело – переносить боль, тошноту и еще 500 приносящих телесные страдания вещей.

Но самое главное – простите меня за то, что больше не смогу лечить вас от рака. Эта ноша мне более не по силам.

*Этот текст посвящен моему прекрасному сыну.
Миру так не хватает твоей милости, силы и любви.*

P. Patel

(J Clin Oncol 2021; 39 (31): 3515–6. DOI: 10.1200/JCO.21.01560)

Советуем прочесть – выбор главного редактора

Анализируя работы, представленные в 2021 году, хочется отметить наиболее интересные статьи с точки зрения главного редактора, вышедшие на страницах журнала.

Традиционно в первом номере представлена подборка статей, посвященных онкогематологии. К наиболее ярким публикациям этого номера можно отнести следующие работы:

Р.Н. Супрун с соавт. [1] рассказали об особенностях лечения острого лимфобластного лейкоза у детей с синдромом Дауна (СД-ОЛЛ). Известно, что дети с СД имеют более высокий риск развития ОЛЛ и вместе с тем большую токсичность используемой специфической терапии по сравнению со здоровыми детьми. Авторы не обнаружили различий в раннем ответе на терапию (использовались отечественные протоколы ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015) между пациентами с СД-ОЛЛ и не-СД-ОЛЛ. Бессобытийная ($61 \pm 6\%$) и общая ($74 \pm 4\%$) выживаемость пациентов с СД-ОЛЛ была существенно ниже, чем в группе сравнения ($84 \pm 3\%$ и $89 \pm 3\%$ соответственно; $p < 0,001$). Также не было выявлено различий в риске развития рецидивов, тогда как летальность, связанная с терапией, оказалась выше у пациентов с СД-ОЛЛ ($19,3 \pm 3,5\%$ против $3,9 \pm 1,2\%$; $p < 0,001$), причем на всех этапах терапии.

Г.А. Цаур и соавт. [2] провели оценку прогностической роли различных перестроек *11q23/KMT2A* у детей с ОЛЛ первого года жизни, получавших лечение по протоколу MLL-Baby. В его основе лежит комбинация химиотерапии с полностью транс-ретиноевой кислотой. В материале отмечены два важных диагностических новшества протокола: 100% пересмотр всех инициальных образцов пациентов и оценка минимальной остаточной болезни в одной из трех базовых лабораторий – в ОДКБ (Екатеринбург), НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (Москва) и РНПЦ ДОГИ (Минск). Такой подход дает возможность предоставить равный доступ к максимально возможной диагностике для всех пациентов первого года жизни с ОЛЛ или подозрением на него.

На страницах второго номера журнала в этом году были освещены вопросы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Коллеги из Санкт-Петербурга представили результаты аллогенной ТГСК у детей с лимфобластной лимфомой. В своей работе А.В. Козлов и соавт. [3] рассказали, что у 10% детей с таким заболеванием развивается рецидив или первично рефрактерное течение. Авторы сделали вывод, что аллогенная ТГСК является относительно эффективным методом терапии детей с рецидивом или первично рефрактерным течением лимфобластной лимфомы, позволяющим добиться стабилизации состояния вплоть до ремиссии приблизительно у половины пациентов. Исследование М.А. Дунайкиной и соавт. [4] дает представление о безопасности и эффективности инфузий донорских лимфоцитов памяти после ТГСК у детей с острыми лейкозами. Авторы пришли к выводу, что использование низких доз инфузий донорских лимфоцитов памяти, начиная уже с дня 0 после ТГСК от гаплоидентичного донора, является безопасным. Такой подход может улучшить восстановление вирус-специфических Т-клеток, но не предотвращает развитие цитомегаловируса. Показано, что замена антиtimoцитарного глобулина таргетной иммуномодуляцией улучшила раннее восстановление Т-клеток и значительно снизила уровень смертности, связанной с процедурой ТГСК, – это является результатом первостепенной важности.

Коллектив авторов из Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии во главе с О.В. Алейниковой [5] представили первый опыт применения CAR-T-клеток у пациентов с рецидивным/рефрактерным ОЛЛ в Республике Беларусь после режима лимфодеплеции флударабином и циклофосфамидом. В заключении авторы отметили, что разработанная и воспроизведенная технология лабораторно полученных CAR-T-клеток может применяться для лечения пациентов с тяжелым рецидивным/рефрактерным В-линейным ОЛЛ в качестве терапии спасения и дать дополнительные шансы на их излечение.

Важное место на страницах журнала занимают проблемы незлокачественной гематологии, большинство из которых представлены в третьем номере.

Проблема диагностики дисфункции тромбоцитов освещена Д.М. Полоховым и соавт. [6]. Показано, что использование лабораторных исследований, основанных на методах проточной цитометрии и агрегометрии, позволяет охватить до 80% известных нозологий. Кроме того, авторы продемонстрировали возможность использования низких концентраций агонистов для выявления нарушений активации тромбоцитов. Выявленные достоверные различия между контрольной группой и пациентами с геморрагическими проявлениями разной степени тяжести убедительно указывают на вклад нарушений пула хранения и морфологии тромбоцитов в развитии геморрагических проявлений. В то же время эти результаты демонстрируют перспективность диагностического поиска в данном направлении исследований для неклассифицированных тромбоцитопатий, в том числе у детей с неуточненным геморрагическим синдромом.

В качестве иллюстрации возможностей метода исследования функциональной активности тромбоцитов Д.М. Полохов и соавт. [7] представили результаты поиска возможных морфофункциональных нарушений тромбоцитов у пациентов с мутациями гена *ANKRD26*. Авторами были обнаружены специфические признаки нарушения активации тромбоцитов у данной группы больных, что заслуживает дальнейшего изучения их молекулярных механизмов для выработки подхода к прогнозированию геморрагических рисков.

Анализу клинических и лабораторных проявлений синдрома Фишера–Эванса у детей посвящена работа Ж.А. Кузьминовой и соавт. [8]. Авторы убедительно показывают превалирование у детей вторичного синдрома Фишера–Эванса, первопричиной которого явилось первичное иммунодефицитное состояние. Подчеркивается важность тщательного обследования детей для исключения более редкого врожденного заболевания – тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуры. Адекватно проведенный анализ анамнестических, клинических и лабораторных данных важен в первую очередь для дальнейшей тактики ведения пациентов, что в итоге будет определять их прогноз.

Фрагмент регистрового исследования, в котором участвуют все детские гематологии страны, представлен Е.А. Черняк и соавт. [9]. Авторы провели анализ как клинических прояв-

лений, так и генных нарушений у детей с наследственной гемолитической анемией вследствие дефицита пируваткиназы эритроцитов, показав сложность диагностики этого заболевания и необходимость молекулярно-генетического подтверждения, особенно если планируется спленэктомия для достижения трансфузионной независимости.

Итогам ретроспективного исследования эффективности и безопасности применения агонистов рецепторов тромбопоэтина при тяжелой затяжной и хронической иммунной тромбоцитопении у детей и подростков посвящена статья Е.В. Сунцовой и соавт. [10]. Авторы подчеркнули, что, несмотря на признанную эффективность терапии агонистами рецепторов тромбопоэтина, значительная часть пациентов не достигают или утрачивают тромбоцитарный ответ и нуждаются в продолжении поиска эффективной терапии.

Я.М. Чуйко и соавт. [11] на страницах журнала поделились результатами исследования влияния гемолиза на систему гемостаза. На примере пациентов с наследственным сфероцитозом и β -талассемией проведен анализ системы гемостаза и функции эндотелия. Выявленные авторами тенденции в изменении маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с наследственными гемолитическими анемиями приподнимают завесу таинственности в прокоагулянтной настроенности системы гемостаза. Поиск новых маркеров оценки нарушений свертывания крови и продолжение изучения механизмов развития этих нарушений у пациентов с гемолитическими анемиями позволят своевременно проводить профилактику тромбоцических осложнений, особенно при планировании спленэктомии.

В текущем, четвертом, номере представлена подборка работ, посвященных вопросам солидной онкологии у детей и подростков, рассматриваются проблемы нейроонкологии, распространенности гемоконтактных инфекций у пациентов онкогематологического профиля, затронуты вопросы нутритивной поддержки у детей после ТГСК.

Э.Ф. Валиахметова и соавт. [12] проанализировали особенности течения и исхода у пациентов с такими редкими заболеваниями, как хориоидпапиллома и атипическая хориоидпапиллома. Авторы подчеркнули, что снижение интра- и послеоперационных осложнений возможно при концентрации детей с опухолями

сосудистого сплетения в крупных медицинских центрах, таких как НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, обладающих большим опытом нейрохирургических операций и возможностями для проведения адъювантного лечения при его необходимости. Также необходимо дооперационное междисциплинарное обсуждение каждого ребенка с подозрением на опухоль сосудистого сплетения для грамотного планирования хирургического этапа лечения. Кроме того, обязательно междисциплинарное обсуждение наиболее оптимальных вариантов терапии после верификации диагноза.

Коллеги из Республики Беларусь представили анализ влияния на прогноз суррогатной молекулярной подписи педиатрических диффузных астроцитом, созданной на основе определения иммуногистохимических и цитогенетических маркеров. Т.М. Михалевская и соавт. [13] ретроспективно рассмотрели случаи с диффузными глиомами, занесенные в детский канцер-регистр, и, проанализировав собственный опыт, предложили диагностический алгоритм верификации диффузных глиом у детей на основе использования суррогатной молекулярной подписи, включающей комбинацию иммуногистохимических и цитогенетических маркеров.

Важно отметить, что пациенты с онкологическими и гематологическими заболеваниями являются группой высокого риска по заболеваемости гемоконтактными инфекциями в связи с высокой парентеральной и трансфузионной нагрузками. Данной проблеме посвящена работа А.В. Сацук и соавт. [14]. Авторами в целях оценки распространенности таких гемоконтактных инфекций, как гепатиты В, С и вирус иммунодефицита человека, была проанализирована частота выявления их маркеров у пациентов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. А также проведен сравнительный анализ между полученными данными и распространенностью указанных инфекций в общей численности детского населения страны. Нозокомиальная передача парентеральных гемоконтактных инфекций в настоящее время является колоссальной проблемой, особенно у пациентов онкогематологического профиля, что наглядно продемонстрировано в данном исследовании.

Также хочется акцентировать внимание читателей на статье А.А. Якушевой и А.А. Фильковой [15], в которой обобщены имеющиеся на сегодняшний день знания о молекулярных механизмах

взаимодействия тромбоцитов с опухолевыми клетками и роли данного процесса, а также обсуждается возможность лечения онкологических заболеваний на основе антитромботической терапии.

В течение всего года на страницах нашего журнала были представлены результаты изучения системы гемостаза (как плазменного, так и тромбоцитарного) при новой инфекции COVID-19, а также особенности ее течения и терапии у иммунокомпрометированных пациентов детского и подросткового возраста. Исследование Е.А. Сегёиной и соавт. [16] посвящено выбору лабораторных параметров, позволяющих не только рано диагностировать гиперкоагуляцию, но и оценивать эффективность проводимой антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 различной степени тяжести.

О.И. Ан и соавт. [17] подробно проанализировали роль тромбоцитов при COVID-19, показывая, что они могут выступать активными модуляторами иммунного ответа организма человека, а также предотвращать геморрагии при избыточном воспалительном ответе. В то же время сделан вывод, что функциональность тромбоцитов при COVID-19 в настоящий момент изучена недостаточно и полученные результаты противоречивы, а сопоставление с данными, имеющимися для других коронавирусных инфекций, не позволяет сделать однозначные выводы о роли тромбоцитов при COVID-19.

Особенно актуальной в настоящее время, на наш взгляд, является работа Г.Г. Солоповой и соавт. [18], в которой проанализированы данные 89 пациентов детского и подросткового возраста с онкологическими, онкогематологическими заболеваниями, а также с первичными иммунодефицитными состояниями, проходивших специфическое лечение. Авторы показали, что в 74% случаев инфицирование пациентов происходило в семейном кластере. В подавляющем большинстве случаев (79%) новая коронавирусная инфекция протекала бессимптомно или в легкой форме, лишь четверть случаев (21%) пришлось на среднетяжелую и тяжелую формы, ассоциированные с отрицательной динамикой и высоким уровнем смертности (47% против 7%, $p < 0,001$). Наиболее частыми клиническими проявлениями были лихорадка (29%) и респираторная симптоматика (47%). Факторами, коррелирующими с развитием тяжелых форм заболевания, были лимфопения ($p < 0,001$) и проведение ТГСК ($p < 0,002$). Изле-

чение от новой коронавирусной инфекции отмечалось у 84% пациентов, умерли – 16%, однако к смерти непосредственно от COVID-19 было отнесено 5,5% случаев. Высокий уровень смертности отмечался у пациентов с прогрессией/ рецидивом основного заболевания (36,3%

против 6%, $p = 0,02$), получавших специфическую терапию в течение года до инфицирования SARS-CoV-2 (21% против 0%, $p = 0,02$), с сочетанным инфекционным процессом (33% против 9,2%, $p < 0,01$), а также у реципиентов ТГСК (31,6% против 12,1%, $p = 0,02$).

Литература

1. Супрун Р.Н., Румянцева Ю.В., Быданов О.И., Жарикова Л.И., Лагойко С.Н., Лебедев В.В. и др. Острый лимфобластный лейкоз у детей с синдромом Дауна: опыт группы «Москва–Берлин». Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (1): 14–26. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-14-26
2. Цаур Г.А., Ригер Т.О., Попов А.М., Кустанович А.М., Ольшанская Ю.В., Наседкина Т.В. и др. Прогностическая роль различных перестроек 11q23/*KMT2A* у детей первого года жизни с острым лимфобластным лейкозом. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (1): 27–39. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-27-39
3. Козлов А.В., Казанцев И.В., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Геворгян А.Г., Николаев И.Ю. и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с лимфобластной лимфомой. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (1): 91–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-91-98
4. Дунайкина М.А., Шелихова Л.Н., Шеховцова Ж.Б., Глушкова С.Ю., Николаев Р.В., Благов С.П. и др. Безопасность и эффективность инфузий донорских лимфоцитов памяти после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на платформе деpleции $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов у детей с острыми лейкозами. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (2): 12–28. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-12-28
5. Алейникова О.В., Мигас А.А., Столярова Е.А., Пунько А.В., Мовчан Л.В., Клыч А.В. и др. Первый опыт применения локально изготовленных CAR-T-клеток у пациентов с рецидивным/рефрактерным острым лимфобластным лейкозом в Беларуси. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (2): 30–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-30-38
6. Полохов Д.М., Пшонкин А.В., Игнатова А.А., Пономаренко Е.А., Федорова Д.В., Алексенко М.Ю. и др. Особенности пула хранения и морфологии тромбоцитов у детей с неуточненным геморрагическим синдромом. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (1): 58–65. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-58-65
7. Полохов Д.М., Федорова Д.В., Пшонкин А.В., Игнатова А.А., Пономаренко Е.А., Алексенко М.Ю. и др. Особенности фенотипа тромбоцитов у детей с *ANKRD26*-ассоциированной тромбоцитопенией. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (2): 65–73. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-65-73
8. Кузьминова Ж.А., Пшонкин А.В., Райкина Е.В., Павлова А.В., Курникова М.А., Мерсиянова И.В. Синдром Фишера–Эванса у детей: результаты ретроспективного исследования данных 54 пациентов. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (2): 74–83. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-74-83
9. Черняк Е.А., Соколова Н.Е., Семиглазова К.В., Лаврентьева И.Н., Донюш Е.К., Плаксина О.И. и др. Несфероцитарная гемолитическая анемия, вызванная дефицитом пируваткиназы эритроцитов: анализ генных нарушений пациентов детского возраста в Российской Федерации. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (2): 84–96. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-84-96
10. Сунцова Е.В., Масчан А.А., Мироненко О.Н., Байдильдина Д.Д., Калинина И.И., Корсанта М.Н. и др. Агонисты рецепторов тромбоцита в лечении тяжелой затяжной и хронической иммунной тромбоцитопении у детей: клинические данные НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 12–25. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-12-25
11. Чуйко Я.М., Серёгина Е.А., Вуймо Т.А., Полетаев А.В., Сметанина Н.С. Дисфункция эндотелия у пациентов с наследственным сфероцитозом и β -талассемией. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 52–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-52-59
12. Валиахметова Э.Ф., Папуша Л.И., Санакоева А.В., Шишкина Л.В., Быданов О.И., Новичкова Г.А. Хориоидпапиллома и атипическая хориоидпапиллома у детей: результаты лечения. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 33–41. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-33-41
13. Михалева Т.М., Капуза Д.Р., Конопля Н.Е., Быданов О.И., Алейникова О.В. Прогностическое значение суррогатной молекулярной подписи диффузных астроцитом у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 69–77. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-69-77
14. Сацук А.В., Солопова Г.Г., Бегунова С.В., Розанцева Е.В., Плоскирева А.А., Акимкин В.Г. Распространенность гемоконтактных инфекций (гепатита В, гепатита С, вируса иммунодефицита человека) среди пациентов детского возраста с онкогематологическими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 100–6. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-100-106
15. Якушева А.А., Филькова А.А. Роль тромбоцитов в распространении опухолевых метастазов. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 185–90. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-185-190
16. Серёгина Е.А., Кольцова Е.М., Атауллаханов Ф.И., Румянцев А.Г. Лабораторные параметры системы гемостаза у пациентов с COVID-19. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 146–54. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-146-154
17. Ан О.И., Мартыанов А.А., Степанян М.Г., Болдова А.Е., Румянцев С.А., Пантелеев М.А. и др. Тромбоциты при COVID-19: «случайные прохожие» или соучастники? Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (1): 184–91. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-184-191
18. Солопова Г.Г., Цыганова Е.В., Кондрашова А.В., Гордеева Г.Н., Розанцева Е.В., Бегунова С.В. и др. Особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей с онкологическими, онкогематологическими и тяжелыми иммунологическими заболеваниями: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 89–99. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-89-99

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 27.11.2020
Принята к печати 15.12.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-22-32

Значение протокола однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, при скintiграфии с ^{123}I -метайодбензилгуанидином у детей с нейробластомой

Е.Д. Киреева, Кайлаш, Т.В. Шаманская, М.Я. Ядгаров, Д.Ю. Качанов, Ю.Н. Ликарь

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

Контактная информация:

Ликарь Юрий Николаевич,
д-р мед. наук, заведующий отделением
позитронно-эмиссионной томографии и
радионуклидной диагностики
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: yury.likar@fccho-moscow.ru

Скintiграфия с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{123}I -МИБГ) в режиме «все тело» является важнейшим методом исследования у пациентов с нейробластомой (НБ). Из-за особенных физических характеристик получения планарных скintiграмм с ^{123}I -МИБГ существуют некоторые трудности при интерпретации полученных изображений. Так, низкое пространственное разрешение планарных скintiграмм может быть причиной ложноотрицательного результата у пациентов с образованиями малых размеров, а физиологическое накопление МИБГ далеко не всегда легко дифференцировать от патологического, что может стать причиной ложноположительного результата. Выполнение протокола однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), позволяет получить более точную диагностическую информацию за счет прямого совмещения морфологических и функциональных данных, но имеет и некоторые недостатки, наиболее важными из которых являются значительное увеличение времени исследования и дополнительная лучевая нагрузка от КТ. Целью работы стало определение диагностической значимости протокола ОФЭКТ/КТ после проведения планарной скintiграфии в режиме «все тело» у пациентов с НБ на этапе инициальной диагностики. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В ретроспективный анализ включен 251 пациент с НБ, которым в дополнение к планарным скintiграммам в режиме «все тело» был выполнен протокол ОФЭКТ/КТ области интереса. В 72,1% случаев ОФЭКТ/КТ не показала какой-либо значимой дополнительной информации по сравнению с планарными изображениями в режиме «все тело». Однако в 27,9% случаев результаты ОФЭКТ/КТ имели значимую диагностическую информацию. В нашем исследовании полученные заключения на основе планарных изображений требовали пересмотра и уточнения с помощью ОФЭКТ/КТ у 70 из 251 пациента, что имело клиническое значение.

Ключевые слова: ^{123}I -метайодбензилгуанидин, скintiграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, нейробластома

Киреева Е.Д. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 22–32.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-22-32

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 27.11.2020
Accepted 15.12.2020

The value of single-photon emission computed tomography combined with computed tomography imaging in ^{123}I -Metaiodobenzylguanidine scintiography in children with neuroblastoma

E.D. Kireeva, Kailash, T.V. Shamanskaya, M.Ya. Yadgarov, D.Yu. Kachanov, Yu.N. Likar

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

Correspondence:

Yury N. Likar,
dr. med. sci., Head of the Department
of Positron Emission Tomography and
Radionuclide Diagnosis, Dmitry Rogachev
National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology, Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: yury.likar@fccho-moscow.ru

Whole body scintiography with ^{123}I -Metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) is an important imaging modality for evaluation of patients with neuroblastoma (NB). As the intrinsic nuclear scintiographic characteristics, the assessment of conventional planar ^{123}I -MIBG images presents some difficulties. The limited resolution of planar images can induce false-negative results for small lesions, whereas the presence of physiologic MIBG uptake is not always easily differentiable from pathologic uptake and can induce false-positive results. Single-photon emission computed tomography combined with computed tomography (SPECT/CT) hybrid imaging technique, allowing the direct fusion of morphologic and functional information, has been suggested to be more accurate. However, SPECT/CT imaging renders slightly more radiation to patients from CT portion of the study and is time consuming. The aim of our study was to investigate how much SPECT/CT can have additional diagnostic value over planar imaging in NB patients at initial staging. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the D. Rogachev NMRCPOI. A total of 251 SPECT/CT scans following by planar ^{123}I -MIBG imaging scans performed in 251 patients with NB were retrospectively analyzed. In 72.1% of the studies, the whole-body planar images and SPECT/CT images showed the same result. In 27.9% of studies, however, SPECT/CT images provided additional very important information. In our study, the diagnosis reached by planar imaging was revised or specified by SPECT/CT in 70 of the 251 patients and was clinically significant.

Key words: ^{123}I -Metaiodobenzylguanidine, scintiography, single-photon emission computed tomography combined with computed tomography, neuroblastoma

Kireeva E.D., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 22–32.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-22-32

Нейробластома (НБ) – самая частая экстракраниальная солидная опухоль у детей, составляющая около 8% всех злокачественных новообразований. НБ происходит из клеток нервного гребня, поэтому первичное образование чаще всего обнаруживается в надпочечниках (приблизительно в 50% случаев), но может встречаться в любом месте локализации симпатической нервной системы, включая забрюшинное пространство, средостение, область шеи, таз [1]. На момент постановки диагноза у более чем 50% пациентов обнаруживают метастатическое распространение [2, 3], что диктует необходимость использования широкого спектра методов неинвазивной визуализации для правильного стадирования. Неинвазивная визуализация у пациентов с НБ основана на использовании ультразвукового исследования, компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии и методов ядерной медицины, в частности сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином, меченным ^{123}I (^{123}I -МЙБГ) [4, 5]. Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ имеет большое значение в диагностике распространенности процесса при инициальном исследовании (стадирование заболевания), оценке эффективности лечения и диагностике рецидива [4, 6–10]. Дополнительно было отмечено и прогностическое значение сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ [11–14].

Планарные изображения при сцинтиграфических исследованиях в режиме «все тело», включая сцинтиграфию с ^{123}I -МЙБГ, дают важную функциональную информацию, но в ряде случаев достоверная интерпретация полученных изображений вызывает определенные затруднения и требует корреляции с другими методами неинвазивной визуализации. Так, из-за низкой разрешающей способности при планарных исследованиях увеличивается количество ложноотрицательных или сомнительных результатов, особенно у пациентов с образованиями малых размеров [15], а отсутствие возможности выявить анатомическую локализацию очага накопления не позволяет достоверно дифференцировать физиологическое накопление радиофармпрепарата от патологического, что приводит к увеличению числа ложноположительных и сомнительных случаев [16]. Дополнительное выполнение протокола однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), зоны интереса позволяет получить трехмерное изображение, улучшает разрешающую способность метода и дает возможность выполнить совмещение полученных функциональных данных ОФЭКТ с анатомическими данными КТ. Все это приводит к существенному улучшению качества получаемых изображений и при совместном использовании в дополнение к результатам планарных изображений в

режиме «все тело» повышает достоверность заключения [17, 18]. Диагностическое значение протокола ОФЭКТ/КТ было отмечено при различных сцинтиграфических исследованиях, включая сцинтиграфию с ^{123}I -МЙБГ [19, 20]. Однако протокол ОФЭКТ/КТ имеет некоторые недостатки, которые приводят к необходимости четкого обоснования его проведения в качестве дополнения к планарной сцинтиграфии при каждом исследовании. Наиболее значимым недостатком является увеличение общего времени исследования (выполнение ОФЭКТ/КТ одной зоны интереса занимает 30–35 мин), что приводит к повышенной нагрузке на аппарат и снижению пропускной способности гамма-камеры, дополнительным временным и трудовым затратам не только врачей-радиологов и рентгенолаборантов, но и анестезиологов-реаниматологов при необходимости анестезиологического пособия, а также к увеличению его длительности. К недостаткам ОФЭКТ/КТ также относят ограниченную зону выполнения протокола (не более 40 см), что, в свою очередь, означает необходимость определения конкретной зоны интереса. Выполнение КТ-сканирования, в большинстве случаев необходимое для анатомической идентификации очага патологического накопления, приводит к увеличению лучевой нагрузки для пациента.

Таким образом, определение диагностической значимости и показаний для выполнения протокола ОФЭКТ/КТ после проведения планарной сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в режиме «все тело» у детей с НБ на этапе инициальной диагностики и стало целью настоящей работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Пациенты

В ретроспективный анализ включен 251 пациент (118 мальчиков и 133 девочки) с НБ в возрасте от 0 до 17 лет, которым на этапе стадирования помимо планарной сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в режиме «все тело» был проведен протокол ОФЭКТ/КТ области интереса.

У 204 (81,3%) из 251 пациента исследование выполнялось до проведения какого-либо лечения, а в 47 (18,7%) случаях – после удаления первичного образования, но до начала химиотерапии. По результатам гистологического исследования у 32 (12,7%) пациентов диагностирована ганглионейрома, у 41 (16,3%) – ганглионейробластома, у 178 (71%) – другие гистологические варианты НБ (низкодифференцированная, недифференцированная и др.).

Подготовка к исследованию, расчет количества активности ^{123}I -МИБГ и способ введения

Все пациенты выполняли рекомендации по подготовке к исследованию – блокада щитовидной железы с помощью 1% раствора Люголя за 2 дня до и в день введения ^{123}I -МИБГ по стандартной схеме: 1 капля на 1 кг массы тела в сутки, но не более 40 капель, разделенные на 3 приема в сутки.

Всем пациентам внутривенно вводили ^{123}I -МИБГ через периферический или центральный катетер в дозе 5–5,2 МБк/кг, при этом минимальная доза была не менее 45 МБк, а максимальная доза не превышала 370 МБк. При наличии центрального венозного катетера (ЦВК) радиофармпрепарат вводили через него, медленно. После введения ^{123}I -МИБГ ЦВК промывали 10–20 мл физиологического раствора.

Протокол исследования

Сканирование выполняли через 24 ч после введения ^{123}I -МИБГ на двухдетекторной гамма-камере Discovery NM/CT 670 (GE Healthcare, США) с использованием стандартных протоколов. Стандартная визуализация включала получение планарных изображений в режиме «все тело» в передней и задней проекциях с использованием коллиматоров для низких энергий с высоким разрешением (LEHR), энергетический пик изотопа 159 keV, ширина энергетического окна 20%, матрица 1024 × 256, скорость движения стола 5 см/мин. Боковые статические сцинтиграммы головы: по 5 мин на снимок, матрица 256 × 256.

Далее всем пациентам выполняли протокол ОФЭКТ/КТ области интереса, определявшейся врачом-радиологом при визуальном анализе планарных сцинтиграмм в режиме «все тело» во время получения изображений. Сбор данных ОФЭКТ выполняли при следующих параметрах: 3° (60 проекций), 30 с, матрица 128 × 128. Для получения ОФЭКТ/КТ-изображений использовали протокол низкодозовой КТ с учетом массы тела пациента.

Анализ изображений

Реконструкцию и анализ полученных планарных и ОФЭКТ/КТ-изображений при сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ выполняли врачи-радиологи на рабочей станции Xeleris (GE Healthcare, США) и HERMES Medical Imaging suite (Hermes Medical Solutions, Стокгольм, Швеция).

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием инструмента анализа XLSTAT. Рассчитывались чувствительность и специфичность – статистические показатели эффектив-

ности диагностического теста по выявлению случаев заболевания или его отсутствия. Оба показателя являются интенсивными и относительными, выражаются в долях единицы или процентах.

Чувствительность (Se) рассчитана по формуле:

$$Se = \frac{\text{Истинноположительные}}{(\text{Истинноположительные} + \text{ложноотрицательные})} \times 100\%$$

Специфичность (Sp) рассчитана по формуле:

$$Sp = \frac{\text{Истинноотрицательные}}{(\text{Истинноотрицательные} + \text{ложноположительные})} \times 100\%$$

Для визуализации данных использована BI-система Microsoft PowerBI, позволяющая структурировать и отображать в удобном формате распределенные данные, имеющие разный формат записи. Проверка однородности сформированных выборок пациентов (по полу) выполнялась на основе анализа непараметрического критерия: U-критерия Манна-Уитни, 95% доверительный интервал (ДИ) для показателей чувствительности и специфичности рассчитан на основе скорректированного метода Вальда.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 150 (73,5%) из 204 пациентов, не получивших лечение, результаты ОФЭКТ/КТ не имели какой-либо важной информации и не влияли на заключение, полученное после интерпретации планарных сцинтиграмм в режиме «все тело».

У 54 (26,5%) из 204 пациентов благодаря выполнению протокола ОФЭКТ/КТ была получена дополнительная диагностическая информация. Так, у 42 (20,6%) и у 12 (5,9%) пациентов результаты ОФЭКТ/КТ позволили исключить ложноотрицательные и ложноположительные результаты соответственно (таблица 1).

Таблица 1

Результаты сравнения данных планарных изображений и ОФЭКТ/КТ при сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ у пациентов до начала терапии ($n = 204$)

Table 1
Comparing results of planar imaging and SPECT/CT scintigraphy with ^{123}I -MIBG in patients before therapy ($n = 204$)

	ОФЭКТ/КТ (–) SPECT/CT (–)	ОФЭКТ/КТ (+) SPECT/CT (+)
Планарные сцинтиграммы (+) Planar scintigrams (+)	Ложно-положительные – 12 False positive – 12	Истинно-положительные – 111 True positive – 111
Планарные сцинтиграммы (–) Planar scintigrams (–)	Истинно-отрицательные – 39 True negative – 39	Ложно-отрицательные – 42 False negative – 42

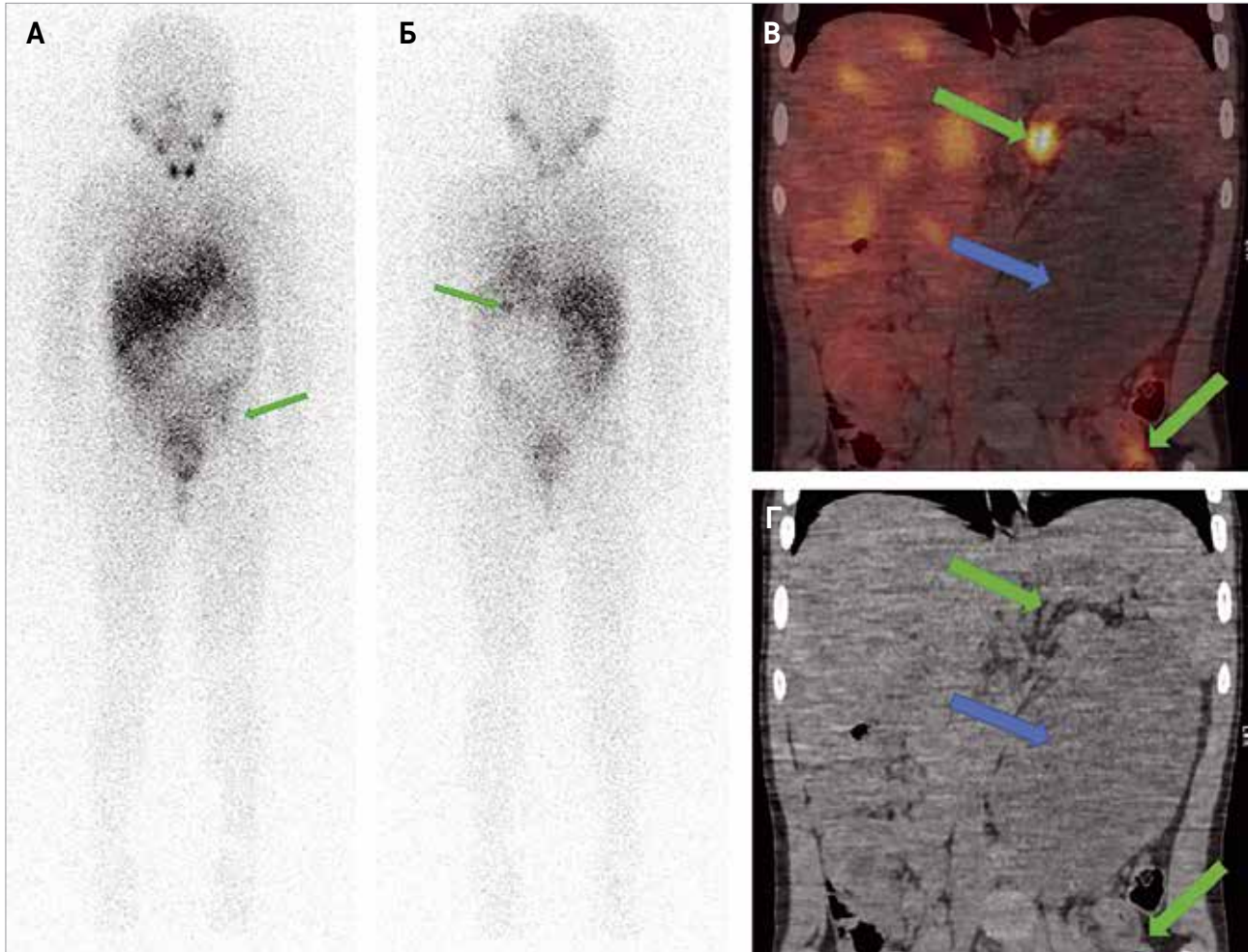
Причиной ложноположительных результатов являлось прежде всего очаговое физиологическое накопление МИБГ в кишечнике, надпочечниках, чашечно-лоханочной системе почек (рисунки 1), в редких случаях – контаминация или наличие остаточной активности в ЦВК (рисунки 2).

Рисунок 1

Очаговое накопление ^{123}I -МИБГ как вариант физиологического накопления в надпочечнике и кишечнике. Планарные скintiграммы (А – вид спереди; Б – вид сзади): очаговое накопление МИБГ в проекции забрюшинного пространства и таза слева (зеленые стрелки). Коронарные срезы (В – ОФЭКТ/КТ-изображение; Г – КТ-изображение): солидное образование забрюшинного пространства слева без накопления ^{123}I -МИБГ (синяя стрелка), физиологическое накопление радиофармпрепарата в левом надпочечнике, кишечнике (зеленые стрелки).

Figure 1

Multiple focal uptake of ^{123}I -MIBG corresponded to physiological uptake in the adrenal gland and intestine. The whole-body planar image (A – anterior; B – posterior) revealed multiple foci of moderate activity in the left side of the body (green arrows) which were considered as metastatic lesions or focal activity in soft tissue mass. The coronal images (B – SPECT/CT fusion; Г – CT) clearly showed that the ^{123}I -MIBG uptake in the left adrenal gland and large intestine (green arrows). There was no uptake of ^{123}I -MIBG in soft tissue mass (blue arrow).



Причинами ложноотрицательных результатов являлись небольшие размеры патологического очага, накопление МИБГ низкой интенсивности, локализация патологического очага вблизи или в органах с физиологическим накоплением МИБГ и/или вблизи другого патологического очага с накоплением высокой интенсивности (рисунки 3–5).

У 31 (66%) из 47 пациентов, которым скintiграфия с ^{123}I -МИБГ впервые выполнена после оперативного лечения, дополнительное проведение ОФЭКТ/КТ не повлияло на результаты интерпретации планарных скintiграмм в режиме «все тело».

Однако у 16 (34%) из 47 пациентов после оперативного лечения выполнение ОФЭКТ/КТ позволило получить важную дополнительную информацию, которая при совместном анализе с планарной скин-

тиграфией в режиме «все тело» позволила исключить ложноотрицательные и ложноположительные результаты у 4 (8,5%) и 12 (25,5%) пациентов соответственно (таблица 2).

Таблица 2

Результаты сравнения данных планарных изображений и ОФЭКТ/КТ при скintiграфии с ^{123}I -МИБГ у пациентов после хирургического лечения ($n = 47$)

Table 2
Comparing results of planar images and SPECT/CT scintiography with ^{123}I -MIBG in patients after surgical treatment ($n = 47$)

	ОФЭКТ/КТ (–) SPECT/CT (–)	ОФЭКТ/КТ (+) SPECT/CT (+)
Планарные скintiграммы (+) Planar scintiagrams (+)	Ложно-положительные – 12 False positive – 12	Истинно-положительные – 14 True positive – 14
Планарные скintiграммы (–) Planar scintiagrams (–)	Истинно-отрицательные – 17 True negative – 17	Ложно-отрицательные – 4 False negative – 4

Рисунок 2

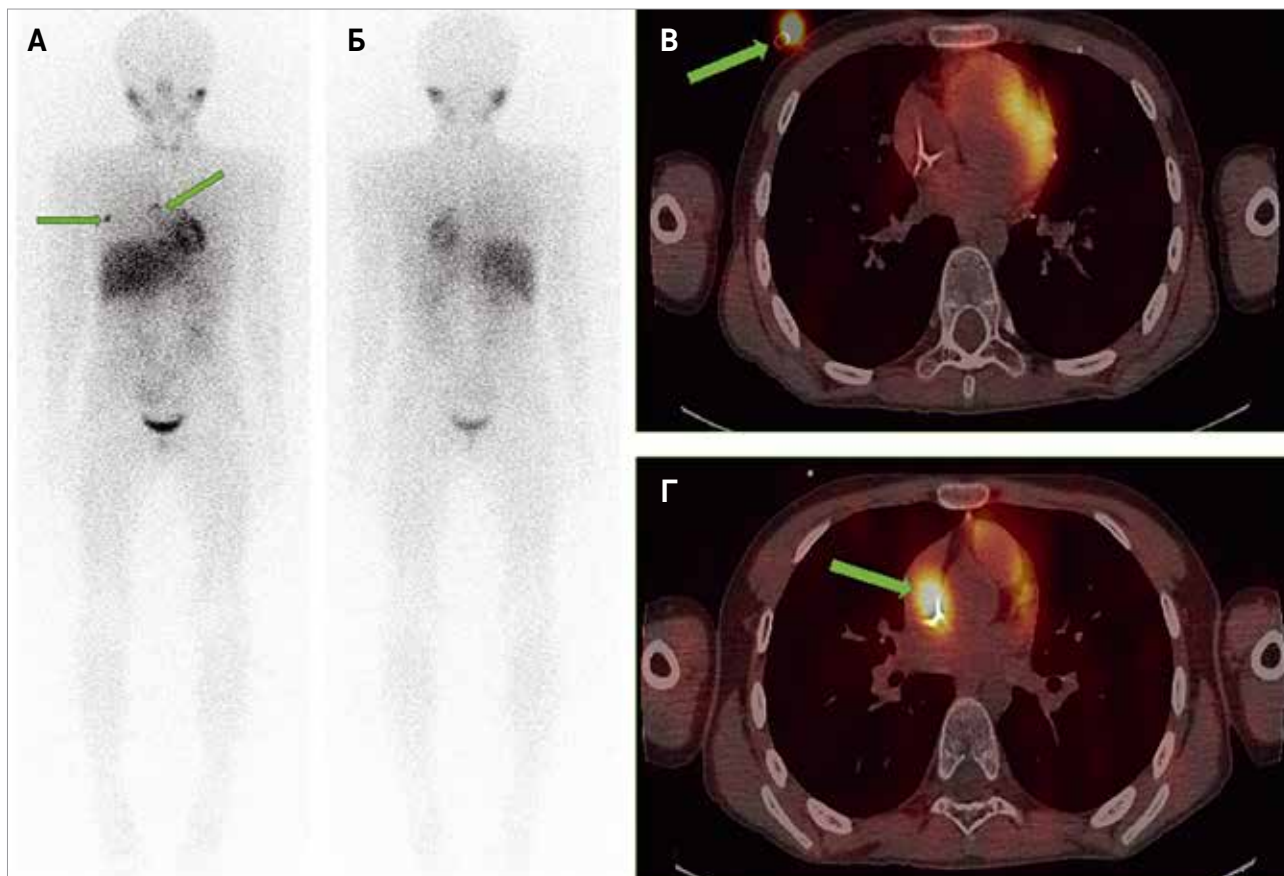
Очаговое накопление ^{123}I -МИБГ как вариант контаминации (остаточная активность в ЦВК)

Планарные скintiграммы (А – вид спереди; Б – вид сзади): определяются очаги накопления ^{123}I -МИБГ в проекции правого гемиторакса, которые могут быть расценены как метастатические. На аксиальных срезах ОФЭКТ/КТ-изображений (В, Г) показано накопление ^{123}I -МИБГ в некоторых частях центрального катетера (зеленые стрелки)

Figure 2

Focal uptake of ^{123}I -MIBG as a variant of contamination or residual activity in the central line

The whole-body planar image (A – anterior; B – posterior) revealed multiple focal uptake of ^{123}I -MIBG at the projection of right hemithorax (green arrows) which were considered as metastatic lesions. However, the axial SPECT/CT images (B, Г) clearly showed that the activity was in the central line (green arrows)



Причиной ложноположительных результатов, так же, как и у пациентов до хирургического лечения, являлось очаговое физиологическое накопление МИБГ в кишечнике, надпочечниках, мочевыделительной системе.

Причинами ложноотрицательных результатов являлись небольшие размеры патологического очага (остаточного компонента новообразования), накопление МИБГ низкой интенсивности в патологическом очаге, локализация патологического очага вблизи или в органах с физиологическим накоплением МИБГ.

В итоге выполнение ОФЭКТ/КТ позволило получить дополнительную значимую диагностическую информацию более чем в 26% случаев у пациентов при инициальном исследовании и в 34% случаев у больных после хирургического вмешательства. Таким образом, чувствительность планарной скintiграфии с ^{123}I -МИБГ в сравнении с планарными изображениями + ОФЭКТ/КТ у первичных пациентов составила 72,55% (95% ДИ 64,97–79,02), у больных после

операции – 77,78% (95% ДИ 54,25–91,53), специфичность – 76,47% (95% ДИ 63,10–86,13) и 58,62% (95% ДИ 40,71–74,51) соответственно (рисунок 6). Чувствительность и специфичность планарной скintiграфии с дополнительным протоколом ОФЭКТ/КТ области интереса были приняты за 100%.

Полученные дополнительные данные от протокола ОФЭКТ/КТ, выполненного после планарных скintiграмм в режиме «все тело», имели значение при определении стадии заболевания у 14 (5,6%) пациентов: у 4 (1,6%) – в сторону увеличения стадии, а у 10 (4%) – в сторону уменьшения, что влияет на тактику ведения больных с НБ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Скintiграфия с ^{123}I -МИБГ имеет большое значение и широко используется для определения распространенности процесса и стадирования заболевания, оценки эффективности лечения и диагностики рецидива у пациентов с НБ [4, 6–10]. К

Рисунок 3

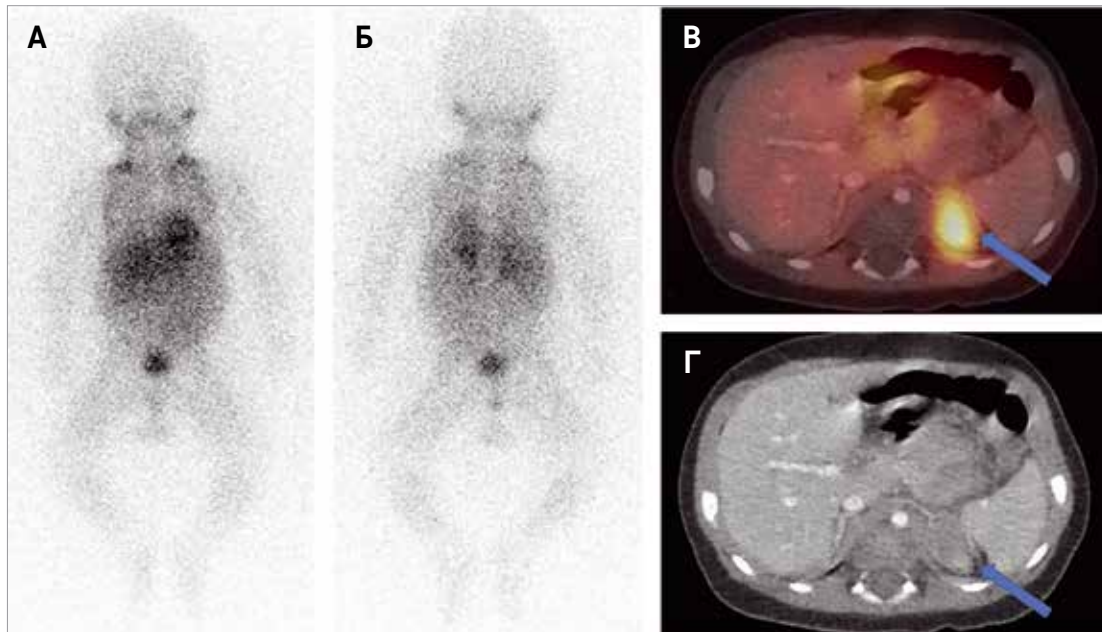
Ложноотрицательный результат на планарных сцинтиграммах по причине низкого накопления ^{123}I -МИБГ в опухоли малых размеров

Планарные сцинтиграммы (А – вид спереди; Б – вид сзади): физиологическое распределение ^{123}I -МИБГ. На ОФЭКТ/КТ-изображении (В) отчетливо определяется патологическое накопление ^{123}I -МИБГ, соответствующее накоплению в новообразовании левого надпочечника небольших размеров по данным КТ с контрастным усилением (Г) (синие стрелки)

Figure 3

False-negative results on the whole-body planar image due to low ^{123}I -MIBG uptake and small size of tumor

The tracer distribution in the whole-body planar image (А – anterior; Б – posterior) was unremarkable. However, on axial SPECT/CT image (В), the pathological uptake of ^{123}I -MIBG was clearly visualized (blue arrow), which corresponded to left adrenal soft tissue mass (blue arrow) on the contrast enhanced CT (Г)

**Рисунок 4**

Ложноотрицательный результат на планарных сцинтиграммах из-за расположения опухоли за мочевым пузырем

Планарные сцинтиграммы (А – вид спереди; Б – вид сзади): физиологическое распределение ^{123}I -МИБГ. На ОФЭКТ/КТ-изображении (В) отчетливо определяется патологическое накопление ^{123}I -МИБГ, соответствующее накоплению в мягкотканном образовании, расположенном в пресакральной области по данным КТ (Г) (синие стрелки)

Figure 4

False-negative results on the whole-body planar image due to location of the tumor behind the bladder, which mimic the bladder filled with radioactive urine

The tracer distribution in the whole-body planar image (А – anterior; Б – posterior) was unremarkable. However, on axial SPECT/CT image (В), the pathological uptake of ^{123}I -MIBG was clearly visualized (blue arrow), which corresponded to soft tissue mass in pre-sacral region (blue arrow) on CT (Г)

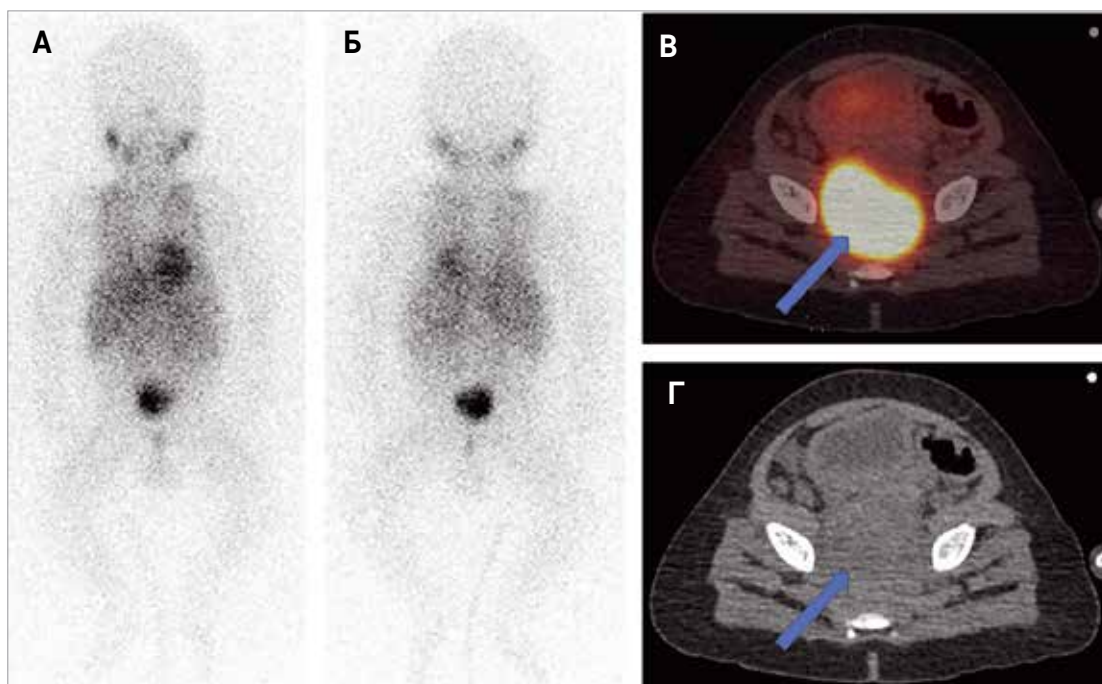


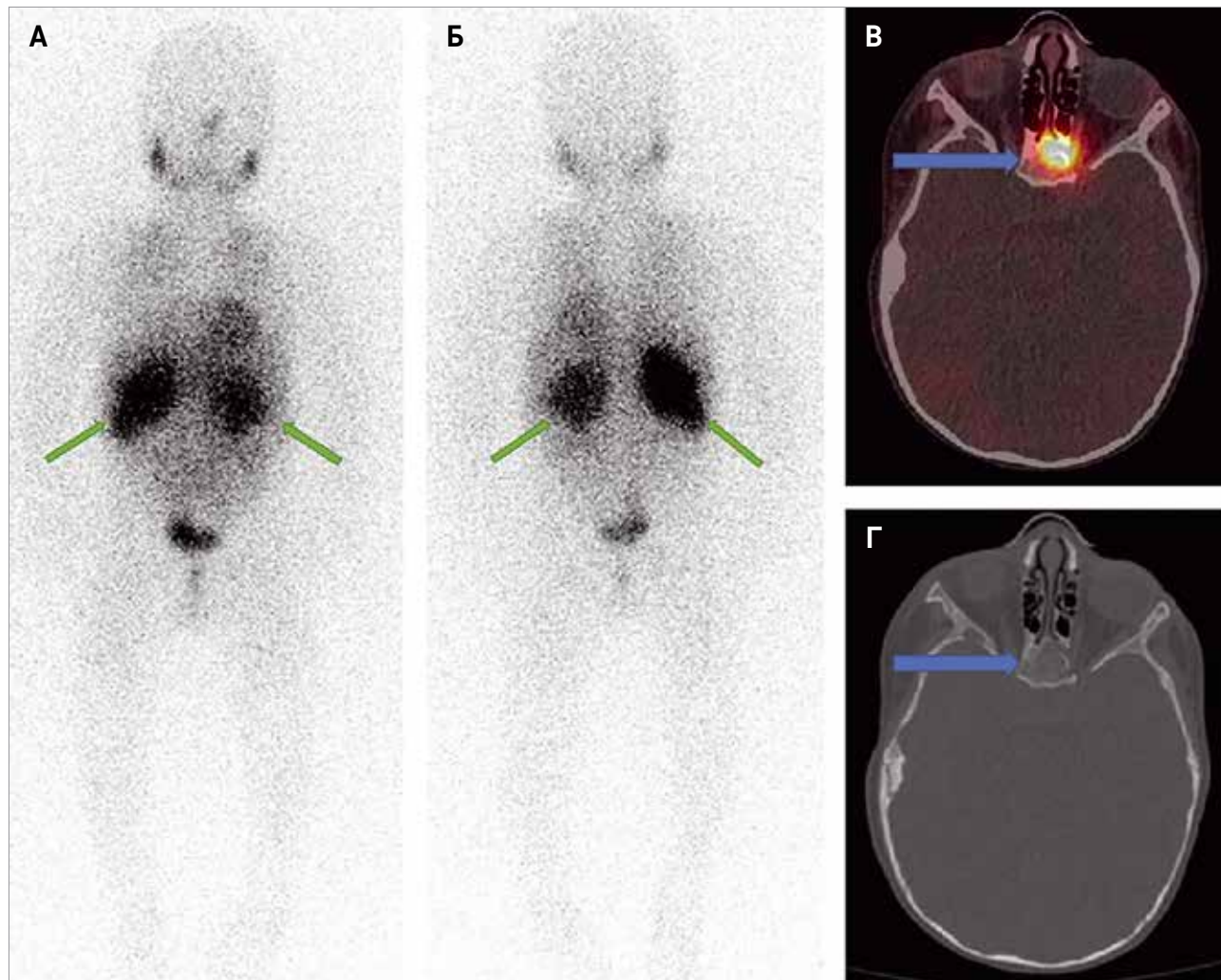
Рисунок 5

Ложноотрицательный результат – отсутствие данных о метастатическом поражении костей черепа по данным планарной сцинтиграфии из-за экранирования очага накопления физиологическим накоплением в полости носа. Планарные сцинтиграммы (А – вид спереди; Б – вид сзади): очаги патологического накопления МИБГ в проекции забрюшинного пространства с двух сторон (зеленые стрелки) соответствуют билатеральному поражению надпочечников. На ОФЭКТ/КТ-изображении (В) и КТ-изображении (Г) отчетливо определяется патологическое накопление (метастатический очаг) ^{123}I -МИБГ, соответствующее накоплению в теле клиновидной кости (синие стрелки).

Figure 5

False-negative result on the whole-body image because the physiological uptake in nasal cavity was overlapping the bone lesion.

Whole-body planar image (A – anterior; B – posterior) showed intense bilateral activity in retroperitoneal area (green arrows). However, axial SPECT/CT (B) and CT (Г) images demonstrate an extra metastatic lesion in sphenoid bone (blue arrow).



сожалению, из-за низкой разрешающей способности и отсутствия возможности определения точного анатомического расположения выявленных очагов накопления в ряде случаев достоверная интерпретация накопления ^{123}I -МИБГ на планарных изображениях в режиме «все тело» вызывает определенные затруднения, что приводит к увеличению количества сомнительных результатов (как ложноположительных, так и ложноотрицательных) и диктует необходимость выполнения дополнительных методов исследования.

Проведение протокола ОФЭКТ/КТ зоны интереса позволяет получить трехмерное изображение, улучшает разрешающую способность метода и дает возможность выполнить анатомическую корреляцию.

Однако существенное увеличение общего времени исследования при выполнении ОФЭКТ/КТ и, соответственно, уменьшение пропускной способности аппарата, увеличение времени анестезиологического пособия, временных и трудовых затрат персонала, а также лучевой нагрузки за счет выполнения КТ области интереса требуют наличия обоснованных показаний к выполнению протокола ОФЭКТ/КТ.

Результаты нашего исследования наглядно продемонстрировали диагностическую значимость протокола ОФЭКТ/КТ при сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ и доказали необходимость его выполнения в значительном числе случаев. Так, выполнение протокола ОФЭКТ/КТ позволило получить значимую диагностическую информацию на этапе стадирования у 26%

пациентов до начала какого-либо этапа лечения и у 34% больных после полного или частичного хирургического удаления опухоли. Было показано, что у пациентов до начала какого-либо этапа терапии чувствительность планарной сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ по сравнению с ОФЭКТ/КТ составила 72,55% (95% ДИ 64,97–79,02), а у больных после операции – 77,78% (95% ДИ 54,25–91,53), специфичность – 76,47% (95% ДИ 63,10–86,13) и 58,62% (95% ДИ 40,71–74,51) соответственно (рисунок 6).

Выполнение ОФЭКТ/КТ позволяет не только корректно интерпретировать сомнительные результаты, полученные при планарной сцинтиграфии в режиме «все тело», но иногда, казалось бы, при однозначных результатах последней позволяет получить дополнительную, крайне важную диагностическую информацию, которая может существенно повлиять на тактику ведения пациента (рисунок 5).

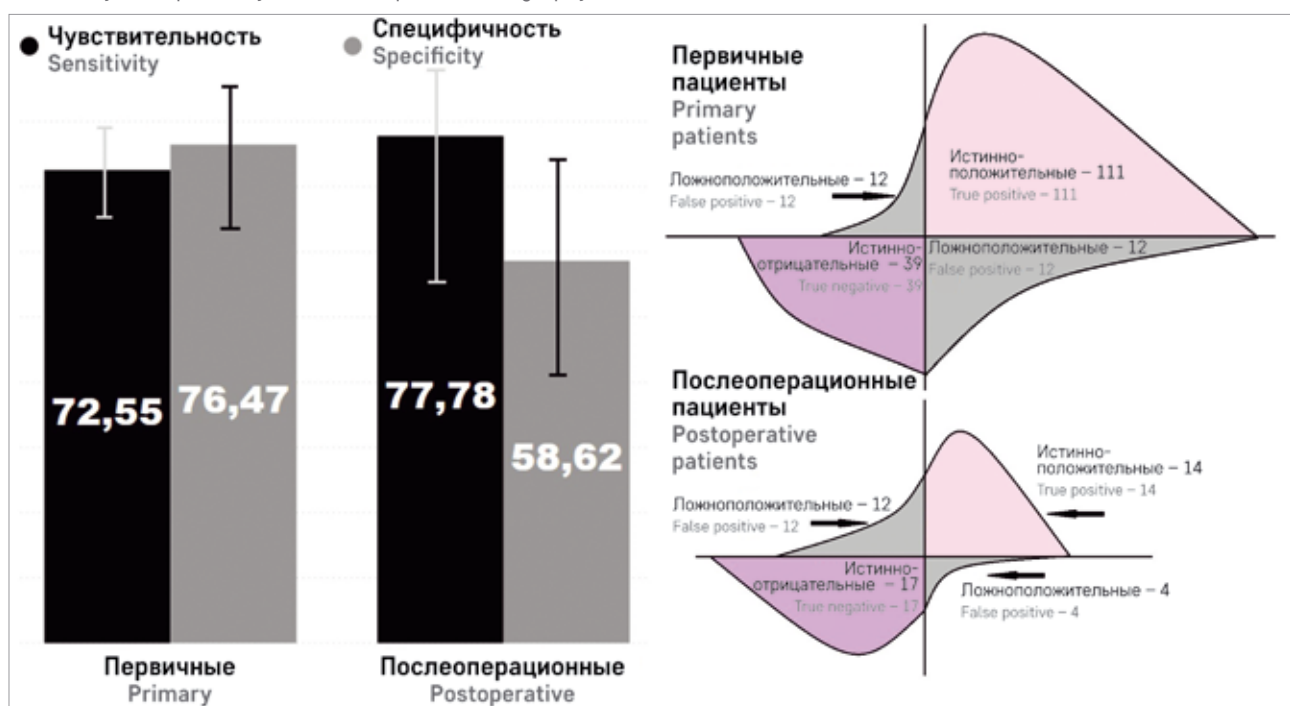
Выполнение протокола ОФЭКТ/КТ в дополнение к планарным изображениям в режиме «все тело» позволило выявить дополнительные очаги патологического накопления ^{123}I -МЙБГ у 9,4% (3/32), 24,4% (10/41) и 18% (32/178) пациентов с гистологически доказанной ганглионейромой, ганглионейробластомой и НБ соответственно. Следует отметить, что выявление накопления ^{123}I -МЙБГ в первичном образовании с помощью ОФЭКТ/КТ дает возможность отказаться от необходимости выполнения дополнительных методов исследования, таких как позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, как это рекомендовано

для пациентов с МЙБГ-негативной НБ [21]. Еще одна существенная выгода от проведения протокола ОФЭКТ/КТ при сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ – возможность определения участка накопления в опухоли с наибольшей интенсивностью, особенно в образованиях с гетерогенным накоплением ^{123}I -МЙБГ, что имеет большое значение как для биопсии, так для маркировки удаленной опухоли перед отправкой на гистологическое исследование. Выполнение биопсии из участка, интенсивно накапливающего ^{123}I -МЙБГ, как и маркировка этого участка при тотальном удалении опухоли, дает уверенность в правильности определения гистологического варианта опухоли (учитывая гетерогенность НБ) и может использоваться для неинвазивного определения гистологического варианта (рисунок 7) [22]. У представленного пациента после проведенной биопсии без учета результатов сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ была диагностирована ганглионейрома, однако после тотального удаления опухоли выявлена ганглионейробластома.

В ряде публикаций была показана прогностическая роль сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ с использованием полуколичественного метода оценки полученных планарных изображений [23]. Так, пациенты со значительным инициальным поражением (высокий балл при использовании Curie score или SIOPEN score) имеют хуже прогноз по сравнению с больными, у которых количество баллов не больше 2 по Curie score и не больше 4 по SIOPEN score [11]. Стандартно количественная оценка распространен-

Рисунок 6
Чувствительность и специфичность планарной сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ

Figure 6
Sensitivity and specificity of ^{123}I -MIBG planar scintigraphy



ности процесса по Curie score или SIOPEN score выражается в баллах при визуальном анализе планарных сцинтиграмм в режиме «все тело». К сожалению, визуальная оценка только планарных сцинтиграмм в режиме «все тело» далеко не всегда отражает истинное количество выявленных очагов поражения. Дополнительное выполнение протокола ОФЭКТ/КТ, в идеале в режиме «все тело», позволяет выявить очаги поражения, не определяемые на планарных исследованиях, и, как результат, количество баллов по Curie score или SIOPEN score может увеличиваться (рисунк 8). Следует отметить, что требуется прове-

дение проспективных исследований, направленных на изучение прогностического значения дополнительной информации, получаемой при ОФЭКТ/КТ.

Как показано в нашей работе, выполнение ОФЭКТ/КТ (в связи с отсутствием протокола операции и послеоперационной визуализации – КТ или МРТ) не приводило к выявлению дополнительных очагов патологического накопления МИБГ в области локализации первичного образования у пациентов после полного его удаления при условии отсутствия очагов патологического накопления МИБГ на планарных сцинтиграммах.

Рисунок 7

Неоднородность накопления ^{123}I -МИБГ. Изображения ОФЭКТ/КТ (А) и КТ (Б). Очаговое накопление ^{123}I -МИБГ (синяя стрелка) в огромном гетерогенном новообразовании таза (зеленая стрелка)

Figure 7
Heterogenous ^{123}I -MIBG uptake. SPECT/CT fusion (A), CT (B). Focal uptake of ^{123}I -MIBG (blue arrow) in huge heterogeneous pelvic mass (green arrow)

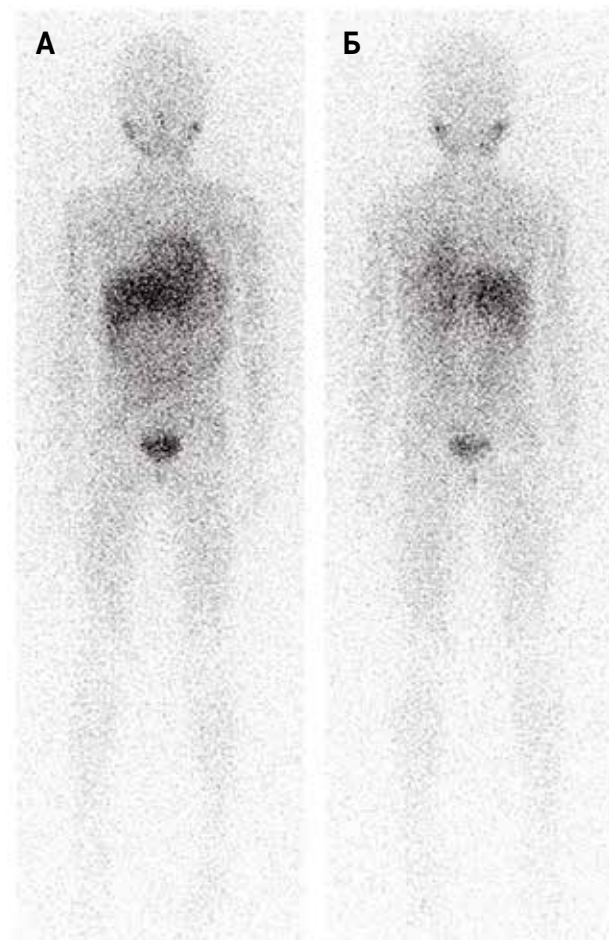
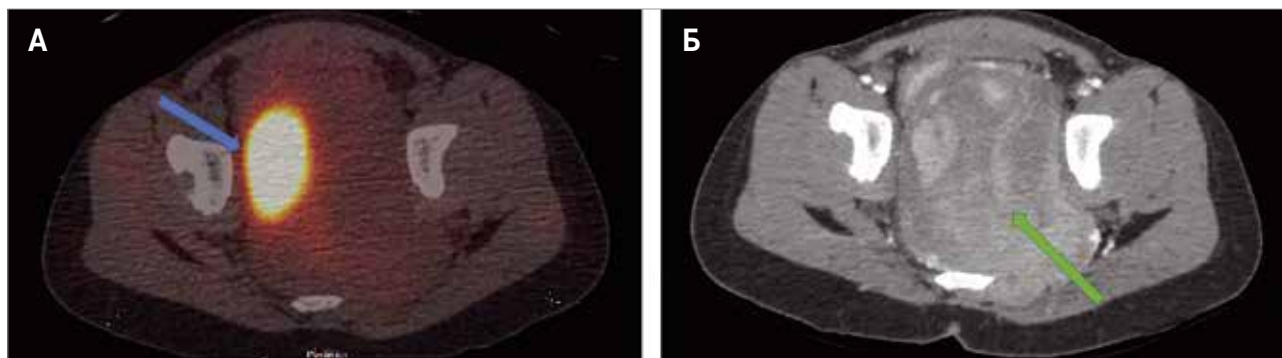


Рисунок 8

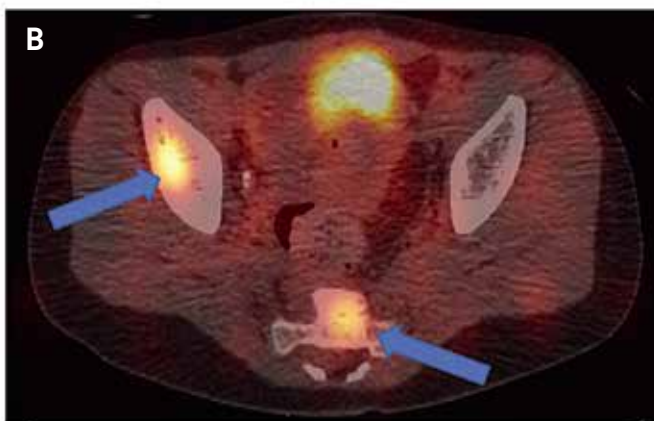
Сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ у пациента после 6 циклов химиотерапии

Планарные сцинтиграммы (А – вид спереди; Б – вид сзади): физиологическое распределение ^{123}I -МИБГ (ложноотрицательный результат из-за малого размера очагов), Curie score 0 баллов. На ОФЭКТ/КТ-изображениях (В) отчетливо определяется патологическое накопление ^{123}I -МИБГ в костях таза и крестце (синие стрелки), Curie score 2 балла

Figure 8

Scintigraphy with ^{123}I -MIBG in patient after 6 cycles of chemotherapy

The tracer distribution in the whole-body planar image (A – anterior; B – posterior) was unremarkable (false-negative results on the whole-body image due to the small size of lesions), Curie score – 0. However, on axial SPECT/CT image (B), the abnormal activity was clearly visualized (blue arrows) in the right iliac bone and sacrum, Curie score – 2



Учитывая вышеизложенное, важно отметить, что наличие качественной визуализации у пациентов после выполнения операции и перед проведением сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, свидетельствующей об отсутствии остаточного компонента образования, а также отсутствие данных, указывающих на распространенность процесса по планарным сцинтиграммам в режиме «все тело», дают возможность не выполнять протокол ОФЭКТ/КТ.

Еще одним случаем, когда при инициальном исследовании протокол ОФЭКТ/КТ не следует выполнять, является наличие множественных очагов патологического накопления МЙБГ на планарных сцинтиграммах при тотальном и субтотальном метастатическом поражении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных нами результатов можно утверждать, что выполнение протокола ОФЭКТ/КТ имеет огромную диагностическую значимость и его следует выполнять при наличии любых сомнительных результатов на планарных изображениях в режиме «все тело» у пациентов с НБ. Однако, учитывая существенное увеличение продолжительности исследования и дополнительную лучевую нагрузку от выполнения протокола ОФЭКТ/КТ в режиме «все тело», определение показаний и области интереса (одна или несколько) для ОФЭКТ/КТ возможно только врачом-радиологом после визуальной оценки планарных сцинтиграмм в режиме реального времени.

Выполнение протокола ОФЭКТ/КТ в ряде случаев позволяет более точно определить стадию заболевания по оценке наличия или отсутствия остаточного компонента опухоли у пациентов, которым сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ выполняется после оперативного лечения. Данное утверждение больше характерно для локальных форм НБ и позволяет дифференцировать между собой остаточный компонент опухоли и постоперационные изменения, что является важным элементом для формирования плана динамического наблюдения. Так, больным с остаточным МЙБГ-позитивным компонентом опухоли необходимо более частое выполнение визуализационных методов исследований.

У больных с метастатической формой НБ при выявлении единственного МЙБГ-позитивного метастатического очага ОФЭКТ/КТ позволяет более детально определить его анатомическую локализацию для исключения ложноположительных результатов, а в сомнительных случаях определить область прицельной биопсии для гистологического подтверждения патологического (специфического) характера выявленных изменений.

Кроме того, данный метод является важным элементом для определения поражения и для контроля при метастатическом поражении печени, преимущественно у пациентов с 4S стадией заболевания.

У пациентов, стратифицированных в группу промежуточного и высокого риска, выполнение протокола ОФЭКТ/КТ позволяет более достоверно оценить ответ опухоли на терапию и в ряде случаев определить показания к проведению лучевой терапии.

Оптимизация диагностического алгоритма, а именно выполнение КТ или МРТ в послеоперационном периоде для пациентов, у которых сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ в целях оценки распространенности процесса выполняется после удаления первичного образования, позволит снизить количество выполняемых протоколов ОФЭКТ/КТ для таких больных. Как следствие, это приведет к уменьшению загруженности оборудования, сотрудников отделения и сотрудников смежных специальностей (врачи-анестезиологи-реаниматологи и медсестры-анестезисты), а также позволит несколько увеличить пропускную способность отделения без потери диагностического качества исследований.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Kireeva E.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3990-8879>

Kailash ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7427-4560>

Shamanskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Yadgarov M.Ya. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>

Kachanov D.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Likar Yu.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6158-2222>

Литература

1. Heck J.E., Ritz B., Hung R.J., Hashibe M., Boffetta P. The epidemiology of neuroblastoma: a review. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2009; 23 (2): 125–43. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2008.00983.x
2. Cohn S.L., Pearson A.D.J., London W.B., Monclair T., Ambros P.A., Brodeur G.M., et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009; 27 (2): 289–97. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.6785
3. DuBois S.G., Kalika Y., Lukens J.N., Brodeur G.M., Seeger R.C., Atkinson J.B., et al. Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21 (3): 181–9. DOI: 10.1097/00043426-199905000-00005
4. Brisse H.J., McCarville M.B., Granata C., Krug K.B., Wootton-

- Gorges S.L., Kanegawa K., et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastoma: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology* 2011; 261 (1): 243–57. DOI: 10.1148/radiol.11101352
5. Mueller W.P., Coppensrath E., Pfluger T. Nuclear medicine and multimodality imaging of pediatric neuroblastoma. *Pediatr Radiol* 2013; 43 (4): 418–27. DOI: 10.1007/s00247-012-2512-1
 6. Jacobson A.F., Deng H., Lombard J., Lessig H.J., Black R.R. 123I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (6): 2596–606. DOI: 10.1210/jc.2009-2604
 7. Sharp S.E., Trout A.T., Weiss B.D., Gelfand M.J. MIBG in Neuroblastoma Diagnostic Imaging and Therapy. *Radiographics* 2016; 36 (1): 258–78. DOI: 10.1148/rg.2016150099
 8. Shulkin B.L., Shapiro B. Current concepts on the diagnostic use of MIBG in children. *J Nucl Med* 1998; 39 (4): 679–88.
 9. Vik T.A., Pfluger T., Kadota R., Castel V., Tulchinsky M., Farto J.C.A., et al. (123)I-MIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: Results from a prospective multicenter trial. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52 (7): 784–90. DOI: 10.1002/pbc.21932
 10. Boubaker A., Bischof Delaloye A. MIBG scintigraphy for the diagnosis and follow-up of children with neuroblastoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 52 (4): 388–402.
 11. Decarolis B., Schneider C., Hero B., Simon T., Volland R., Roels F., et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy scoring allows prediction of outcome in patients with stage 4 neuroblastoma: results of the Cologne interscore comparison study. *J Clin Oncol* 2013; 31 (7): 944–51. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.8794
 12. DuBois S.G., Mody R., Naranjo A., Van Ryn C., Russ D., Oldridge D., et al. MIBG avidity correlates with clinical features, tumor biology, and outcomes in neuroblastoma: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (11): 10.1002/pbc.26545. DOI: 10.1002/pbc.26545
 13. Lewington V., Lambert B., Poetschger U., Bar Sever Z., Giammarile F., McEwan A.J.B., et al. (123)I-mIBG scintigraphy in neuroblastoma: development of a SIOPEN semi-quantitative reporting method by an international panel. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44 (2): 234–41. DOI: 10.1007/s00259-016-3516-0
 14. Yanik G.A., Parisi M.T., Shulkin B.L., Naranjo A., Kreissman S.G., London W.B., et al. Semiquantitative mIBG scoring as a prognostic indicator in patients with stage 4 neuroblastoma: a report from the Children's oncology group. *J Nucl Med* 2013; 54 (4): 541–8. DOI: 10.2967/jnumed.112.112334
 15. Pirson A.S., Krug B., Tuerlinckx D., Lacrosse M., Luyx D., Borghet T.V., et al. Additional value of I-123 MIBG SPECT in neuroblastoma. *Clin Nucl Med* 2005; 30 (2): 100–1. DOI: 10.1097/00003072-200502000-00006
 16. Fukuoka M., Taki J., Mochizuki T., Kinuya S. Comparison of diagnostic value of I-123 MIBG and high-dose I-131 MIBG scintigraphy including incremental value of SPECT/CT over planar image in patients with malignant pheochromocytoma/paraganglioma and neuroblastoma. *Clin Nucl Med* 2011; 36 (1): 1–7. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3181feeb5e
 17. Buck A.K., Nekolla S., Ziegler S., Beer A., Krause B.J., Herrmann K., et al. SPECT/CT. *J Nucl Med* 2008; 49 (8): 1305–19. DOI: 10.2967/jnumed.107.050195
 18. Mariani G., Bruselli L., Kuwert T., Kim E.E., Flotats A., Israel O., et al. A review on the clinical uses of SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37 (10): 1959–85. DOI: 10.1007/s00259-010-1390-8
 19. Liu B., Servaes S., Zhuang H. SPECT/CT MIBG Imaging Is Crucial in the Follow-up of the Patients With High-Risk Neuroblastoma. *Clin Nucl Med* 2018; 43 (4): 232–8. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001984
 20. Theerakulpisut D., Raruenrom Y., Wongsurawat N., Somboonporn C. Value of SPECT/CT in Diagnostic I-131 MIBG Scintigraphy in Patients with Neuroblastoma. *Nucl Med Mol Imaging* 2018; 52 (5): 350–8. DOI: 10.1007/s13139-018-0532-y
 21. Bar-Sever Z., Biassoni L., Shulkin B., Kong G., Hofman M.S., Lopci E. Guidelines on nuclear medicine imaging in neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45 (11): 2009–24. DOI: 10.1007/s00259-018-4070-8
 22. Кайлаш, Киреева Е.Д., Вдовина И.С., Ядгаров М.Я., Шаманская Т.В., Рощин В.Ю. и др. Неинвазивное определение неблагоприятного гистологического варианта у детей с нейrogenными опухолями по накоплению ¹²³I-МИБГ с использованием полуколичественной и количественной оценок. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (1): 68–78. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-68-78
 23. Matthay K.K., Shulkin B., Ladenstein R., Michon J., Giammarile F., Lewington V. Criteria for evaluation of disease extent by (123)I-metaiodobenzylguanidine scans in neuroblastoma: a report for the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force. *Br J Cancer* 2010; 102 (9): 1319–26. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605621

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-33-41

Хориоидпапиллома и атипическая хориоидпапиллома у детей: результаты лечения

Э.Ф. Валиахметова^{1,2}, Л.И. Папуша¹, А.В. Санакоева¹, Л.В. Шишкина², О.И. Быданов¹, Г.А. Новичкова¹, С.К. Горелышев², А.И. Карачунский¹

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

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

Опухоли сосудистого сплетения (ОСС) – это редкие новообразования, локализующиеся в желудочках головного мозга и составляющие 2–5% опухолей головного мозга (ОГМ) у детей. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для опухолей центральной нервной системы хориоидпапиллома (ХП) – это доброкачественное новообразование I степени злокачественности, которое составляет 10–20% ОГМ у детей первого года жизни, медиана возраста пациентов с ХП на момент постановки диагноза составляет 3,5 года. Атипическая ХП (АХП) является ОСС II (промежуточной) степени злокачественности, которую официально включили в классификацию ВОЗ в 2007 г. Медиана возраста 0,63 года. В настоящей работе впервые в отечественной литературе проанализированы исходы терапии ХП и АХП на большой когорте пациентов. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В нашем исследовании в период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2019 г. было верифицировано 83 ХП и 37 АХП. Для всех пациентов хирургическое удаление опухоли было первым этапом лечения. У 79 (95,2%) пациентов с ХП и у 32 (86,5%) детей с АХП удалось выполнить радикальную резекцию на первом этапе. У 73,5% детей с ХП и 62,2% пациентов с АХП интра- и послеоперационных осложнений не наблюдалось. Как при ХП, так и при АХП 5-летняя бессобытийная выживаемость у пациентов с полным удалением была статистически значимо выше по сравнению с субтотальным удалением опухоли (100% и 33 ± 27% соответственно для ХП, 94 ± 4% и 25 ± 22% соответственно для АХП) ($p < 0,001$). Химиолучевая терапия была проведена 1 пациентке с ХП и 4 больным с АХП при рецидиве/прогрессии опухоли.

Ключевые слова: опухоли сосудистого сплетения, хориоидпапиллома, атипическая хориоидпапиллома, дети, выживаемость, хирургическое вмешательство

Валиахметова Э.Ф. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 33–41. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-33-41

Choroid plexus papilloma and atypical choroid plexus papilloma in children: treatment results

A.F. Valiakhmetova^{1,2}, L.I. Papusha¹, A.V. Sanakoeva¹, L.V. Shishkina², O.I. Budanov¹, G.A. Novichkova¹, A.I. Karachunskiy¹

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

²N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow

Choroid plexus tumors (CPTs) are rare intraventricular tumors, accounting 2–5% of brain tumors in children. Choroid plexus papilloma (CPP) classified by the World Health Organization (WHO) on the basis of histological criteria as benign tumor (WHO grade I), CPPs accounts for 10–20% of brain tumors during the first year of life, the median age of patients with CPP at the time of diagnosis – 3.5 years. Atypical choroid plexus papilloma (APP) is an intermediate (WHO grade II) tumor which was officially included in the WHO classification in 2007. Median age 0.63 years. In this work, for the first time in the Russian literature, we present the outcomes of CPP and APP therapy in a large cohort of patients. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the D. Rogachev NMRCPHOI. In our study from January 1, 2009 to December 31, 2019, 83 CPP and 37 APP were histologically verified. For all patients, surgical removal of the tumor was the first stage of treatment. In 79 (95.2%) patients with CPP and in 32 (86.5%) children with APP, radical resection was performed at the first stage. In 73.5% of children with CPP and 62.2% of children with APP there was no intra- and postoperative complications. In both CPP and APP, the 5-year EFS in patients with complete resection was statistically significantly higher compared to subtotal tumor resection (100% and 33 ± 27% in CPP, 94 ± 4% and 25 ± 22% for APP) ($p < 0.001$). Chemoradiation therapy was given to 1 patient with CPP, 4 patients with APP with tumor recurrence/progression.

Key words: choroid plexus tumors, choroid plexus papilloma, atypical choroid plexus papilloma, children, survival, surgery

Valiakhmetova A.F., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 33–41. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-33-41

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 26.04.2021

Принята к печати 20.05.2021

Контактная информация:

Валиахметова Эндже Фаварисовна, младший научный сотрудник отдела оптимизации терапии опухолей центральной нервной системы ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, врач-детский онколог 1-го нейрохирургического отделения ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: andgeval@gmail.com

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 26.04.2021

Accepted 20.05.2021

Correspondence:

Andzhe F. Valiakhmetova, a junior researcher at the Department of Treatment Optimization for CNS Tumours, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, a pediatric oncologist at the 1st Department of Neurosurgery, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: andgeval@gmail.com

Хориоидное сплетение (сосудистое сплетение) головного мозга – сосудисто-эпителиальное образование, являющееся производным мягкой мозговой оболочки, которое локализовано во всех 4 желудочках головного мозга за исключением водопровода среднего мозга, затылочных и лобных рогов боковых желудочков, его основной функцией является продукция спинномозговой жидкости. Сосудистое сплетение в норме покрыто однослойным кубическим эпителием – сосудистыми эпэндимоцитами, которые имеют первичные реснички. Считается, что опухоли сосудистого сплетения (ОСС) происходят из клеток-предшественников эпэндимоцитов [1–3], они могут проявлять доброкачественный или злокачественный фенотип. Имеется 1 описание трансформации доброкачественной опухоли в злокачественную [4].

Самым частым вариантом ОСС является папиллома сосудистого сплетения, или хориоидпапиллома (ХП), – доброкачественная опухоль I степени злокачественности (grade I) согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для опухолей центральной нервной системы (ЦНС) [5]. Заболеваемость этим вариантом ОСС составляет 0,3 на 1 000 000 человек в год, соотношение ХП и злокачественных опухолей эпителия сосудистого сплетения – хориоидкарцином (ХК) (III степень злокачественности, или grade III) составляет 5:1 [6, 7]. ХП составляют 10–20% опухолей головного мозга у детей первого года жизни [6, 7], при этом соотношение мальчиков и девочек составляет 1,2:1 [6]. Средний возраст на момент постановки диагноза – 3,5 года [6]. Существует корреляция между возрастом и локализацией опухоли: более 80% супратенториальных ХП приходится на пациентов младше 20 лет, в то время как инфратенториальные ХП равномерно распределены между всеми возрастными группами. У детей ХП обычно локализуются в боковых желудочках [6].

Атипичская ХП (АХП) является ОСС II (промежуточной) степени злокачественности (grade II). Эту нозологическую форму официально включили в классификацию ВОЗ в 2007 г. [8]. Ее наиболее важной отличительной чертой по сравнению с ХП является повышенная митотическая активность. Согласно данным международного проспективного исследования CPT-SIOP-2000, из 106 зарегистрированных пациентов с ОСС 30 (28,3%) были с АХП, 42 (39,6%) – с ХП и 34 (32,1%) – с ХК. Медиана возраста на момент постановки диагноза при АХП оказалась значительно меньше, чем таковая при ХП и ХК, составив 8 месяцев (для ХП и ХК – 2,3 года) [9]. Все варианты ОСС могут метастазировать, однако с разной частотой, которая зависит от гистологического варианта. Согласно данным CPT-SIOP-2000, изначально метастазы присутствовали у 21%

больных, страдающих ХК, у 17% пациентов с АХП и лишь у 5% – с ХП [9]. Правильная верификация морфологического диагноза ОСС как АХП является важной, потому что при АХП отмечается 5-кратное увеличение 5-летнего риска рецидивов по сравнению с таковым у пациентов с ХП [10].

Для лечения детей с ХП, как правило, бывает достаточно проведения только хирургической операции [7, 11]. Стандартов лечения АХП на сегодняшний день нет, однако большинство авторов согласны с необходимостью выполнения радикальной резекции для локального контроля и увеличения выживаемости [11, 12]. Химиотерапия (ХТ) и/или лучевая терапия (ЛТ) рекомендуются в тех случаях АХП, когда достижение полного удаления опухоли невозможно или при рецидивирующем течении [13].

Несмотря на достаточно большой опыт ведения пациентов с ХП и АХП, в отечественной литературе мало работ, посвященных их лечению. В течение последних 10 лет в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева концентрировались больные с ОСС. В настоящей работе представлен анализ клинических параметров и исходов терапии ХП и АХП.

Цель исследования: проанализировать особенности течения и исхода у пациентов с ХП и АХП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Пациентов включали в анализ при условии их соответствия следующим критериям:

- гистологический диагноз ХП, АХП устанавливался на основании критериев, изложенных в классификациях ВОЗ опухолей ЦНС 2007 и 2016 гг. [5, 8]:

- диагноз ХП (grade I) выставлялся в случае, если при световой микроскопии обнаруживалась опухоль, состоящая из гипертрофированных ворсинок различной формы и величины, покрытых цилиндрическим эпителием, расположенных на базальной мембране, покрывающей папиллярную и васкуляризованную соединительную ткань (рисунки 1А). Митозы отсутствуют или очень редки (менее 1 в 20 полях зрения), часты многочисленные петрификаты, отек стромы и скопление макрофагов;

- диагноз АХП (grade II) выставлялся в том случае, если обнаруживалась опухоль, обладающая характеристиками папилломы сосудистого сплетения с повышенной митотической активностью, и в которой отсутствуют критерии для карциномы сосудистого сплетения. АХП харак-

теризуется ворсинчатой структурой, может быть отмечена тенденция к редукции ворсин с появлением солидных клеточных полей (рисунки 1Б, В). Кроме того, диагноз АХП (grade II) выставлялся в тех случаях, когда опухоль имела морфологическое строение папилломы сосудистого сплетения (grade I) и в ее ткани насчитывалось 2 фигуры митоза или более в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа. Также при микроскопическом исследовании АХП могут обнаруживаться такие характеристики, как повышенная плотность расположения клеточных элементов, ядерный полиморфизм, нечеткое папиллярное строение или очаги некроза (рисунки 1Б);

- возраст от 0 до 18 лет;
- период лечения с 2009 по 2019 г.;
- подписанное информированное согласие пациента и/или его законного представителя на проведение данного исследования.

Лечение

Хирургическое удаление

Оценка радикальности хирургической операции подробно изложена в нашей работе, посвященной ХК [14].

Лучевая терапия/химиотерапия

Хориоидпапиллома

Во всех случаях ХП радикальное хирургическое удаление было единственным методом лечения. В случаях невозможности выполнения радикального хирургического вмешательства с первого раза и продолженного роста остаточной опухоли было рекомендовано повторное хирургическое вмешательство,

если это позволяла локализация новообразования. В 1 случае, когда выполнение радикального удаления остаточной ХП было сопряжено с рисками глубокого неврологического дефицита, была проведена радиохирurgia на аппарате «Гамма-нож».

Атипичическая хориоидпапиллома

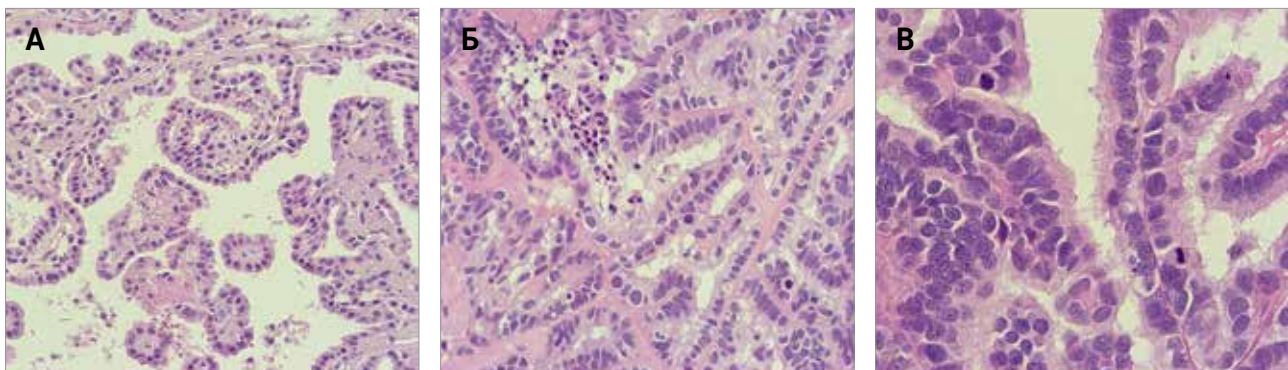
Для локального контроля над АХП, как и в случаях ХП, как правило, было достаточно радикального хирургического удаления. В случаях субтотального удаления опухоли пациенты были на динамическом наблюдении. При продолженном росте остаточной опухоли проводилось повторное хирургическое вмешательство, и сразу после удаления была рекомендована ХТ (2 цикла CarbEV, состоящих из этопозида, применяемого внутривенно капельно в дозе 100 мг/м² в 1–5-й дни, винкристина в дозе 1,5 мг/м² внутривенно болюсно на 5-й день и карбоплатина в дозе 350 мг/м² внутривенно капельно во 2-й и 3-й дни) с последующей радикальной резекцией. При локальном рецидиве АХП выполнялось повторное хирургическое удаление в объеме радикальной резекции. В случаях, когда выполнение радикального удаления остаточной АХП не было возможным, рекомендовалась либо локальная ЛТ в суммарной очаговой дозе (СОД) 54 Гр, либо ХТ (CarbEV или CysEV, состоящий из этопозида в дозе 100 мг/м² в 1–5-й дни цикла, винкристина в дозе 1,5 мг/м² на 5-й день цикла и циклофосфамида в дозе 1000 мг/м² во 2–3-й дни цикла) с последующей локальной ЛТ. При рецидивах АХП с метастатическим поражением ЦНС терапия ничем не отличалась от таковой при ХК и состояла из ХТ (CarbEV или CysEV) с последующим краниоспинальным облучением в

Рисунок 1

А – ХП, × 200. Окраска гематоксилином и эозином: гипертрофированные сосудистые ворсины, выстланные одним слоем кубического эпителия; Б – АХП, × 200. Окраска гематоксилином и эозином: высокая клеточная плотность и полиморфизм ядер хориоидального эпителия, видны фигуры митозов, очаг некроза (в центре препарата); В – АПХ, × 400. Окраска гематоксилином и эозином: полиморфизм и гиперхроматоз ядер, высокий митотический индекс

Figure 1

А – choroid plexus papilloma (CPP), × 200. Haematoxylin and eosin stained section: hypertrophied vascular vessels, sent by a single layer of cuboidal epithelium; Б – atypical choroid plexus papilloma (APP), × 200. Haematoxylin and eosin stained section: high cell density and pleomorphism of the nuclei choroidal epithelium, visible figures of mitoses, focus of necrosis (in the center of the figure); В – APP, × 400. Haematoxylin and eosin stained section: pleomorphism and hyperchromatosis of nuclei, high mitotic index



СОД 24 Гр с бустом на ложе опухоли до СОД 55 Гр и бустом на метастазы до СОД 49,6 Гр.

Статистический анализ

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ R. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Общая выживаемость (ОВ) была рассчитана от даты постановки диагноза до смерти пациента независимо от ее причины. Бессобытийная выживаемость (БСВ) была рассчитана от даты постановки диагноза до даты события. Событием после постановки диагноза считались рецидив после достижения полного ответа, появление новых или увеличение в размерах уже

существующих метастатических очагов, смерть независимо от ее причины. Сравнение времени до события (ОВ, БСВ) в 2 группах выполнялось с использованием теста log-rank.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2019 г. было верифицировано 83 ХП и 37 АХП. Клинические характеристики и данные о локализации опухолей приведены в *таблице*. Медиана возраста для детей с ХП составила 1,96 года, для пациентов с АХП – 0,63 года. И ХП, и АХП наиболее часто встречались у детей младше 2 лет: ХП в 42 (50,6%) случаях, АХП в 27 (73%). Наиболее часто ХП и АХП поражали

Таблица

Инициальные клинические характеристики пациентов с ХП и АХП

Table

Initial clinical characteristics of patients with CPP and APP

Параметр Parameter	ХП CPP				АХП APP			
	n	%	БСВ, % EFS, %	ОВ, % OS, %	n	%	БСВ, % EFS, %	ОВ, % OS, %
Всего Overall	83	100	96 ± 2	99 ± 1	37	100	81 ± 7	97 ± 3
Пол Sex								
Мальчики Boys	43	51,8	98 ± 2	98 ± 2	23	62,2	73 ± 11	96 ± 4
Девочки Girls	40	48,2	95 ± 4	100	14	38,8	92 ± 8	100
Возраст, годы Age, years								
0–2	42	50,6	95 ± 4	98 ± 2	27	73	92 ± 5	96 ± 4
2–5	12	14,5	100	100	5	13,5	53 ± 25	100
5–10	7	8,4	100	100	1	2,7	0	100
10–15	15	18,1	92 ± 7	100	3	8,1	67 ± 27	100
15–18	7	8,4	100	100	1	2,7	100	100
Локализация опухоли (желудочки головного мозга) Localization of the tumor (ventricles of the brain)								
Правый боковой Right lateral	28	33,7	96 ± 4	96 ± 4	15	40,5	84 ± 11	100
Левый боковой Left lateral	21	25,3	94 ± 5	100	13	35,2	65 ± 15	92 ± 7
III	13	15,7	100	100	5	13,5	100	100
IV	18	21,7	94 ± 6	100	3	8,1	100	100
Билатерально в боковых желудочках Bilateral	3	3,6	100	100	1	2,7	100	100
Метастазы Metastasis								
Нет No	52	62,7	100	100	25	67,6	80 ± 9	100
Есть Yes	0	0			0	0		
Нет данных No data	31	37,3	89 ± 6	97 ± 3	12	32,4	83 ± 11	92 ± 8
Объем хирургического удаления Extent of resection								
ПУ GTR	79	95,2	100	100	32	86,5	94 ± 4	97 ± 3
СУ STR	3	3,6	33 ± 27	100	4	10,8	25 ± 22	100
ЧУ PR	0	0			1	2,7	0	100
Смерть без послеоперационной визуализации Death without postoperation visualization	1	1,2	0	0	0	0		

Примечание. ПУ – полное удаление; СУ – субтотальное удаление; ЧУ – частичное удаление.

Notes. EFS – event-free survival; OS – overall survival; GTR – gross total resection; SR – subtotal resection; PR – partial resection.

боковые желудочки: ХП в 57% всех случаев ХП, АХП в 75,7% всех случаев АХП.

Метастатическое распространение

Обследование в целях исключения метастазов опухоли было проведено у 52 (62,7%) из 83 детей с ХП и у 25 (67,5%) из 37 детей с АХП. Ни у кого из обследованных детей метастазов не было. У оставшихся 31 (37,3%) ребенка с ХП и 12 (32,4%) с АХП информация о наличии метастазов отсутствовала. У 2 пациентов с АХП метастазов на момент постановки диагноза не было, однако они появились при прогрессии заболевания.

Объем хирургического удаления и локальный контроль

Для всех пациентов с ХП и АХП хирургическое удаление опухоли было первым этапом лечения. У 79 (95,2%) пациентов с ХП и у 32 (86,5%) детей с АХП удалось выполнить радикальную резекцию на первом этапе. У 1 пациента с АХП полное удаление опухоли было выполнено после ее предшествующего субтотального удаления и 2 циклов ХТ по схеме CarbEV. Субтотальное удаление опухоли было выполнено 3 пациентам с ХП и 4 больным с АХП. Частичное удаление опухоли было выполнено 1 ребенку с АХП. Один ребенок с ХП погиб в раннем послеоперационном периоде от острой сердечно-сосудистой недостаточности, оценку радикальности хирургического удаления ему не проводили. Одной пациентке после частичного удаления ХП IV желудочка, поражающей пирамиду височной кости, была проведена радиохирurgia на аппарате «Гамма-нож».

Осложнения хирургической операции

Хориоидпапиллома

У 61 (73,5%) ребенка интра- и послеоперационных осложнений не наблюдалось. У 1 (1,2%) пациента в связи с массивной кровопотерей была выполнена интраоперационная гемотрансфузия. У 5 (6%) детей в послеоперационном периоде появилась пароксизмальная симптоматика. У 8 (9,7%) пациентов было отмечено появление неврологического дефицита после операции, из них: гемипарез – у 5 детей, бульбарные нарушения – у 3. У 2 (2,4%) пациентов в связи с формированием послеоперационной гематомы в ложе удаленной опухоли потребовались повторные операции. У 1 (1,2%) пациента в неврологическом статусе в 1-е сутки после операции отмечалась левосторонняя гомонимная гемианопсия, на 8-е сутки поля зрения восстановились. Прогрессирование гидроцефалии в послеоперационном периоде потребовало проведения вентрикулоперитонеального шунтирования (ВПШ) у 3 (3,6%) пациентов. У 1 (1,2%) ребенка ранний послеоперационный

период был осложнен диффузным отеком головного мозга с признаками ишемии в затылочных долях. В связи с этим проводилась терапевтическая гипотермия с хорошим эффектом. Один пациент (1,2%) с ХП правого бокового желудочка с прорастанием в III желудочек скончался в раннем послеоперационном периоде от острого нарушения кровообращения в стволе головного мозга, острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Атипичная хориоидпапиллома

У 23 (62,2%) детей интра- и послеоперационных осложнений не наблюдалось. Интраоперационные осложнения, представленные массивной кровопотерей, требующей гемотрансфузии, были у 2 (5,4%) пациентов, в дальнейшем им потребовалась установка ВПШ. Прогрессирование гидроцефалии в послеоперационном периоде потребовало проведения ВПШ у 4 (10,8%) пациентов. У 3 (8,1%) детей в послеоперационном периоде появилась пароксизмальная симптоматика. У 1 (2,7%) ребенка отмечались неврологический дефицит в виде пареза VI нерва с 2 сторон, ограничение зрения вверх, правосторонний гемипарез в 4 балла, позднее у него было зафиксировано появление пароксизмальной симптоматики. У 1 (2,7%) пациента послеоперационный период осложнился образованием гематомы в ложе удаленной опухоли, рецидивирующим напряженным подкожным скоплением ликвора в области операционной раны. У 1 (2,7%) ребенка послеоперационный период осложнился эпидуральной эмпиемой в лобной области с 2 сторон, внутримозговым абсцессом левой теменно-затылочной области. Еще у 1 (2,7%) ребенка в послеоперационном периоде отмечались двусторонние хронические субдуральные скопления. Один пациент (2,7%) с АХП левого бокового желудочка погиб в раннем послеоперационном периоде от острого нарушения кровообращения в диэнцефальной области.

Лучевая терапия/химиотерапия

Химиолучевая терапия была проведена 1 пациентке с ХП IV желудочка и 4 пациентам с АХП. После субтотального удаления ХТ по схеме CarbEV получили 2 пациента с АХП, после чего обоим была выполнена радикальная резекция опухоли и 1 из них проведена локальная ЛТ. Еще 2 пациентам с АХП химиолучевая терапия была проведена после рецидива опухоли. Одному ребенку при первом локальном рецидиве опухоли было выполнено ее полное удаление и проведено 4 цикла ХТ по схеме CysEV с последующей локальной ЛТ и еще 3 циклами аналогичной ХТ. Через 3 года был зафиксирован второй рецидив с наличием небольшого метастатического очага рядом с основной опухолью, были выполнены полное

удаление опухоли и метастаза и повторная локальная ЛТ. На данный момент пациент в ремиссии более 7 лет. Второй пациентке с АХП после прогрессии заболевания было проведено 3 цикла CarbEV, 6 циклов СуcEV и краниоспинальное облучение в СОД 24 Гр с бустом на ложе опухоли до СОД 55 Гр и бустом на метастазы до СОД 49,6 Гр и 9 циклов метронормной ХТ. Пациентка в ремиссии 4 года.

Результаты лечения

Пятилетняя БСВ у пациентов с полным удалением была статистически значимо выше по сравнению с таковой при субтотальном удалении опухоли (100% и $33 \pm 27\%$ соответственно для ХП, $94 \pm 4\%$ и $25 \pm 22\%$ соответственно для АХП) ($p < 0,001$) (рисунок 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В течение десятилетий ОСС классифицировались либо как папилломы сосудистого сплетения (I степень злокачественности согласно классификации ВОЗ), либо как карциномы сосудистого сплетения (III степень злокачественности согласно классификации ВОЗ). Диагноз АХП был введен в классификацию ВОЗ в 2007 г. как опухоль II (промежуточной) степени злокачественности [8]. Основанием для этой работы стало отсутствие в отечественной литературе анализа результатов лечения ХП и АХП на большой когорте пациентов. Несмотря на свою редкость, ОСС создают проблемы как для нейроонкологов, так и для нейрохирургов. Небольшой общий объем циркулирующей крови у маленьких детей, часто большие размеры опухоли и обильное кровоснабжение делают хирургическую резекцию довольно сложной задачей и операцией высшей категории сложности. В настоящей работе представлен опыт 2 больших центров: НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко и

НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, нейрохирурги которого прошли обучение в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко и имеют опыт удаления ОСС. В данной работе подробно описаны осложнения хирургической резекции, что делает работу уникальной, так как в зарубежной литературе имеется всего 1 статья, где авторы подробно описывают осложнения, встречающиеся при удалении ОСС [11]. Несмотря на это, максимальная безопасная резекция остается методом выбора как для ХП, так и для АХП, так как объем операции влияет на БСВ.

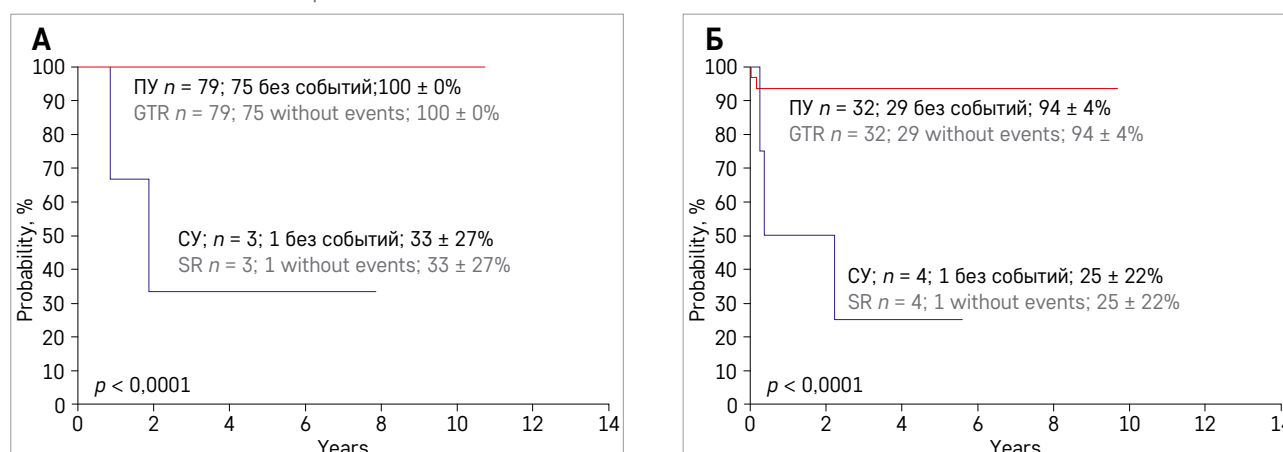
Как для ХП, так и для АХП радикальная резекция является основным методом лечения. В работе Hoshnani и соавт. всем 8 детям с ХП была выполнена радикальная резекция [11], в работе Ogiwara и соавт. из 18 детей с ОСС у 14 с ХП и 2 с АХП было проведено полное удаление опухоли [12]. В нашем исследовании радикальная резекция была выполнена в 95,2% случаев ХП. Согласно данным Cannon и соавт., радикальная резекция при АХП была выполнена в 58% случаев [15]. В проспективном международном исследовании CPT-SIOP-2000 радикальная резекция была проведена в 63% случаев АХП [9]. В нашей когорте полное удаление было выполнено 86,5% пациентов с АХП. Несмотря на то, что ХП и АХП являются доброкачественными опухолями, обильное кровоснабжение, а также часто маленький возраст пациентов могут вызвать осложнения при хирургическом удалении как интраоперационно, так и в раннем и позднем послеоперационных периодах. В работе Hoshnani и соавт. из 22 детей с ОСС с доступными анестезиологическими протоколами 5 пациентам было проведено интраоперационное переливание крови, из них 2 детям с ХП и 1 ребенку с АХП [11]. В нашей когорте 3 пациентам (1 ХП и 2 АХП) потребовалась интраоперационная гемотрансфузия. Среди осложнений, встречающихся при резекции ОСС в раннем послеоперационном периоде,

Рисунок 2

БСВ пациентов: А – с ХП; Б – с АХП в зависимости от объема оперативного вмешательства. ПУ – полное удаление; СУ – субтотальное удаление; ЧУ – частичное удаление

Figure 2

Event-free survival of patients: A – with CPP; B – with APP, depending on the extent of resection. GTR – gross total resection; SR – subtotal resection; PR – partial resection



описываются электролитные нарушения, диплопия, неврологические осложнения в виде пареза лицевого нерва, дисфагии, атаксии, а также формирование эпидуральных гематом, требующих хирургической эвакуации [11]. В нашем исследовании у 5 детей с ХП и 3 пациентов с АХП в послеоперационном периоде появилась пароксизмальная симптоматика. У 8 детей с ХП и 1 ребенка с АХП было отмечено появление неврологического дефицита после операции. У 2 пациентов с ХП сформировалась послеоперационная гематома, требующая повторной операции. У 1 ребенка с АХП послеоперационный период осложнился эпидуральной эмпиемой в лобной области с 2 сторон, внутримозговым абсцессом левой теменно-затылочной области, что потребовало повторных хирургических вмешательств и антимикробной терапии. В работе Hosmann и соавт. в когорте пациентов с ОСС отсроченная установка ВПШ после резекции была выполнена 4 (11,1%) пациентам [11]. В исследовании Zhou и соавт. после операции 5 пациентам с ХП было выполнено ВПШ [16]. Ogiwara и соавт. в своей работе подчеркнули, что никому из 18 детей с ХП и АХП не требовалась установка ВПШ до операции, тем не менее 5 (27,7%) пациентам в связи с прогрессирующей гидроцефалией пришлось установить ВПШ [12]. В нашей когорте 3 пациентам с ХП и 4 детям с АХП потребовалось проведение ВПШ в послеоперационном периоде. Hosmann и соавт. в своей работе отметили, что послеоперационная субдуральная гигрома наблюдалась у 8 детей, также авторы подчеркнули, что у пациентов с послеоперационной гигромой опухоль была значительно больше, чем у больных, у которых гигромы не формировались ($p = 0,02$) [11]. В нашем исследовании у 1 пациента с АХП в послеоперационном периоде сформировались двусторонние хронические субдуральные гигромы.

Есть работы, в которых описано, что при оперативном удалении ХП произошла чрезмерная потеря крови и некоторые пациенты умерли от интраоперационной кровопотери [17, 18]. Due-Tønnessen и соавт. сообщили, что чрезмерная потеря крови была отмечена в 5 из 16 случаев, 2 из них закончились смертельным исходом [18]. Pencalet и соавт. описали, что 2 из 38 детей с ОСС погибли из-за интраоперационного кровоизлияния [17]. В нашей когорте 1 ребенок с ХП скончался в раннем послеоперационном периоде от острой сердечно-сосудистой недостаточности и 1 пациент с АХП – от острого нарушения кровообращения в дизэнцефальной области. Но следует отметить, что с улучшением нейровизуализации и предоперационной эмболизации частота осложнений значительно снизилась, а случаев послеоперационных летальных исходов, описанных при ХП, в зарубежной литературе за последнее десятилетие нет [11, 12, 19].

Метастатическое распространение наиболее характерно для ХК, а при ХП описаны лишь единичные случаи [9, 14, 15]. Согласно данным проспективного мультицентрового исследования CPT-SIOP-2000, метастазы на момент постановки диагноза выявлялись у 5% пациентов с ХП и у 17% – с АХП [9]. Cannon и соавт. после проведения метаанализа 349 ОСС обнаружили, что из 203 пациентов с ХП метастатического поражения не было у 107 (53%), неизвестный метастатический статус был у 96 (47%), из обследованных детей с ХП ни у кого метастазы обнаружены не были. Из 26 детей с АХП метастазов не было у 13 (50%), неизвестный метастатический статус отмечен у 12 (46%) и у 1 (4%) ребенка были выявлены метастазы [15]. По данным Siegfried и соавт., из 102 пациентов с ОСС метастазы изначально были только у 8 (36,36%) из 22 пациентов с ХК, а у пациентов с ХП и АХП метастазов изначально не было [20]. В нашей когорте метастазов не было у 52 (62,7%) из 83 детей с ХП и у 25 (67,5%) из 37 пациентов с АХП. У оставшихся 31 (37,3%) ребенка с ХП и 12 (32,4%) детей с АХП информация о наличии метастазов отсутствовала. Несмотря на то, что метастатическое поражение при ХП и АХП редкое событие, тем не менее из данных литературы видно, что метастазы при доброкачественных ОСС встречаются, поэтому в качестве скрининга все дети должны быть обследованы на наличие метастатического распространения.

У пациентов с ХП в большинстве случаев для контроля над заболеванием обычно достаточно только хирургической операции, при невозможности выполнения радикального хирургического вмешательства с первого раза и продолженном росте остаточной опухоли многие авторы рекомендуют повторное хирургическое вмешательство для достижения полного удаления опухоли [7, 12, 17]. В работе Krishnan и соавт. из клиники Мэйо было также показано, что субтотальная резекция при ХП связана с повышенной частотой локального продолженного роста опухоли, БСВ при тотальной и субтотальной резекции составили 100% и 68% соответственно ($p = 0,04$) [21]. Wolff и соавт. показали, что радикальность резекции влияет на ОВ пациентов с ХП: у больных с полным удалением опухоли ОВ была статистически значимо выше, чем у пациентов с субтотальной резекцией [6]. Однако Cannon и соавт. не нашли статистически значимой разницы в ОВ при радикальной и нерадикальной резекции ХП [15]. В нашем исследовании у пациентов с ХП 5-летняя БСВ при полном удалении была статистически значимо выше по сравнению с субтотальным удалением опухоли (100% и $33 \pm 27\%$ соответственно). Несмотря на то, что в литературе отсутствуют данные о БСВ при полном и субтотальном удалении АХП из-за небольшого числа пациентов, многие авторы подчеркивают,

что при субтотальном удалении АХП прогрессируют и могут метастазировать [9, 11, 13]. Для пациентов с АХП в нашей работе 5-летняя БСВ при полном и субтотальном удалении составила $94 \pm 4\%$ и $25 \pm 22\%$ соответственно.

Опыт использования ЛТ или ХТ при рецидивах ХП или при наличии остаточной опухоли невелик главным образом из-за доброкачественной природы заболевания и из-за того, что радикальная резекция ассоциирована с хорошим прогнозом 5-летней БСВ и ОВ, равных 100% [12, 15]. В нашей группе только 1 пациентке с остаточной ХП была проведена локальная ЛТ. В метаанализе Cannon и соавт., в который вошли 203 пациента с ХП, всего 2 человека получили ЛТ при рецидиве [15]. В другой работе всего 1 пациенту с ХП были проведены ЛТ и ХТ [19]. В исследовании CPT-SIOP-2000 все 14% пациентов с ХП, получавших ХТ в режиме CarbEV, были живы без рецидива на момент публикации статьи [9]. В целом принято, что ХТ и ЛТ следует рассматривать только в случаях агрессивных рецидивирующих или метастатических ХП [7, 19, 22].

АХП является редкой опухолью и ее клиническое течение изучено недостаточно хорошо. Эффективность ХТ и ЛТ трудно обсуждать, потому что данные литературы ограничены небольшими сериями или описанием отдельных клинических случаев. В нашей серии ХТ в режиме CarbEV получили 2 пациента с АХП после субтотального удаления, после чего обоим было выполнено полное удаление опухоли и 1 из них проведена локальная ЛТ. Еще 2 детям с АХП химиолучевая терапия была проведена после рецидива опухоли с метастатическим распространением. Ряд авторов показали, что ХТ и ЛТ эффективны у детей с АХП с субтотальной резекцией, метастазированием или при рецидиве [9, 12, 13]. В работе Wrede и соавт. у 6 (67%) из 9 пациентов с АХП, получавших ХТ после операции согласно протоколу CPT-SIOP-2000, был зафиксирован полный ответ, у 3 – стабилизация заболевания [9]. В исследовании Siegfried и соавт. 4 из 6 пациентов с АХП достигли полного ответа после ХТ [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полное удаление является фактором благоприятного прогноза как при ХП, так и при АХП. В случаях субтотального или частичного удаления ХП показаны динамическое наблюдение и повторная операция в целях радикальной резекции при продолженном росте, если это позволяет локализация новообразования. В случае субтотальной или частичной резекции при АХП показана повторная операция, если возможно радикальное удаление. ХТ и/или ЛТ должны рассматриваться только при неоперабельных, рецидивирующих опухолях и при диссеминированных опухолях. Повышение показателей выживаемости, а также снижение интра- и послеоперационных осложнений возможно при концентрации детей с ОСС в крупных центрах, таких как НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, обладающих большим опытом нейрохирургических операций и возможностями для проведения адъювантного лечения при его необходимости. Также необходимо дооперационное междисциплинарное обсуждение каждого ребенка с подозрением на ОСС для грамотного планирования хирургического этапа лечения, а также обязательно междисциплинарное обсуждение наиболее оптимальных вариантов терапии после верификации диагноза.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

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

Sanakoeva A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5893-0508>

Shishkina L.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7045-7223>

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

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

Gorelyshev S.K. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0984-2039>

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

Литература

- Merino D.M., Shlien A., Villani A., Pienkowska M., Mack S., Ramaswamy V., et al. Molecular characterization of choroid plexus tumors reveals novel clinically relevant subgroups. *Clin Cancer Res* 2015; 21 (1): 184–92. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1324
- Tong Y., Merino D., Malkin D., Gilbertson R.J., Tong Y., Merino D., et al. Cross-Species Genomics Identifies TAF12, NFYC, and RAD54L as Choroid Plexus Carcinoma Oncogenes. *Cancer Cell* 2015; 27 (5): 712–27. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.04.005
- Li L., Grausam K.B., Wang J., Lun M.P., Ohli J., Lidov H.G.W., et al. Sonic Hedgehog promotes proliferation of Notch-dependent monociliated choroid plexus tumour cells. *Cell Biol* 2016; 18 (4): 418–30. DOI: 10.1038/ncb3327
- Jeibmann A., Wrede B., Peters O., Wolff J.E., Paulus W., Hasselblatt M. Malignant progression in choroid plexus papillomas. *J Neurosurg Pediatr* 2007; 107 (3): 199–202. DOI: 10.3171/PED-07/09/199
- 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 Neuropathol* 2016; 131 (6): 1–18. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1
- Wolff J.E.A., Sajedi M., Brant R., Coppes M.J., Egeler R.M. Choroid plexus tumours. *Br J Cancer* 2002; 87 (10): 1086–91. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600609
- Safaei M., Oh M.C., Bloch O., Sun M.Z., Kaur G., Auguste K.I., et al. Choroid plexus papillomas: advances in molecular biology and understanding. *Neuro-Oncol* 2013; 15 (3): 255–67. DOI: 10.1093/neuonc/nos289
- Louis D.N. WHO classification of tumours of central nervous system. In: Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Ellison D.W., Branger F.D., et al. International Agency for Research on Cancer. eds. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed. Lyon: International Agency for Research Centre; 2007. 309 p. DOI: 10.1007/s00401-007-0243-4
- Wrede B., Hasselblatt M., Peters O., Thall P.F., Kutluk T., Moghrabi A., et al. Atypical choroid plexus papilloma: Clinical experience in the CPT-SIOP-2000 study. *J Neurooncol* 2009; 95 (3): 383–92. DOI: 10.1007/s11060-009-9936-y
- Jeibmann A., Hasselblatt M., Gerss J., Wrede B., Egensperger R., Beschoner R., et al. Prognostic implications of atypical histologic features in choroid plexus papilloma. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65 (11): 1069–73. DOI: 10.1097/01.jnen.0000240464.26005.90
- Hosmann A., Hinker F., Dorfer C., Slavic I., Haberler C., Dieckmann K., et al. Management of choroid plexus tumors — an institutional experience. *Acta Neurochir (Wien)* 2019; 161 (4): 745–54. DOI: 10.1007/s00701-019-03832-5
- Ogiwara H., Dipatri A.J. Jr, Alden T.D., Bowman R.M., Tomita T. Choroid plexus tumors in pediatric patients. *Br J Neurosurg* 2012; 26 (1): 32–7. DOI: 10.3109/02688697.2011.601820
- Passariello A., Tufano M., Spennato P., Quaglietta L., Verrico A., Migliorati R., et al. The role of chemotherapy and surgical removal in the treatment of Choroid Plexus carcinomas and atypical papillomas. *Child's Nerv Syst* 2015; 31 (7): 1079–88. DOI: 10.1007/s00381-015-2697-3
- Валиахметова Э.Ф., Папуша Л.И., Санакоева А.В., Шишкина Л.В., Быданов О.И., Новичкова Г.А. и др. Хориоидкарцинома у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2021; 20 (1): 66–74. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-66-74
- Cannon D.M., Mohindra P., Gondi V., Kruser T.J., Kozak K.R. Choroid plexus tumor epidemiology and outcomes: implications for surgical and radiotherapeutic management. *J Neurooncol* 2015; 121 (1): 151–7. DOI: 10.1007/s11060-014-1616-x
- Zhou J.W.L., Wang X., Peng J.Y., Ma S.C., Zhang D.N., Guan X.D., et al. Clinical Features and Prognostic Risk Factors of Choroid Plexus Tumors in Children. *Chinese Med J* 2018; 131 (24): 2938–2946. DOI: 10.4103/0366-6999.247195
- Pencalet P., Sainte-Rose C., Lelouch-Tubiana A., Kalifa C., Brunelle F., Sgouros S., et al. Papillomas and carcinomas of the choroid plexus in children. *J Neurosurg* 1998; 88 (3): 521–8. DOI: 10.3171/jns.1998.88.3.0521
- Due-Tønnessen B., Helseth E., Skullerud K., Lundar T. Choroid plexus tumors in children and young adults: report of 16 consecutive cases. *Child's Nerv Syst* 2001; 17 (4–5): 252–6. DOI: 10.1007/pl00013728
- Bettegowda C., Adogwa O., Mehta V., Chaichana K.L., Weingart J., Carson B.S., et al. Treatment of choroid plexus tumors: a 20-year single institutional experience. *Neurosurg Pediatr* 2012; 14 (11): 871–82. DOI: 10.3171/2012.8.PEDS12132
- Siegfried A., Morin S., Munzer C., Delisle M., Gambart M., Puget S., et al. A French retrospective study on clinical outcome in 102 choroid plexus tumors in children. *J Neurooncol* 2017; 135 (1): 151–60. DOI: 10.1007/s11060-017-2561-2
- Krishnan S., Brown P.D., Scheithauer B.W., Ebersold M.J., Hammack J.E., Buckner J.C. Choroid plexus papillomas: a single institutional experience. *J Neurooncol* 2004; 68 (1): 49–55. DOI: 10.1023/b:neon.0000024745.06073.07
- Menon G., Nair S.N., Baldawa S.S., Rao R.B., Krishnakumar K.P., Gopalakrishnan C.V. Choroid plexus tumors: An institutional series of 25 patients. *Neurol India* 2010; 58 (3): 429–36. DOI: 10.4103/0028-3886.66455

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 26.04.2021
Принята к печати 15.05.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-42-54

Кистозная нефрома у детей: клинические и молекулярно-генетические характеристики

М.В. Телешова¹, Л.А. Ясько¹, Е.В. Маслénкова², Н.Н. Меркулов¹, А.М. Митрофанова¹, М.А. Курникова¹, Э.Э. Манжурцева¹, Д.Г. Ахаладзе¹, Г.В. Терещенко¹, Н.Г. Перевозчикова³, А.В. Шамин⁴, Т.В. Шаманская¹, Д.Ю. Качанов¹

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

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

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

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

Контактная информация:

Телешова Маргарита Викторовна, врач-детский онколог отделения клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: teleshova_m@mail.ru

Кистозная нефрома (КН) является редкой опухолью почек у пациентов детского возраста и входит в спектр новообразований в рамках наследственного *DICER1*-синдрома. Учитывая редкость данной патологии, актуальным является описание клинических, рентгенологических и молекулярно-генетических характеристик КН у детей и подростков, а также анализ результатов терапии. В работе описан опыт ведения 8 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом КН, которые получали лечение ($n = 5$) и консультировались ($n = 3$) в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2012 по 2020 г. (9 лет). Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях. Была проведена ретроспективная оценка клинической картины, данных рентгенологического исследования, объема проведенной терапии, результатов лечения и молекулярно-генетической диагностики. Исследуемая группа включала пациентов в возрасте от 8,6 до 197 месяцев на момент постановки диагноза (медиана 14,2 месяца). Анализ первичных жалоб показал, что у 6 (75%) пациентов отмечалось увеличение окружности живота и определялось пальпируемое образование брюшной полости, у 1 (12,5%) – артериальная гипертензия, у 1 (12,5%) больного образование было выявлено в результате диагностического ультразвукового исследования органов брюшной полости. Согласно данным компьютерной томографии с внутривенным контрастированием КН описывалась как мультикистозное образование с тонкими перегородками, накапливающими контраст, его объем варьировал от 59,7 до 1293,1 см³ (медиана 626,3 см³). У всех пациентов гистологически был подтвержден диагноз КН. Оперативное лечение проводилось в объеме нефрэктомии ($n = 6$) или резекции пораженной почки ($n = 2$) с удалением опухоли. Часть пациентов ($n = 5$), включенных в настоящий анализ, по решению лечащих врачей получили курс предоперационной химиотерапии. Молекулярно-генетическое исследование проведено 7 больным: у 4/7 (57,1%) пациентов обнаружены соматические и герминальные мутации в гене *DICER1*. В семье 1 пациента выявлены носители патогенного варианта в гене *DICER1*. Медиана длительности наблюдения составила 17,6 мес (разброс 1,7–58,9 мес). В настоящее время все пациенты живы, рецидивов заболевания не отмечено. Рентгенологическое исследование позволяет выявить кистозное новообразование почки, что требует пересмотра данных визуализации в экспертных центрах по детской онкологии и включения в дифференциально-диагностический ряд КН. В качестве терапии первой линии выступает проведение инициальной операции. Окончательный диагноз устанавливается на основании результатов гистологического исследования ткани опухоли. Всем пациентам с подтвержденным диагнозом КН рекомендованы медико-генетическое консультирование и молекулярно-генетическое исследование на предмет наличия герминальных мутаций в гене *DICER1* и формирования плана диспансерного наблюдения для раннего выявления других метакхронных *DICER1*-ассоциированных опухолей.

Ключевые слова: кистозная нефрома, опухоли почек, дети, *DICER1*-синдром

Телешова М.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 42–54. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-42-54

Pediatric cystic nephroma: clinical and molecular genetic characteristics

M.V. Teleshova¹, L.A. Yasko¹, E.V. Maslenkova², N.N. Merkulov¹, A.M. Mitrofanova¹, M.A. Kurnikova¹, E.E. Manzhurtseva¹, D.G. Akhaladze¹, G.V. Tereshchenko¹, N.G. Perevozchikova³, A.V. Shamin⁴, T.V. Shamanskaya¹, D.Yu. Kachanov¹

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

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³Republican Children's Clinical Hospital of Ministry of Healthcare of Komi Republic, Syktuykar

⁴Samara Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanova, Samara

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 26.04.2021

Accepted 15.05.2021

Cystic nephroma (CN) is a rare renal tumor occurring in children which belongs to a group of neoplasms linked with the inherited *DICER1* syndrome. Given the rarity of CNs, it is important to describe clinical, radiological, and molecular genetic characteristics of these tumors in children and adolescents as well as to analyze treatment outcomes. We present our experience in managing 8 patients with histologically verified CN who received treatment and consultations at the D. Rogachev NMRCPhOI over a period of 9 years (2012–2020). The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the D. Rogachev NMRCPhOI. The patients' parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications. We performed a retrospective analysis of clinical presentation, radiological findings, the extent of treatment given to patients, treatment outcomes, and the results of molecular genetic testing. The study included patients aged between 8.6 and 197 months at diagnosis (the median age was 14.2 months). The analysis of initial complaints revealed that six patients (75%) had an increased abdominal girth and a palpable mass in the abdomen, one patient (12.5%) presented with arterial hypertension, and another patient (12.5%) had a mass detected by a routine abdominal ultrasound examination. On contrast-enhanced computed tomography scans, CNs appeared as multicystic masses with thin, contrast-enhancing septa; the CN volume ranged from 59.7 to 1293.1 cm³ (the median volume was 626.3 cm³). In all cases, the diagnosis of CN was verified histologically. Surgical treatment included nephrectomy ($n = 6$) or partial resection of the affected kidney ($n = 2$) with the removal of the tumor. Some patients ($n = 5$) included in our analysis received pre-operative chemotherapy at the discretion of their treating physicians. Molecular genetic testing was carried out for 7 children: 4 out of 7 patients (57.1%) were found to have somatic and germline mutations in the *DICER1* gene. Carriers of pathogenic *DICER1* variant were identified in the family of 1 patient. The median duration of follow-up was 17.6 months (range: 1.7 to 58.9 months). Currently, all patients are alive, no relapses have occurred. Cystic renal neoplasms detected by radiological investigations should be reviewed at the reference centers for pediatric oncological diseases and included CN in the differential diagnosis. Initial surgery is the first line of treatment for cystic nephroma. The final diagnosis is made on the basis of a histological examination of tumor tissue. All patients with confirmed CN should be referred for genetic counseling and molecular genetic testing for germline mutations in the *DICER1* gene and should receive surveillance recommendations for the early detection of other metachronous *DICER1*-associated tumors.

Key words: cystic nephroma, renal tumors, children, *DICER1* syndrome

Teleshova M.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 42–54.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-42-54

Опухоли почек составляют около 6% всех злокачественных новообразований у детей в возрасте до 14 лет, при этом подавляющее число случаев (90%) приходится на нефробластому [1]. Кистозные опухоли почек в педиатрической практике, к которым относят кистозную частично дифференцированную нефробластому (КЧДН) и кистозную нефрому (КН), рассматриваются как крайне редкие новообразования, составляя 0,5% в структуре опухолей почек у детей [2].

КН впервые была описана в 1892 г. [3]. В 1989 г. V.V. Joshi и J.B. Beckwith предложили морфологические критерии, позволяющие дифференцировать КН и КЧДН [4]. При этом следует отметить, что на протяжении длительного времени КН рассматривалась как более дифференцированный вариант опухолей из группы нефробластомы [5]. Прогресс в области молекулярной онкологии показал, что КН является самостоятельным видом новообразований почек, ассоциированным с мутациями в гене *DICER1* [6]. КН наряду с плевропульмональной бластомой (ППБ) рассматриваются как наиболее часто встречающиеся новообразования у пациентов с *DICER1*-синдромом, в основе которого лежат герминальные мутации в гене *DICER1* [7].

Молекулярно-генетические особенности, позволяющие отнести КН к *DICER1*-ассоциированным новообразованиям, специфика рентгенологической картины заболевания, отличающаяся стратегия клинического ведения пациентов с КН, в частности выполнение инициальной операции вместо традиционно применяющейся в протоколах Международного общества детских онкологов (International Society of Paediatric Oncology, SIOP) предоперационной полихимиотерапии (ПХТ), диктуют необходимость детального описания текущего состояния проблемы диагностики и лечения данного вида опухоли. Последнее особенно

актуально, поскольку в отечественной литературе отсутствует описание больших групп пациентов с КН.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинических, рентгенологических и молекулярно-генетических характеристик КН у детей и подростков, а также анализ результатов терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В Национальном медицинском исследовательском центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) был проведен ретроспективный анализ клинических случаев КН за период с 2012 по 2020 г. (9 лет). В исследование включены 8 пациентов с гистологически установленным диагнозом КН и доступной клинической информацией, получавших лечение ($n = 5$) и консультативную помощь ($n = 3$) в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Проведен анализ демографических данных (возраст, пол) пациентов, а также характеристик опухоли, включая первые симптомы заболевания, латеральность поражения, рентгенологические и молекулярно-генетические особенности, объем проведенной терапии.

Проанализированы результаты доступной инструментальной диагностики, включающей ультразвуковое исследование (УЗИ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Исследования в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проводились на

16-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе BrightSpeed Elite GE (GE Healthcare, Чикаго, Иллинойс, США), магнитно-резонансном томографе Signa GE 1.5T (GE Healthcare, Чикаго, Иллинойс, США) и магнитно-резонансном томографе Philips Achieva dStream 3.0T (Philips Healthcare, Бест, Нидерланды). Помимо этого, при наличии у пациента исследований до поступления в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева были проанализированы данные визуализации из региональных центров. В исследовании использовалась оценка новообразования в соответствии с модифицированной для педиатрии системой классификации кист почек Bosniak [8–10], анализировались взаимосвязь опухоли с нормальной паренхимой почки и наличие пролабирования опухоли в чашечно-лоханочную систему.

Все включенные в исследование пациенты получали лечение по клиническим протоколам SIOP 2001 и SIOP-RTSG 2016 [11]. В рамках данных протоколов диагноз опухолей почек у детей устанавливался на основании клинико-рентгенологических данных. На первом этапе рекомендовалось проведение предоперационной ПХТ по схеме AV (актиномицин Д, винкристин) в течение 4 нед. Пациентам с кистозными опухолями почек было рекомендовано проведение первичной операции с последующим обсуждением объема адъювантной терапии, исходя из результатов планового гистологического исследования. Следует отметить, что в соответствии с рекомендациями лечащих врачей часть пациентов, включенных в настоящий анализ, получали предоперационную химиотерапию.

Оперативное лечение проводилось в объеме нефрэктомии или резекции пораженной почки. Целью операции являлось радикальное хирургическое удаление опухоли.

Окончательный диагноз устанавливался на основании гистологического исследования ткани опухоли [6]. Локальная стадия устанавливалась патологом при проведении гистологического исследования операционного материала, при этом использовалась система оценки распространенности процесса SIOP [1].

Было проведено молекулярно-генетическое исследование биоматериала 7 пациентов, у 1 больного исследован биоматериал (кровь) родственников первой степени родства в целях уточнения происхождения выявленного у пробанда генетического варианта в гене *DICER1* (унаследован, *de novo*?) и поиска бессимптомных носителей в семье. В исследовании материала новообразования пациентов с КН использовались 7 срезов парафинового блока с тканью опухоли, фиксированной в формалине. Во всех случаях образец ткани содержал более 70% опухолевых клеток. ДНК была выделена и очищена с помощью набора FFPE RNA/DNA Purification Plus

Kit (Norgen, Канада) согласно инструкции производителя. Поиск соматических генетических вариантов в ткани опухоли проводился методом высокопроизводительного секвенирования. Подготовка библиотек осуществлялась с помощью кастомизированной панели генов QIAseq Targeted DNA Panel (Qiagen, Германия), основанной на полимеразной цепной реакции в качестве метода целевого обогащения фрагментов ДНК. В перечень из 56 генов, вошедших в регион интереса, включена кодирующая последовательность гена *DICER1*, а также регионы сайтов сплайсинга (до 20 пар нуклеотидов) и нетранслируемые регионы (до 30 пар нуклеотидов). Секвенирование осуществлялось с помощью парно-концевого чтения на приборе MiSeq (набор реагентов MiSeq v2 Reagent Kit (300 cycles), Illumina, США). Обработка данных секвенирования включала выравнивание прочтений на геном (hg19), определение вариантов с помощью алгоритмов анализа smcounter и mutect. Аннотация вариантов проводилась с учетом руководства для оценки клинической значимости соматических генетических вариантов в опухолевой ткани [12], анализа литературы и баз данных соматических вариантов при онкологической патологии. Поиск герминальных генетических вариантов проводили методом высокопроизводительного секвенирования с использованием кастомизированной панели генов производства Roche (Швейцария) у 4 пациентов. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с помощью автоматической станции QIAasympyphony SP набором QIAamp DNA Blood Mini Kit. Использовали методику гибридационного селективного обогащения фрагментами ДНК, относящимися к кодирующим областям 180 генов, включая *DICER1*, согласно протоколу производителя (SeqCap EZ). Секвенирование осуществлялось с помощью парно-концевого чтения на приборе NextSeq 500/550 (набор реагентов Mid Output Kit v2.5 (300 cycles), Illumina, США). Обработка данных секвенирования включала выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg38), а также аннотацию выявленных вариантов по известным транскриптам каждого гена из базы RefSeq. Заключение о клинической значимости найденных вариантов дано с учетом рекомендаций American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), Human Gene Mutation Database (HGMD), Российского руководства по интерпретации данных NGS [13] и анализа литературы.

При выявлении в ткани опухоли 2 генетических вариантов в гене *DICER1* у 2 пациентов методом секвенирования по Сэнгеру подтверждался герминальный статус одного из них. Секвенирование проводили на генетическом анализаторе ABI 3500xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США). Полученные данные интерпретировали с использованием

программного обеспечения Variant Reporter v2.0 (Applied Biosystems, США) и Sequencing Analysis v6.0 (Applied Biosystems, США).

Сбор информации о пациентах осуществлялся с использованием первичной медицинской документации (истории болезни) и электронной базы данных НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При анализе консультативных случаев использовалась медицинская документация (выписной эпикриз, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования) из других лечебных учреждений. Регистрация полученных данных осуществлялась в исследовательской базе с использованием программы Microsoft Excel 2016. Анализ данных проводился в специализированном статистическом пакете XLSTAT software (Data Analysis and Statistical Solution for Microsoft Excel, Addinsoft, Paris, France 2017) с использованием методов описательной статистики (средние значения, медианы). Оценка общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости проводилась по методу Каплана–Майера.

Таблица 1
Характеристика пациентов с КН

Table 1
The characteristics of patients with cystic nephroma (CN)

№	Пол Sex	Возраст, месяцы Age, months	Длительность постановки диагноза, мес Time to diagnosis, months	Локализация Site	Клиническая картина; первичная диагностика Clinical presentation; initial diagnostic testing	Объем опухоли, см ³ Tumor volume, cm ³	Предоперационная терапия Pre-operative therapy	Объем оперативного вмешательства Extent of surgery	Локальная стадия Local stage	Длительность наблюдения, мес Duration of follow-up, months	Исход Outcome
1	Мужской Male	15,6	4,8	Слева On the left	Увеличение ОЖ, пальпируемое образование; УЗИ An increased AG, a palpable mass; US	1293,1	Да Yes	Нефрэктомия Nephrectomy	1	58,9	Жив Alive
2	Мужской Male	17,4	1,5	Слева On the left	Увеличение ОЖ, пальпируемое образование; УЗИ An increased AG, a palpable mass; US	666,7	Да Yes	Нефрэктомия Nephrectomy	1	56,2	Жив Alive
3	Мужской Male	10,3	0,5	Слева On the left	Увеличение ОЖ, пальпируемое образование; УЗИ An increased AG, a palpable mass; US	845,6	Да Yes	Нефрэктомия Nephrectomy	1	1,7	Жив Alive
4	Мужской Male	197,0	1,9	Слева On the left	Артериальная гипертензия; УЗИ Arterial hypertension; US	120,1	Нет No	Резекция Resection	1	16,8	Жив Alive
5	Женский Female	12,8	0,8	Справа On the right	Увеличение ОЖ, пальпируемое образование; УЗИ An increased AG, a palpable mass; US	586	Да Yes	Резекция Resection	1	18,5	Жив Alive
6	Мужской Male	8,6	0,4	Слева On the left	Увеличение ОЖ, пальпируемое образование; УЗИ An increased AG, a palpable mass; US	445	Нет No	Нефрэктомия Nephrectomy	1	11,4	Жив Alive
7	Мужской Male	11,2	0,3	Справа On the right	Увеличение ОЖ, пальпируемое образование; УЗИ An increased AG, a palpable mass; US	960,9	Да Yes	Нефрэктомия Nephrectomy	1	28,6	Жив Alive
8	Мужской Male	16,0	2,2	Справа On the right	Бессимптомное течение; УЗИ Asymptomatic; US	59,7	Нет No	Нефрэктомия Nephrectomy	1	6,1	Жив Alive
Медиана Median		14,2	1,1			626,3				17,6	

Примечание. ОЖ – окружность живота.
Note. AG – an abdominal girth; US – an ultrasound examination.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемая группа включала 8 пациентов. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 14,2 месяцев (разброс 8,6–197 месяцев) (1).

КН преимущественно была выявлена у лиц мужского пола ($n = 7$), соотношение мальчики:девочки составило 7:1. Анализ первичных жалоб пациентов показал, что у 6 (75%) больных выявлялись увеличение окружности живота и пальпируемое образование в брюшной полости, у 1 (12,5%) пациента наблюдалось бессимптомное течение и КН была выявлена как случайная диагностическая находка, у 1 (12,5%) ребенка было проведено инструментальное обследование по поводу артериальной гипертензии. Учитывая ретроспективный характер исследования, подробный семейный анамнез был известен только у 2 пациентов. В 1 случае (пациент №1) у сиблинга в возрасте 46,4 месяца диагностирована ППБ типа II/III нижней доли левого легкого.

Объем новообразования у больных с КН, оцениваемый по данным анатомической визуализации, варьировал от 59,7 до 1293,1 см³ (медиана 626,3 см³), при этом у пациента с наименьшими размерами опухоли отсутствовала клиническая симптоматика. В 5 (62,5%) случаях образование было расположено слева, в 3 (37,5%) случаях – справа. Случаев билатерального поражения отмечено не было. При анализе данных УЗИ во всех случаях выявлены эхопризнаки кистозного образования (рисунок 1).

Был выполнен пересмотр данных МСКТ у 6 пациентов. Во всех случаях выявлялось объемное образование почки кистозной структуры с наличием множественных перегородок, солидный компонент не определялся, граница с паренхимой почки четкая. В 2 (33,3%) случаях отмечалась деформация лоханки образованием (рисунок 2А), в 2 (33,3%) случаях лоханка была интактна (рисунок 2Б) и в 2 (33,3%) случаях наблюдалась протрузия образования в почечную лоханку (рисунок 2В). Согласно модифицированной для педиатрии системе классификации кист почек Bosniak в 100% случаев ($n = 6$) определялся III тип на основании следующих критериев: мультикистозное строение, тонкие перегородки, накопление контраста в перегородках.

По данным МРТ (рисунок 3) наблюдалась картина многокамерного кистозного образования почки. Кисты демонстрировали гиперинтенсивный сигнал на T2-ВИ, гипоинтенсивный – на T1-ВИ, при проведении исследования с внутривенным контрастированием отмечались признаки накопления контрастного препарата перегородками.

Нами был выполнен анализ проведенной терапии.

Рисунок 1

УЗИ органов брюшной полости пациента №3. Слева определяется мультикистозное образование почки с тонкими перегородками

Figure 1

Abdominal ultrasound of Patient 3. On the left, there is a multicystic renal mass with thin septa



Так, 5 (62,5%) пациентам в связи с подозрением на нефробластому проведена неoadъювантная терапия в течение 4 нед. Следует отметить, что динамического изменения размеров новообразования на фоне химиотерапии не отмечалось. Инициальная операция выполнена 3 (37,5%) пациентам. Объем хирургического лечения включал нефрэктомия у 6 (75%) пациентов, резекцию почки – у 2 (25%) больных.

Морфологически во всех случаях образование имело мультикистозное строение (рисунок 4). Отмечалось прозрачное содержимое кист, были исключены геморрагический и солидный компоненты. Диаметр кист варьировал от 0,2 до 5 см. Септы тонкие. Ткань почечного синуса не была вовлечена.

При проведении гистологического исследования отмечено, что в строении септ превалировала гиподенная волокнистая ткань (рисунок 5). Были исключены недифференцированные и бластные элементы в септах, что рассматривается как важный критерий в пользу постановки диагноза КН. Кисты были выстланы плоским или уплощенным кубовидным эпителием. Во всех случаях опухоль не имела связи с мягкими тканями почечного синуса и не прорастала за пределы фиброзной капсулы почки. В резецированных лимфатических узлах патологических изменений не обнаружено. На основании критериев SIOP у 8 (100%) пациентов был установлен диагноз КН, локальная стадия I, гистологически группа низкого риска.

Молекулярно-генетическое исследование было проведено 7 пациентам. Результаты исследования представлены в таблице 2, изображение в геномном браузере – на рисунке 6А, результаты секвенирования по Сэнгеру – на рисунке 6Б.

Гетерозиготные герминальные мутации типа loss-of-function (с потерей функции белка) были выявлены в 4/7 (57,1%) случаях, что подтверждает развитие КН в рамках *DICER1*-синдрома. У всех пациентов в этой группе обнаружены соматические миссенс-мутации, локализованные в «горячих точках» домена RNase IIIb. Это соответствует представлению о патогенезе новообразований, развивающихся у пациентов с *DICER1*-синдромом, которые имеют герминальную инактивирующую мутацию и «второй удар» в виде соматической мутации в транс-положении, приводящей к замене аминокислоты в функционально важном домене RNase IIIb, что вызывает нарушение регуляции трансляции матричной РНК в клетке [14].

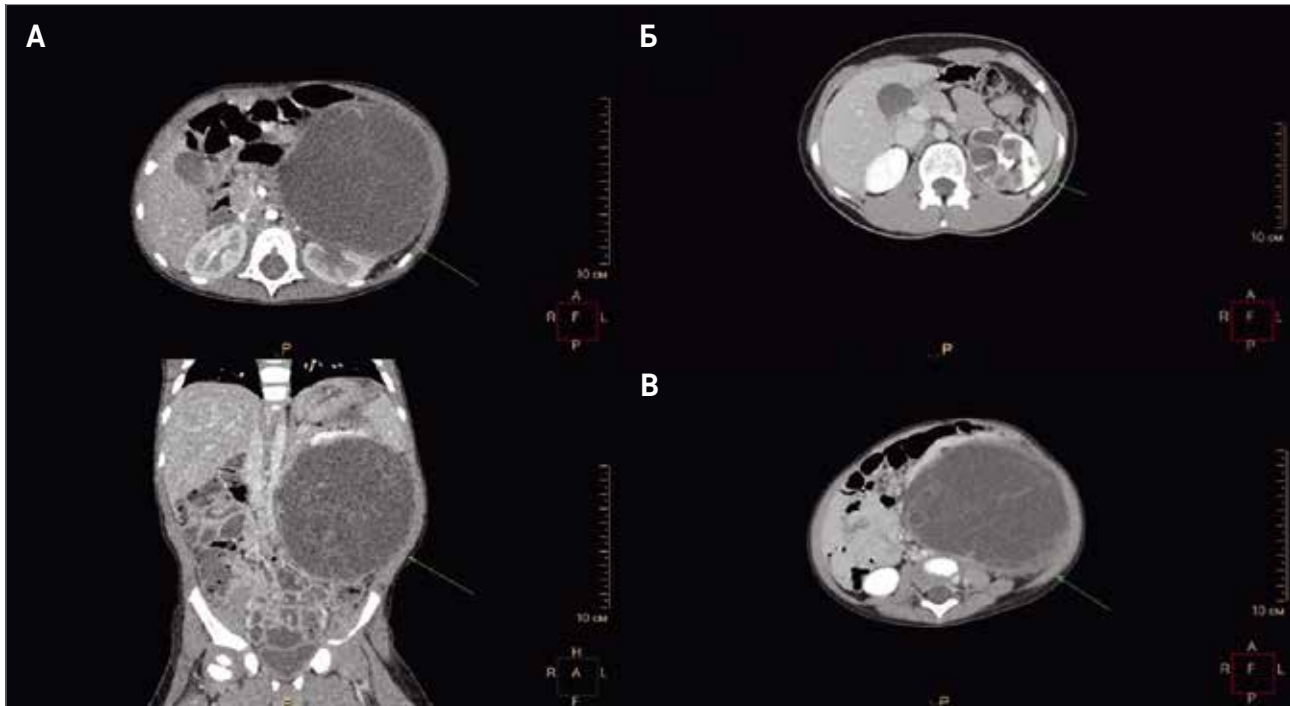
В семье пациента №1 герминальная мутация в гене *DICER1* была выявлена у матери и брата, что подтверждает ее наследственный характер. Дополнительно отметим, что у пациентки №5 генетически подтвержден синдром Шершевского–Тернера (кариотип 45,XO).

Рисунок 2**МСКТ органов брюшной полости с контрастным усилением**

А – МСКТ-исследование пациента №2 с образованием левой почки (зеленая стрелка), паренхиматозная фаза сканирования. В забрюшинном пространстве живота определяется массивное образование, исходящее из нижней трети левой почки с четкими границами с паренхимой почки, с ровными контурами. Образование состоит из множественных кист с наличием тонких перегородок, накапливающих контрастный препарат, размеры кист варьируют от 8 до 40 мм. По верхнему контуру образования проходят сосуды левой почечной ножки, определяется деформация лоханки. Сплотный компонент не определяется. Инфильтрация в прилежащие органы не выявлена; Б – МСКТ-исследование пациента №4 с образованием левой почки (зеленая стрелка), паренхиматозная фаза сканирования. В верхней трети левой почки определяется мультикистозная структура с четкими границами с паренхимой почки. В большинстве кист однородное жидкостное содержимое, в единичных кистах – геморрагический компонент, размеры кист варьируют от 2 до 27 мм. Деформация контура почки, инвазия в лоханку не выявлены; В – МСКТ-исследование пациента №3 с образованием левой почки (зеленая стрелка), паренхиматозная фаза сканирования. В забрюшинном пространстве живота определяется массивное образование, исходящее из дистопированной клереди левой почки, с четкими границами с паренхимой почки, ровными контурами, общими размерами. Образование состоит из множественных кист с наличием тонких перегородок, накапливающих контрастный препарат, размеры кист варьируют от 7 до 50 мм. Определяются компримирование сосудов левой почечной ножки, инвазия лоханки. Сплотный компонент не определяется

Figure 2**Contrast-enhanced multislice computed tomography (MSCT) of the abdomen**

А – MSCT of Patient 2 with a mass in the left kidney (green arrow), parenchymal phase. In the retroperitoneum, there is a bulky mass with even contours originating from the lower third of the left kidney. There is a clear border between the mass and the parenchyma of the kidney. The mass is composed of multiple cysts (from 8 to 40 mm in size) separated by thin, contrast-enhancing septa. The vessels of the left renal pedicle lie along the upper contour of the mass; the renal pelvis is deformed. There is no solid component. There are no signs of the infiltration into adjacent organs; Б – MSCT of Patient 4 with a mass in the left kidney (green arrow), parenchymal phase. In the upper third of the left kidney, there is a multicystic mass with a clear border with the parenchyma of the kidney. Most of the cysts appear to have homogeneous fluid contents, few cysts contain hemorrhagic components. The cysts are of varying size, from 2 to 27 mm. The renal contour is not deformed; there is no invasion of the renal pelvis; В – MSCT of Patient 3 with a mass in the left kidney (green arrow), parenchymal phase. In the retroperitoneum, there is a bulky mass originating from the anteriorly displaced left kidney, with a clear border with the parenchyma of the kidney and even contours. The mass is composed of multiple cysts (from 7 to 50 mm in size) separated by thin, contrast-enhancing septa. The vessels of the left renal pedicle are compressed; the mass invades the renal pelvis. There is no solid component



Медиана длительности наблюдения за пациентами составила 17,6 мес (разброс 1,7–58,9 мес). В настоящее время все пациенты живы, рецидивов заболевания не отмечено. Двухлетняя БСВ и ОВ составили 100%.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кистозные опухоли почек у детей являются редкой патологией, на долю которых приходится не более 0,5% всех случаев заболевания [2]. Традиционно к кистозным опухолям почек у детей относят КН, КЧДН и кистозную форму нефробластомы. Исторически кистозные опухоли почек у детей рассматри-

вались как три стадии развития нефробластомы: КН, КЧДН и нефробластома с кистозным компонентом [15]. В этом ряду КН являлась наиболее дифференцированным доброкачественным вариантом, далее следовала КЧДН как новообразование с промежуточным биологическим поведением, на противоположном конце спектра располагался кистозный вариант нефробластомы – злокачественная опухоль.

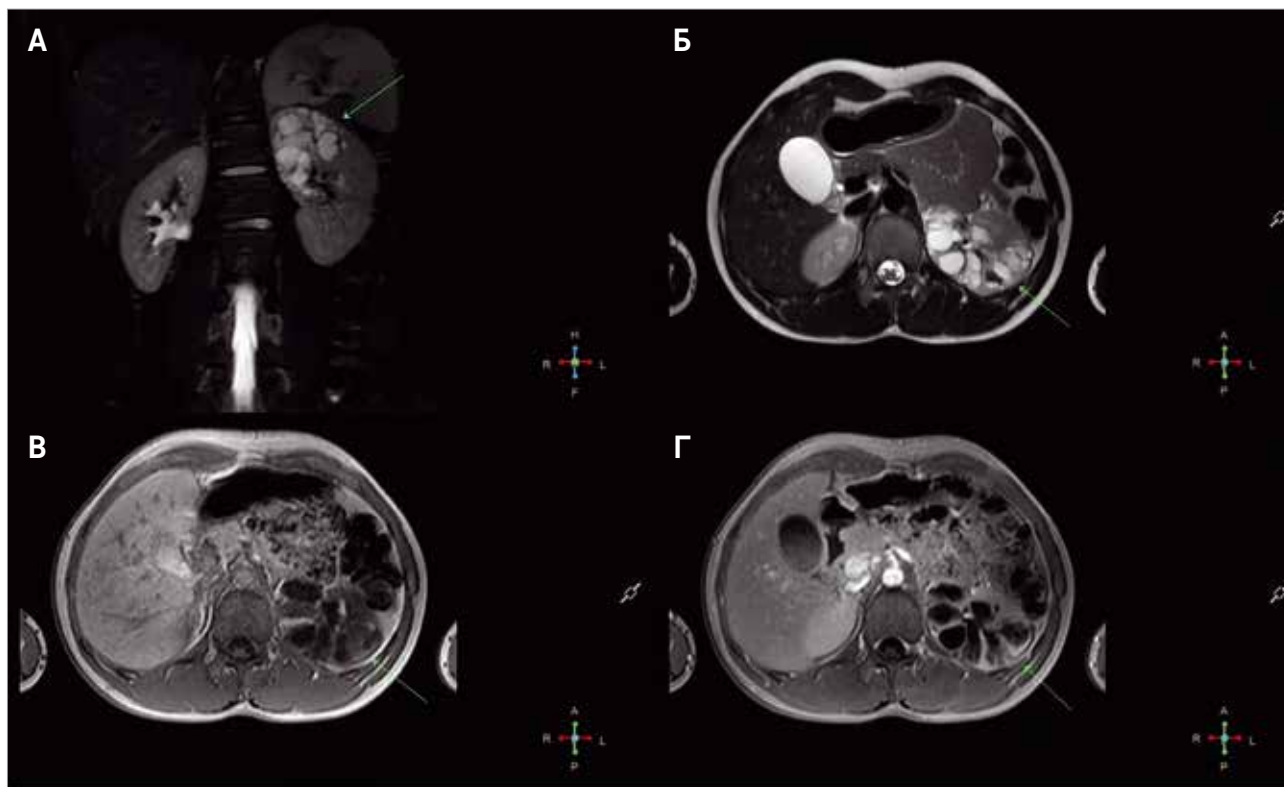
Тем не менее последующие исследования показали несостоятельность данной теории. Первым шагом к пониманию молекулярных механизмов, лежащих в основе развития КН, явились работы по изучению наследственной предрасположенности к ППБ – редкой эмбриональной опухоли легких у детей

Рисунок 3

МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением пациента №4. Выявлено образование левой почки (зеленая стрелка): А – T2-взвешенное изображение (T2-ВИ) с жироподавлением в коронарной проекции; Б – T2-ВИ в аксиальной проекции; В – T1-ВИ в аксиальной проекции; Г – T1-ВИ с контрастным усилением в аксиальной проекции. Образование имеет кистозное строение, инвазия в лоханку почки не выявлена

Figure 3

Contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the abdomen, Patient 4. A mass in the left kidney (green arrow): A – Coronal fat-suppressed T2-weighted image (T2-WI); Б – Axial T2-WI; В – Axial T1-WI; Г – Axial contrast-enhanced T1-WI. The mass has a cystic structure; there is no invasion of the renal pelvis

**Рисунок 4**

Макропрепарат почки. На разрезе опухолевая масса представлена множеством кист с тонкими перегородками, величина диаметра кист варьирует от 0,2 до 5 см, выделялась прозрачная серозная жидкость

Figure 4

A gross specimen of the kidney. When cut, the tumor mass is seen to contain multiple cysts with thin septa; the cysts are from 0.2 to 5.0 cm in diameter, filled with clear serous fluid

**Рисунок 5**

Микропрепарат. Гистологическое исследование. Окраска гематоксилином и эозином, × 200. Кисты выстланы уплощенным кубическим эпителием, в тонких септах не определяются недифференцированные структуры, солидного компонента нет

Figure 5

A slide. Histological examination. Hematoxylin and eosin staining, × 200. The cysts are lined by flattened, cuboidal epithelium; in thin septa, there are no undifferentiated elements; there are no solid components

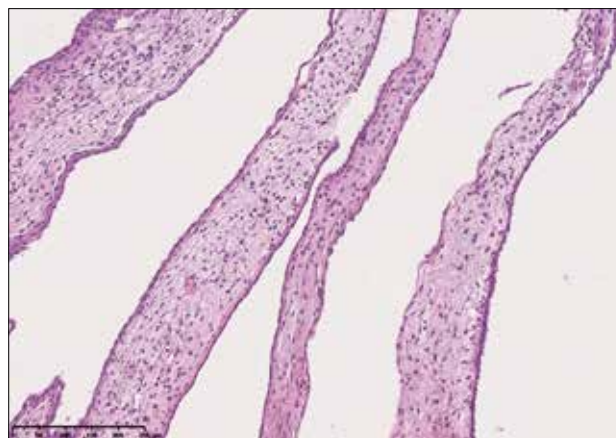


Таблица 2

Результаты молекулярно-генетического исследования гена *DICER1* (NM_177438.3)

Table 2

The results of molecular genetic analysis of the *DICER1* gene (NM_177438.3)

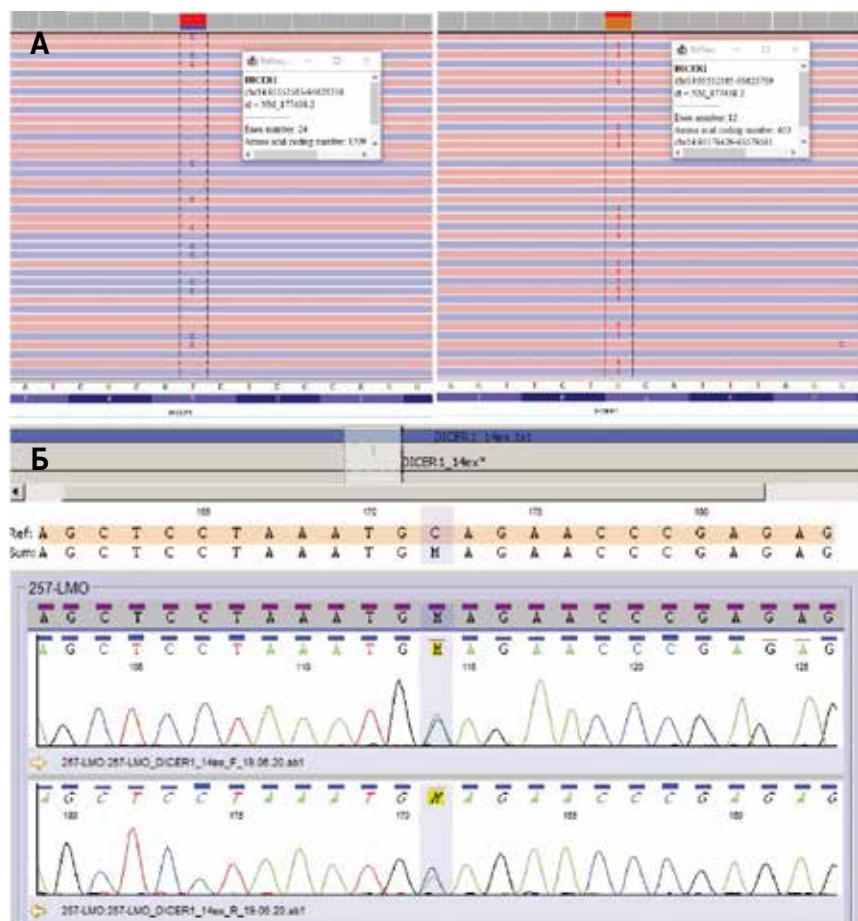
№	Соматические мутации Somatic mutations				Герминальные мутации Germinal mutations		
	Наличие мутации Presence of mutation	Кодирующая последовательность; белок (hg19) Coding sequence; protein (hg19)	Домен Domain	Тип мутации Type of mutation	Наличие мутации Presence of mutation	Кодирующая последовательность; белок (hg38) Coding sequence; protein (hg38)	Тип мутации Type of mutation
1	Да Yes	c.5428G>T; p.D1810Y	RN IIIb	Миссенс Missense	Да Yes	c.2650+1G>A	Сайт сплайсинга Splice-site
2	Не оценивалась Not analysed				Не оценивалась Not analysed		
3	Да Yes	c.5438A>G; p.E1813G	RN IIIb	Миссенс Missense	Да Yes	c.2830C>T; p.R944*	Нонсенс Nonsense
4	Нет No				Нет No		
5	Нет No				Нет No		
6	Да Yes	c.5126A>G; p.D1709G	RN IIIb	Миссенс Missense	Да Yes	c.1959C>A; p.C653*	Нонсенс Nonsense
7	Нет No				Нет No		
8	Да Yes	c.5438A>G; p.E1813G	RN IIIb	Миссенс Missense	Да Yes	c.4458dupA; p.S1487lfs*5	Дупликация со сдвигом рамки считывания Frameshift duplication

Рисунок 6

Результаты молекулярно-генетического исследования: А – изображение результатов высокопроизводительного секвенирования пациента №6 в геномном браузере IGV (Integrative Genomics Viewer). Соматический вариант c.5126A>G p.(D1709G). Герминальный вариант c.1959C>A p.(C653*); Б – результаты секвенирования по Сэнгеру пациента №1. Variant Reporter v2.0. Хроматограмма. Подтвержден герминальный статус 1 из 2 генетических вариантов в гене *DICER1*, выявленных при исследовании ткани опухоли: c.2650+1G>A

Figure 6

The results of molecular genetic testing: A – The results of high-throughput sequencing of Patient 6 samples visualized using IGV (Integrative Genomics Viewer) Genome Browser. Somatic variant c.5126A>G p.(D1709G). Germline variant c.1959C>A p.(C653*); Б – The results of Sanger sequencing analysis of Patient 1. Variant Reporter v2.0. A chromatogram. One out of two genetic variants identified in the *DICER1* gene during tumor tissue testing was confirmed to be germline: c.2650+1G>A



раннего возраста. В работе F. Votan и соавт. была описана семейная агрегация случаев ППБ и КН, позволившая предположить наличие у таких пациентов наследственного синдрома предрасположенности к опухолям [16]. В 2009 г. A. Hill и соавт. при изучении семей с ППБ впервые описали ассоциацию

ППБ с мутацией в гене *DICER1* [17]. Отмечено, что в 20% случаев в семейном анамнезе присутствовали КН и рабдомиосаркома.

Ген, кодирующий белок DICER1, представляет собой ген-супрессор опухолевого роста и расположен на 14-й хромосоме (14q32.13), состоит из

27 экзонов [14]. Частота встречаемости патогенных и вероятно патогенных вариантов составляет 1:2529–1:10 600 в общей популяции [18]. Кодированная данным геном эндорибонуклеаза участвует в различных этапах биосинтеза, но самая большая роль отдается регуляции синтеза микроРНК: расщеплению предшественников микроРНК в зрелые микроРНК. Мутация приводит к потере функции белка и нарушению регуляции микроРНК, изменяя экспрессию многих генов. Ассоциированные с мутацией в гене *DICER1* заболевания в первую очередь включают в себя поражение легких (с развитием ППБ) и почек. Поражение почек может включать в себя кисты, КН, а также анапластическую саркому почки (АСП), представляющую собой злокачественную опухоль с кистозным и солидным компонентами, хрящеподобными включениями [19–22].

Помимо этого, с *DICER1*-синдромом ассоциирован целый ряд неопухолевых процессов и опухолей различных локализаций: многоузловой зоб, эмбриональная рабдомиосаркома шейки матки, опухоли из клеток Сертоли–Лейдига, пинеобластома [7]. Синхронно или метасинхронно у пациента могут возникнуть две опухоли и более.

У пациентов с *DICER1*-синдромом обнаруживается герминальная мутация и, как правило, вторая приобретенная соматическая мутация в гене *DICER1*. Следовательно, *DICER1*-синдром подчиняется двухударной теории канцерогенеза, но не полностью, так как вторая мутация не приводит к инактивации второго аллеля гена *DICER1*, а обладает доминантно-негативным эффектом, связанным с нарушением функции мутантного белка [23].

Существуют различные варианты изменений в гене *DICER1*. Герминальные варианты связаны с потерей функции белка, они могут локализоваться на всей протяженности гена, к ним относятся нонсенс-мутации, делеции/инсерции со сдвигом рамки считывания, мутации сайта сплайсинга. Соматические миссенс-мутации приводят к изменению аминокислоты в кодонах E1705, D1709, G1809, D1810, E1813, классифицируемых как «горячие точки» мутагенеза, но могут в редких случаях затрагивать и другие позиции аминокислот [5]. В исследованиях L.A. Doros и соавт. в группе пациентов с КН (медиана возраста на момент постановки диагноза 16 месяцев) частота встречаемости мутаций в гене *DICER1* составила 70% для герминальных мутаций и 90% для соматических мутаций [19]. В нашем исследовании у 4/7 (57,1%) пациентов были выявлены как герминальные, так и соматические патогенные варианты, что еще раз доказывает ассоциацию КН с мутацией в гене *DICER1*. В то же время полученные нами результаты отличаются от литературных данных. Это может быть связано с несколькими факторами:

в исследовании не использовались методы, позволяющие оценить вариации числа копий гена, нельзя исключить наличие соматического мозаицизма. Интересным представляется то, что в 1 случае нами описана семейная агрегация случаев заболевания в виде развития у сиблингов КН и ППБ.

В ретроспективном исследовании S.E. van Peer и соавт. проанализировали клинические и молекулярные характеристики КН ($n = 167$) и КЧДН ($n = 113$) у детей на основании опубликованных исследований в период до июня 2020 г. Авторы подчеркивают сложность дифференциальной диагностики КН и КЧДН на основании клинической картины и результатов визуализации. Сделан вывод, что гистологическое исследование позволяет установить окончательный диагноз, а наличие солидных элементов исключает КН и КЧДН. У пациентов с КН описывается необходимость проведения молекулярно-генетического исследования в целях поиска герминальных мутаций в гене *DICER1*, носителям может быть предложен протокол динамического наблюдения для раннего выявления опухолей других локализаций [24].

Y. Li и соавт. провели сравнение групп пациентов с детской КН (медиана возраста 1,4 года) и взрослой КН (медиана возраста 52 года) [5]. Оказалось, что в 90% случаев взрослой КН соматическая мутация в гене *DICER1* не была подтверждена. У 1 взрослого пациента с подтвержденной мутацией демонстрировалась нетипичная для группы смешанных эпителиальных стромальных опухолей гистологическая картина. В группе детской КН соматическая мутация в гене *DICER1* была обнаружена в 86%. Случай с неподтвержденной мутацией характеризовался низким качеством исследуемого материала. Исследование Y. Li подчеркивает, что детская КН, в отличие от взрослой КН, ассоциирована с мутацией в гене *DICER1*. Отметим, что в исследуемую группу также входили пациенты с КЧДН, и ни в одном из этих случаев не была обнаружена мутация в гене *DICER1*, что подтверждает различия между КН и КЧДН у детей.

Таким образом, доказывается гипотеза о том, что КН у детей является самостоятельной опухолью, ассоциированной с мутацией в гене *DICER1*, и имеет значимые иммуногистохимические, генетические различия с другими кистозными опухолями почек: КЧДН, взрослой КН [5, 19, 25]. Это привело к выделению детской КН в качестве отдельной нозологической формы в классификации Всемирной организации здравоохранения в 2016 г. Интересным представляется тот факт, что в описанной нами когорте у пациента с наибольшим возрастом на момент постановки диагноза КН (197 месяцев) герминальные и соматические мутации в гене *DICER1* выявлены не были.

За последние 5 лет опубликовано несколько исследований, авторы которых выдвигают теорию о возможной трансформации детской КН в АСП по аналогии возможной трансформации ППБ типа I, представленной кистозным компонентом, в более клинически агрессивные типы II (кистозно-солидный) и III (исключительно солидный) [19–21, 26]. В исследовании М.К. Wu и соавт. соматическая мутация в гене *DICER1* была подтверждена в 89% случаев АСП [22]. Представленные данные позволяют думать о достоверности данной теории и требуют дополнительного изучения механизмов, лежащих в основе данной трансформации.

Новообразования почек у детей обладают целым спектром клинических проявлений. Наиболее частым симптомом является боль в животе (46%), реже гематурия (28,8%) и пальпируемое образование в брюшной полости (24,3%) [27]. В ряде случаев новообразования почек могут быть обнаружены при плановом клиническом обследовании или в ходе диагностических процедур по поводу сопутствующих заболеваний [28]. Для кистозных образований, в том числе КН, характерно увеличение окружности живота или бессимптомное течение, в случае больших размеров кистозного образования отмечается неспецифическая боль в боку. В нашем исследовании у большинства пациентов (75%) наблюдались увеличение окружности живота и пальпируемое новообразование.

По данным F. Votan и соавт., в 5% случаев наблюдается билатеральная КН [16]. Аналогичная частота (5,4%) получена в работе S.E. van Reeg и соавт. [23]. В нашем исследовании у всех пациентов поражение почек было односторонним.

По данным УЗИ КН определяется как аваскулярное кистозное образование с перегородками. Почечные пирамиды выглядят гипозоногенными, а центральный почечный синус – эхогенным [29]. На МСКТ КН представлена четко очерченным, мультикистозным образованием, кисты заполнены жидкостью, разделены тонкими перегородками, сообщения между кистами нет, отсутствуют солидный компонент и инфильтрация. Эти признаки отличают КН от нефробластомы, предполагающей потенциально худший прогноз. По данным М.М. Sajaiba, в 41,9% случаев КН отмечается протрузия опухолевой массы в почечную лоханку [25]. На МРТ фиброзные перегородки опухоли демонстрируют низкий T1-взвешенный и T2-взвешенный сигнал. Кистозные компоненты имеют высокий T2-взвешенный и переменный T1-взвешенный сигнал [30]. У всех пациентов исследуемой нами группы УЗИ позволило определить кистозный характер опухоли, МСКТ уточнила строение, локализацию и объем опухоли, в 33,3% случаев определялось компримирование почечного синуса опухолью.

С учетом результатов инструментальной диагностики кистозных образований почек можно определить тактику ведения пациента, используя систему классификации кист почек Bosniak [31]. Так, для I–II классов предпочтительна наблюдательная тактика, а в случае III–IV классов необходимо проведение хирургического вмешательства. На сегодняшний день опубликованы результаты исследований, направленных на модификацию классификации Bosniak и ее адаптацию для использования в педиатрической практике [8–10]. A.F. Saltzman и соавт. описали возможную клиническую пользу данной модифицированной системы для определения группы риска кистозных образований почек у детей [9]. Тем не менее ряд авторов рекомендуют использовать данную классификацию с осторожностью [8]. В исследовании М.М. Sajaiba и соавт. КН в 93% случаев представляла собой III класс [25]. Проведенный нами ретроспективный анализ данных анатомической визуализации позволил на основании модифицированной шкалы Bosniak во всех случаях установить образования III класса, требующие, как уже было упомянуто выше, активного хирургического лечения.

Окончательный диагноз КН можно установить только на основании гистологического исследования ткани опухоли. КН представляет собой мультикистозное образование, кисты имеют тонкие стенки, солидных компонентов нет. Содержимое кист прозрачное. Септы КН представлены гипоклеточной волокнистой тканью, не определяются недифференцированные структуры. Кисты выстланы кубовидным или плоским эпителием [25]. В дифференциально-диагностическую группу входят КЧДН и нефробластома с кистозным компонентом. КЧДН имеет кистозное строение, септы включают в себя бластные клетки и/или другие эмбриональные элементы, солидного компонента нет [4]. Кистозный компонент нефробластомы содержит в септах солидные элементы и недифференцированные структуры [15].

КН у взрослых считается частью семейства смешанных эпителиально-стромальных опухолей, КН у детей относится к кистозным опухолям почек. В литературе описывается ряд гистологических различий детской и взрослой КН: 1) в детской КН интенсивность распределения рецепторов к эстрогену выше, чем во взрослой КН, что указывает на доброкачественную природу опухоли; 2) в детской КН не определяется ингибин; 3) во взрослой КН обнаруживаются коллагеновые волокна, характерные для стромы яичников [5].

КН у детей относится к группе низкого гистологического риска, опухоль может иметь фиброзную псевдокапсулу. М.М. Sajaiba при описании строения КН указывает, что в 54,5% случаев опухоль была

окружена капсулой, а в 45,5% случаев разграничение между опухолью и паренхимой почки присутствовало частично или вообще отсутствовало [25]. Отмечается, что опухоли с частичной инкапсуляцией обладали особенностями строения: по ходу образования изменялись толщина септ и форма кист, что напоминало признаки мультикистозной дисплазии почки. В нашем исследовании во всех случаях опухоль не имела связи с мягкими тканями почечного синуса и не прорастала за пределы фиброзной капсулы почки.

В качестве лечения кистозных опухолей почек в соответствии с протоколом SIOP выступает инициальная нефрэктомия. Следует отметить, что выявление кистозной опухоли почки требует проведения референса визуализации в центре, специализирующемся на лечении опухолей почек у детей, для подтверждения кистозной природы процесса. Использование модифицированной педиатрической шкалы Bosniak может помочь в дифференциальной диагностике кистозных образований почек, поскольку у всех описанных нами пациентов был установлен III класс, что рассматривается как подозрение на опухолевый процесс, требующий обязательного хирургического лечения. Оперативное вмешательство рекомендовано проводить в объеме нефрэктомии, однако наш собственный опыт показывает, что в ряде случаев возможно выполнение органосохраняющих операций в объеме резекции почки. Показания к подобного рода операциям могут быть определены только в рамках междисциплинарного обсуждения с участием детских хирургов, детских онкологов и специалистов по визуализации. Основной целью хирургического вмешательства является радикальное удаление опухоли без нарушения целостности капсулы.

Неoadъювантная терапия у пациентов в случае выявления кистозной опухоли не показана, так как не приводит к значимому сокращению размеров образования. В ретроспективном исследовании S.E. van Peer и соавт. отмечено, что 9 из 167 больных с КН получали предоперационную терапию, ответ был зарегистрирован лишь у 1 пациента с билатеральной КН. Послеоперационный курс химиотерапии был проведен 5 пациентам в связи с сопутствующей ППБ, быстрым ростом КН до операции и подозрением на нефробластому [24]. Важно подчеркнуть, что в случае гистологического подтверждения диагноза КН адъювантная терапия также не показана.

В нашем исследовании 5 (62,5%) пациентов получили курс неoadъювантной терапии по решению лечащих врачей в связи с подозрением на нефробластому, характерную для детей данного возраста, однако ни в одном случае не был зафиксирован объективный ответ. Инициальная нефрэктомия/резекция была проведена 3 (37,5%) пациентам. Адъювантная терапия не проводилась ни в одном

случае. Следует отметить, что проведенный ретроспективный анализ анатомической визуализации позволил сделать вывод о том, что во всех случаях опухоли были представлены исключительно кистозным компонентом без наличия солидных структур. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что корректная интерпретация визуализационных исследований может позволить исключить потенциально токсичную ПХТ из терапевтического плана у пациентов с кистозными новообразованиями почек, поскольку в случае типичной рентгенологической картины необходимо проведение инициального хирургического вмешательства.

Важным является направление данных пациентов в центры, специализирующиеся на хирургическом лечении опухолей почек у детей, что позволит минимизировать риски интраоперационных осложнений, включая разрыв кистозной опухоли, и в ряде случаев выполнить органосохраняющие вмешательства.

С учетом высокой степени корреляции выявления КН у детей и подтверждения наследственного *DICER1*-синдрома пациентам с установленным диагнозом КН в обязательном порядке требуется проведение молекулярно-генетического исследования. В случае подтверждения у ребенка герминальной мутации в гене *DICER1*, свидетельствующей о наличии *DICER1*-синдрома, необходима консультация генетика и детского онколога для формирования плана диспансерного наблюдения, направленного на раннее выявление возможного развития других *DICER1*-ассоциированных опухолей, таких как ППБ, опухоль из клеток Сертоли–Лейдига. В нашем исследовании молекулярно-генетическое исследование проведено 7 пациентам. У 4 (57,1%) больных обнаружены соматические и герминальные мутации в гене *DICER1*. Родителям пациентов были даны рекомендации по систематическому наблюдению за состоянием детей и прохождению молекулярно-генетического исследования всем членам семьи.

На сегодняшний день существуют регистры, в которые включены лица с подтвержденной мутацией в гене *DICER1*. Количественный анализ рисков возникновения злокачественных и доброкачественных новообразований в своей работе провел D.R. Stewart [32]. Оказалось, что риск развития большинства *DICER1*-ассоциированных новообразований наиболее высок в раннем детстве и снижается в зрелом возрасте. Отмечено, что пик обнаружения КН у пациентов с *DICER1*-синдромом приходится на детей в возрасте до 4 лет.

Носителям мутации в гене *DICER1* рекомендовано проведение систематического скрининга: компьютерная томография органов грудной клетки в возрасте 1 года и 2 лет, УЗИ почек 1 раз в 6–12 мес до 8 лет и 1 раз в год до 12 лет, УЗИ органов

малого таза ежегодно у женщин 40 лет и старше, УЗИ щитовидной железы 1 раз в 2–3 года, начиная с 8 лет, осмотр офтальмолога ежегодно с 3 до 10 лет. Членам семьи пробанда с мутацией в гене *DICER1* рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования. Исследование родителей пробанда позволяет уточнить происхождение выявленного варианта. Если он унаследован от одного из родителей, то рекомендуется исследование сиблингов, в первую очередь это необходимо детям до 7 лет – именно на этот возраст приходится пик заболеваемости агрессивной опухолью ППБ. Подтвержденное носительство патогенного генетического варианта у одного из родителей пациента позволяет проводить пренатальную диагностику плода, подверженного риску развития *DICER1*-синдрома по материнской или отцовской линии, она включает в себя исключение наличия больших кист легких, которые могут потребовать раннего медицинского вмешательства после родов. И, наконец, необходимо подчеркнуть важность просвещения членов семьи и медицинских работников относительно потенциального наследственного риска, симптомов КН и других заболеваний, ассоциированных с *DICER1*-синдромом [33].

В целом у пациентов с подтвержденным диагнозом КН прогноз благоприятный. Так, в наиболее крупном обзоре исследований представлено описание группы из 167 больных с КН, из них у 1 пациента выявлен локальный рецидив, который, по мнению авторов, мог быть обусловлен неполной резекцией. В 6 случаях зарегистрирован летальный исход, связанный с послеоперационным сепсисом и другими сопутствующими заболеваниями [24]. В нашем исследовании в 100% случаев исход был благоприятным, рецидивов заболевания не отмечено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретроспективный анализ группы пациентов, которые получали лечение и консультировались в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2012 по 2020 г. (9 лет), показал, что наличие мульти-

кистозного образования почки у детей требует пересмотра данных визуализации в экспертных центрах по детской онкологии и включения в дифференциально-диагностический ряд КН. Подобная тактика ведения пациентов дает возможность избежать проведения неoadъювантной терапии, используя в качестве лечения инициальную хирургическую операцию. Окончательный диагноз должен устанавливаться на основании характерной гистологической картины опухоли. Всем пациентам с подтвержденным диагнозом КН рекомендованы медико-генетическое консультирование, молекулярно-генетическое исследование на предмет наличия мутации в гене *DICER1* и формирования плана диспансерного наблюдения для раннего выявления других метастатических *DICER1*-ассоциированных опухолей, а также для выявления бессимптомных носителей в семье пациента.

Таким образом, при своевременной корректной постановке диагноза и молекулярно-генетической диагностике пациент сможет получить наиболее эффективное лечение и дальнейшие рекомендации, направленные на контроль возникновения ассоциированных опухолей других локализаций в случае подтверждения наличия наследственного *DICER1*-синдрома.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Молекулярно-генетическое исследование проведено при поддержке фонда «Наука – детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Teleshova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4042-0125>

Yasko L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-3772>

Maslenkova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6818-4027>

Merkulov N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>

Mitrofanova A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9788-0504>

Kurnikova M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0900-6874>

Manzhurtseva E.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0014-9345>

Akhmaladze D.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

Tereshchenko G.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Perevoschikova N.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4777-5076>

Shamanskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Kachanov D.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Литература

1. Vujančić G.M., Gessler M., Ooms A.H.A.G., Collini P., Coulomb-l'Hermine A., D'Hooghe E., et al.; International Society of Paediatric Oncology–Renal Tumour Study Group (SIOP-RTSG). The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol* 2018; 15 (11): 693–701. DOI: 10.1038/s41585-018-0100-3. Erratum in: *Nat Rev Urol* 2019; 16 (9): 563.
2. Luithe T., Szavay P., Furtwängler R., Graf N., Fuchs J.; SIOP/GPOH Study Group. Treatment of cystic nephroma and cystic partially differentiated nephroblastoma – a report from the SIOP/GPOH study group. *J Urol* 2007; 177 (1): 294–6. DOI: 10.1016/j.juro.2006.09.011
3. Edmunds W. Cystic adenoma of the kidney. *Trans Pathol Soc Lond* 1892; 43: 89–90.
4. Joshi V.V., Beckwith J.B. Multilocular cyst of the kidney (cystic nephroma) and cystic, partially differentiated nephroblastoma. Terminology and criteria for diagnosis. *Cancer* 1989; 64 (2): 466–79. DOI: 10.1002/1097-0142(19890715) 64:2<466::aid-cn-cr2820640221>3.0.co;2-v
5. Li Y., Pawel B.R., Hill D.A., Epstein J.I., Argani P. Pediatric Cystic Nephroma Is Morphologically, Immunohistochemically, and Genetically Distinct

- From Adult Cystic Nephroma. *Am J Surg Pathol* 2017; 41 (4): 472–81. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000816
6. Moch H., Cubilla A.L., Humphrey P.A., Reuter V.E., Ulbright T.M. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2016; 70 (1): 93–105. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.029
 7. Robertson J.C., Jorczyk C.L., Oxford J.T. *DICER1* Syndrome: *DICER1* Mutations in Rare Cancers. *Cancers (Basel)* 2018; 10 (5): 143. DOI: 10.3390/cancers10050143
 8. Frumer M., Konen O., Shapira Rootman M., Soudack M., Ben-Shlush A., Ben-Meir D. The Modified Bosniak Classification for Intermediate-Risk Renal Cysts in Children. *Urology* 2021; 149: 206–10. DOI: 10.1016/j.urology.2020.10.022
 9. Saltzman A.F., Carrasco A. Jr, Colvin A.N., Meyers M.L., Cost N.G. Can a Modified Bosniak Classification System Risk Stratify Pediatric Cystic Renal Masses? *J Urol* 2018; 200 (2): 434–9. DOI: 10.1016/j.juro.2018.03.076
 10. Wallis M.C., Lorenzo A.J., Farhat W.A., Bägli D.J., Khoury A.E., Pippi Salle J.L. Risk Assessment of Incidentally Detected Complex Renal Cysts in Children: Potential Role for a Modification of the Bosniak Classification. *J Urol* 2008; 180: 317–21.
 11. Van den Heuvel-Eibrink M.M., Hol J.A., Pritchard-Jones K., van Tinteren H., Furtwängler R., Verschuur A.C., et al.; International Society of Paediatric Oncology – Renal Tumour Study Group (SIOP-RTSG). Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol* 2017; 14 (12): 743–52. DOI: 10.1038/nrurol.2017.163
 12. Li M.M., Datto M., Duncavage E.J., Kulkarni S., Lindeman N.I., Roy S., et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017; 19 (1): 4–23. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002
 13. Рыжкова О.П., Кардымон О.П., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А. и др. Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). Медицинская генетика 2017; 16 (7): 4–17.
 14. De Kock L., Wu M.K., Foulkes W.D. Ten years of *DICER1* mutations: Provenance, distribution, and associated phenotypes. *Hum Mutat* 2019; 40 (11): 1939–53. DOI: 10.1002/humu.23877
 15. Van den Hoek J., de Krijger R., van de Ven K., Lequin M., van den Heuvel-Eibrink M.M. Cystic nephroma, cystic partially differentiated nephroblastoma and cystic Wilms' tumor in children: a spectrum with therapeutic dilemmas. *Urol Int* 2009; 82 (1): 65–70. DOI: 10.1159/000176028
 16. Boman F., Hill D.A., Williams G.M., Chauvenet A., Fournet J.C., Sogli D.B., et al. Familial association of pleuropulmonary blastoma with cystic nephroma and other renal tumors: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *J Pediatr* 2006; 149 (6): 850–4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.08.068
 17. Hill D.A., Ivanovich J., Priest J.R., Gurnett C.A., Dehner L.P., Desruisseau D., et al. *DICER1* mutations in familial pleuropulmonary blastoma. *Science* 2009; 325 (5943): 965. DOI: 10.1126/science.1174334
 18. Kim J., Field A., Schultz K.A.P., Hill D.A., Stewart D.R. The prevalence of *DICER1* pathogenic variation in population databases. *Int J Cancer* 2017; 141 (10): 2030–6. DOI: 10.1002/ijc.30907
 19. Doros L.A., Rossi C.T., Yang J., Field A., Williams G.M., Messinger Y., et al. *DICER1* mutations in childhood cystic nephroma and its relationship to *DICER1*-renal sarcoma. *Mod Pathol* 2014; 27 (9): 1267–80. DOI: 10.1038/modpathol.2013.242
 20. Wu M.K., Cotter M.B., Pears J., McDermott M.B., Fabian M.R., Foulkes W.D., O'Sullivan M.J. Tumor progression in *DICER1*-mutated cystic nephroma-witnessing the genesis of anaplastic sarcoma of the kidney. *Hum Pathol* 2016; 53: 114–20. DOI: 10.1016/j.humpath.2016.03.002
 21. Wu M.K., Goudie C., Druker H., Thorner P., Traubici J., Grant R., et al. Evolution of Renal Cysts to Anaplastic Sarcoma of Kidney in a Child With *DICER1* Syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (7): 1272–5. DOI: 10.1002/pbc.25959
 22. Wu M.K., Vujanec G.M., Fahiminiya S., Watanabe N., Thorner P.S., O'Sullivan M.J., et al. Anaplastic sarcomas of the kidney are characterized by *DICER1* mutations. *Mod Pathol* 2018; 31 (1): 169–78. DOI: 10.1038/modpathol.2017.100
 23. Thunders M., Delahunt B. Gene of the month: *DICER1*: ruler and controller. *J Clin Pathol* 2021; 74 (2): 69–72. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-207203
 24. Van Peer S.E., Pleijte C.J.H., de Krijger R.R., Jongmans M.C.J., Kuiper R.P., Lilien M.R., et al. Clinical and Molecular Characteristics and Outcome of Cystic Partially Differentiated Nephroblastoma and Cystic Nephroma: A Narrative Review of the Literature. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (5): 997. DOI: 10.3390/cancers13050997
 25. Cajaiba M.M., Khanna G., Smith E.A., Gellert L., Chi Y.Y., Mullen E.A., et al. Pediatric cystic nephromas: distinctive features and frequent *DICER1* mutations. *Hum Pathol* 2016; 48: 81–7. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.08.022
 26. Сергеева Т.В., Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Щербаков А.П., Терещенко Г.В., Меркулов Н.Н. и др. Клинический случай развития плевропульмональной бластомы I типа с трансформацией в тип II у ребенка 2,5 лет. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2017; 4 (3): 97–101.
 27. Mansfield S.A., Lamb M.G., Stanek J.R., Arnold M.A., Ranalli M., Aldrink J.H. Renal Tumors in Children and Young Adults Older Than 5 Years of Age. *J Pediatr Hematol Oncol* 2020; 42 (4): 287–91. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001593
 28. Malkan A.D., Loh A., Bahrami A., Navid F., Coleman J., Green D.M., et al. An approach to renal masses in pediatrics. *Pediatrics* 2015; 135 (1): 142–58. DOI: 10.1542/peds.2014-1011
 29. Greco F., Faiella E., Santucci D., Lisi D., Vullo G.L., Zobel B.B., Grasso R.F. Ultrasound Imaging of Cystic Nephroma. *J Kidney Cancer VHL* 2017; 4 (3): 1–9. DOI: 10.15586/jkcvhl.2017.79
 30. Stanescu A.L., Acharya P.T., Lee E.Y., Phillips G.S. Pediatric Renal Neoplasms: MR Imaging-Based Practical Diagnostic Approach. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2019; 27 (2): 279–90. DOI: 10.1016/j.mric.2019.01.006
 31. Bosniak M.A. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology* 1986; 158 (1): 1–10. DOI: 10.1148/radiology.158.1.3510019
 32. Stewart D.R., Best A.F., Williams G.M., Harney L.A., Carr A.G., Harris A.K., et al. Neoplasm Risk Among Individuals With a Pathogenic Germline Variant in *DICER1*. *J Clin Oncol* 2019; 37 (8): 668–76. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.4678
 33. Schultz K.A.P., Williams G.M., Kamihara J., Stewart D.R., Harris A.K., Bauer A.J., et al. *DICER1* and Associated Conditions: Identification of At-risk Individuals and Recommended Surveillance Strategies. *Clin Cancer Res* 2018; 24 (10): 2251–61. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3089

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 26.04.2021
Принята к печати 15.05.2021

Контактная информация:

Ремизов Андрей Николаевич,
врач-рентгенолог
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: andrey.remizov@fccho-moscow.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-56-68

Ортопедические нарушения у детей с нейробластомой при интраканальном распространении: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

А.Н. Ремизов¹, Е.В. Горохова¹, Д.Ю. Качанов¹, О.Б. Меришавян¹, С.П. Хомякова¹, С.С. Озеров¹, Г.В. Терещенко¹, Д.А. Колбовский², Ю.Н. Ликарь¹, С.Р. Варфоломеева³, Т.В. Шаманская¹

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

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

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

Нейробластома (НБ) является самой частой экстракраниальной опухолью у детей. В 5–15% случаев отмечается ее распространение в позвоночный канал с возможностью развития неврологического дефицита и ортопедической патологии как в дебюте заболевания, так и в отдаленном периоде. В анализ включены пациенты с НБ и интраканальным распространением ($n = 61$), получавшие лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 01.2012 по 12.2018. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Лечение проводилось по протоколу NB-2004. Всем детям выполнялась магнитно-резонансная томография/компьютерная томография спинного мозга для оценки распространения опухоли в позвоночный канал и степени компрессии спинного мозга. Наличие сколиоза и степень его выраженности оценивались инициально и через 2 года от момента постановки диагноза по данным визуализации с использованием измерения угла Кобба. Степень сколиоза определялась как легкая при 10–25° угла Кобба, средняя при 25–40°, тяжелая при более 40°. В нашем исследовании инициально сколиоз был выявлен у 7/61 (12%) пациентов. Медиана возраста на момент постановки диагноза для этой группы составила 8 (2,3–11,8) месяцев. Соотношение по полу мальчики:девочки – 2,5:1. Первичная опухоль располагалась забрюшинно внеоргано у 4/7 (57%) больных и в заднем средостении у 3/7 (43%). Преобладали пациенты со 2-й и 3-й стадиями по INSS – 4/7 (57%), с 4-й стадией было 2/7 (29%) пациента и с 4S стадией – 1/7 (14%). Наибольшая часть больных была стратифицирована в группу наблюдения – 5/7 (71%). У 6/7 (86%) пациентов опухоль при распространении в позвоночный канал захватывала грудной отдел позвоночника. В 6/7 (86%) случаях отмечено тотальное заполнение позвоночного канала. Нейрохирургическое лечение проведено у 4/7 (57%) пациентов. Анализ ортопедического статуса инициально выявил легкую степень сколиоза у всех больных. Среди пациентов без инициального сколиоза через 2 года от постановки диагноза визуализация для оценки была доступна у 38/54 (70%). В 9/38 (24%) случаях выявлен сколиоз. Медиана возраста на момент постановки НБ составила 8,2 (0,8–42,3) месяца, соотношение по полу мальчики:девочки составило 2:1. Первичная опухоль у 7/9 (78%) больных была локализована в заднем средостении. Преобладали пациенты группы наблюдения 7/9 (78%). У 8/9 (89%) пациентов опухоль распространялась в позвоночный канал на уровнях с захватом грудных позвонков. Большинство составили пациенты с заполнением опухолью от 33 до 66% поперечника позвоночного канала – 4/9 (44%). Нейрохирургическое лечение проведено в 6/9 (67%) случаях. В этой группе отмечен сколиоз легкой степени у 7/9 (78%) пациентов и умеренной степени у 2/9 (22%). Ортопедические проблемы при НБ с интраканальным распространением опухоли могут быть представлены сколиозом и выявляются как в дебюте заболевания, так и в отдаленном периоде, что требует мультидисциплинарного подхода с привлечением к данной проблеме ортопедов.

Ключевые слова: нейробластома, эпидуральная компрессия, дети, сколиоз

Ремизов А.Н. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 56–68.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-56-68

Orthopedic disorders in children suffering from neuroblastoma with intraspinal extension: the experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 26.04.2021

Accepted 15.05.2021

A.N. Remizov¹, E.V. Gorokhova¹, D.Yu. Kachanov¹, O.B. Merishavany¹, S.P. Khomyakova¹, S.S. Ozerov¹, G.V. Tereshchenko¹, D.A. Kolbovsky², Yu.N. Likar¹, S.R. Varfolomeeva³, T.V. Shamanskaya¹

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

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Neuroblastoma (NB) is the most common extracranial tumor in children. In 5–15% of cases, the tumor extends into the spinal canal and can potentially cause neurological deficits and orthopedic problems that can develop both at the onset of the disease and at a later time. We analyzed data of 61 patients with NB and intraspinal extension who had been treated at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology over the period from Jan 2012 to Dec 2018. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the D. Rogachev NMRCPhOI. The treatment was delivered in accordance with the NB-2004 protocol. In all the children, magnetic resonance imaging and/or computed tomography of the CNS were performed to evaluate intraspinal extension of the tumor as well as the degree of spinal cord compression. The presence of scoliosis and its severity were determined at the baseline and at 2 years after the diagnosis using imaging data and Cobb angle measurement. Scoliosis was classified as mild if the Cobb angle was 10–25°, moderate if it was 25–40°, and severe if it exceeded 40°. In our study, 7/61 (12%) patients were diagnosed with scoliosis at the baseline assessment. The median age at diagnosis was 8.0 (2.3–11.8) months. The male to female ratio was 2.5:1. In 4/7 (57%) patients, the primary tumor was located in the retroperitoneum (outside the major organs), and in 3/7 (43%) patients – in the posterior mediastinum. In this group, 4/7 (57%) patients had INSS stage 2 or 3 tumors, 2/7 (29%) patients had stage 4 disease, and 1/7 (14%) had INSS stage 4S. The majority of patients (5/7 (71%)) were stratified into an observation group. In 6/7 (86%) patients, the tumor extended into the spinal canal involving the thoracic spine. In 6/7 (86%) cases, there was evidence of complete obstruction of the spinal canal. Neurosurgery was performed in 4/7 (57%) patients. All these patients were diagnosed with mild scoliosis at the baseline. At 2 years after the diagnosis, imaging data were available for 38/54 (70%) patients who had not had scoliosis at the baseline. This time, scoliosis was diagnosed in 9/38 (24%) cases. The median age at NB diagnosis was 8.2 (0.8–42.3) months, the male to female ratio was 2:1. In 7/9 (78%) patients, the primary tumor was located in the posterior mediastinum. The majority of patients were stratified into an observation group (7/9 (78%)). In 8/9 (89%) patients, the tumor extended into the spinal canal involving the thoracic vertebrae. In the majority of patients (4/9 (44%)), the tumor filled 33 to 66% of the spinal canal. Neurosurgery was performed in 6/9 (67%) patients. In this group, 7/9 (78%) patients were diagnosed with mild scoliosis and 2/9 (22%) patients – with moderate scoliosis. NB with intraspinal extension can lead to various orthopedic problems including scoliosis that can be revealed both at the onset of the disease and at a later time, meaning that this condition requires a multidisciplinary approach involving orthopedic specialists.

Key words: neuroblastoma, epidural compression, children, scoliosis

Remizov A.N., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 56–68.

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-56-68

Нейробластома (НБ) является самой частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста [1]. Анатомическая локализация первичной опухоли паравертебрально в ряде случаев способствует ее распространению в позвоночный канал [2]. По литературным данным, примерно у 5–15% пациентов с НБ имеет место интраканальное распространение опухоли, из них в 60% случаев наблюдается клиническая неврологическая симптоматика, которая может выявляться как в дебюте заболевания, так и в отдаленном периоде [3]. Помимо неврологического дефицита у данной группы больных отмечено развитие ортопедической патологии, например различные виды деформации позвоночного столба. Данная проблема наиболее изучена при оценке отдаленных побочных эффектов у пациентов с НБ и интраканальным распространением опухоли [4]. Учитывая, как правило, ранний возраст детей с НБ и эпидуральной компрессией (ЭК) и в целом хороший отдаленный прогноз, данная проблема требует детального изучения не только через несколько лет после завершения терапии, но и в дебюте заболевания, а также привлечения внимания к этой подгруппе пациентов врачей – детских онкологов/гематологов, неврологов и ортопедов.

В нашей работе мы провели ретроспективный анализ ортопедических проблем (деформации позвоночного столба – сколиоза) у пациентов с НБ и интраканальным распространением опухоли в дебюте заболевания и в отдаленном периоде при динамическом наблюдении, а также представили литературные данные по указанной проблеме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективный анализ были включены пациенты с диагнозом НБ с распространением опухоли в позвоночный канал ($n = 61$), получавшие лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 01.01.2012 по 01.12.2018 (82 мес). Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Оценка статуса по основному заболеванию проводилась на 01.12.2020.

Диагноз НБ устанавливался в соответствии с международными критериями [5]. Стадирование проводилось согласно классификации INSS (International Neuroblastoma Staging System), стратификация пациентов на группы риска и терапия осуществлялись по модифицированному протоколу немецкой онкологической группы NB-2004 [6].

У пациентов группы наблюдения ЭК расценивалась как жизнеугрожающее состояние, в связи с чем пациенты могли получать курсы химиотерапии или нейрохирургическое лечение.

Всем больным проводился полный объем диагностического обследования в рамках алгоритма для нейрогенных опухолей и, учитывая интраканальное распространение новообразования, дополнительно выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) и/или компьютерная томография (КТ) спинного мозга с контрастным усилением с оценкой уровня распространения и степени перекрытия опухолью позвоночного канала.

Для оценки ортопедической патологии у данной группы больных был выбран один из видов деформации позвоночного столба – сколиоз. Проводилась оценка ортопедического статуса при постановке диагноза НБ и при катamnестическом наблюдении (через 2 года – данный период времени был выбран для возможности сравнительного анализа с литературными данными).

Оценка ортопедического статуса (сколиоза) пациентов включала в себя анализ степени выраженности сколиотической деформации позвоночного столба с измерением угла Кобба (рисунк 1А, Б)

[7–9] и степени сколиоза, для которой использовалась градация, указанная в международных статьях [7, 8, 10, 11].

Для измерения дуги сколиотической деформации позвоночника во фронтальной плоскости использовалась методика Кобба: на рентгенограмме деформированного позвоночника в передне-задней проекции в дуге искривления определялись краниальные и каудальные позвонки, имеющие наибольший наклон во фронтальной плоскости. Через замыкательные пластинки тел выбранных сегментов проводили линии, угол пересечения которых, обращенный в сторону дуги, указывал ее величину. При этом с учетом выраженности величины дуги деформации указанный угол в ряде случаев для удобства определяли с применением классического геометрического приема: путем измерения угла пересечения встречных перпендикуляров, проведенных дополнительно от линий замыкательных пластинок краниального и каудального позвонков.

После определения угла Кобба устанавливали степень сколиоза. Для этого использовалась рентгенологическая классификация, указанная в работах международных авторов [8, 10, 11].

Рисунок 1

А – схема определения угла Кобба [9]; Б – КТ позвоночника с подсчетом угла Кобба

Figure 1

A – the Cobb angle measurement [9]; Б – computed tomography of the spine with the Cobb angle measurement



Степень сколиоза классифицировалась как легкая при 10–24,9° угла Кобба, умеренная при 25–39,9°, тяжелая при более 40°.

В данной работе проведен анализ взаимосвязи между степенью сколиоза и анатомическим расположением опухоли с учетом уровня инвазии в позвоночный канал (цервикальный, торакальный, люмбальный или сакральный), а также степенью заполнения опухолью позвоночного канала (< 33%, 33–66%, > 66% и тотально) при постановке диагноза. Данные анатомической визуализации повторно ретроспективно оценивались опытным рентгенологом для определения локализации опухоли, уровня интраканальной инвазии и ее степени.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Инициально (при постановке диагноза НБ) сколиоз был выявлен у 7/61 (11,5%) пациентов с НБ и интраканальным распространением опухоли. Данные представлены в *таблице 1*. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 8 (разброс 2,3–11,8) месяцев. Среди заболевших преобладали лица мужского пола, соотношение мальчики:девочки составило 2,5:1. Первичная опухоль располагалась забрюшинно внеоргано у 4/7 (57,1%) пациентов и в заднем средостении у 3/7 (42,8%). Преимущественно это были пациенты с локальными стадиями заболевания (2-я и 3-я стадии по INSS) – 4/7 (57,1%). С метастатическими формами НБ были 3/7 (42,9%) пациента: 4-я стадия установлена у 2/7 (28,6%) больных и 4S стадия – у 1/7 (14,3%). При распределении по группам риска 5/7 (71,4%) больных были отнесены к группе наблюдения и 2/7 (28,6%) – к группе промежуточного риска. В 6/7 (85,7%) случаях опухоль при распространении в позвоночный канал захватывала грудной отдел позвоночника (*таблица 1*) и у 4/7 (57,1%) пациентов интраканальный компонент опухоли распространялся на несколько отделов позвоночного столба. В подавляющем большинстве случаев было отмечено тотальное заполнение канала опухолевыми массами.

В группе наблюдения из 5 пациентов с инициально диагностированным сколиозом у 3 (60,0%) было выполнено нейрохирургическое вмешательство (в объеме ламинотомии и удаления опухоли) 1-м этапом и у 1/5 (20,0%) – нейрохирургическая опция была проведена 1-м этапом в рецидиве заболевания, а в 1/5 (20,0%) случае данный вид лечения не выполнялся.

Хирургическое удаление первичной опухоли в данной группе было выполнено у 3/5 (60,0%) пациентов 2-м этапом, у 1/5 (20,0%) – 1-м этапом и у 1/5 (20,0%) – в рецидиве заболевания (2-м этапом). Объем оперативного вмешательства во всех случаях

был нерадикальным (макроскопически остаточная опухоль). Химиотерапевтическое лечение в группе наблюдения не получали 3/5 (60,0%) пациента, 2/5 (40,0%) было проведено по 2 курса химиотерапии по схеме N4 в рамках протокола NB-2004. На момент проведения анализа все пациенты живы. После прогрессии заболевания жив 1/5 больной.

К группе промежуточного риска с инициальным сколиозом были отнесены 2/7 (28,6%) пациента (*таблица 1*): в этих случаях опухоль локализовалась забрюшинно внеоргано, с тораколюмбальным и люмбальным уровнями инвазии и тотальной компрессией спинного мозга опухолевым процессом. Нейрохирургическое лечение данные пациенты не получали, им выполнялось только хирургическое удаление первичной опухоли в объеме макроскопически остаточной опухоли. Эти больные получили курсы химиотерапии в рамках протокола NB-2004 для промежуточной группы риска. На момент проведения анализа все пациенты живы.

Анализ ортопедического статуса выявил легкую степень сколиоза у всех пациентов (разброс значений угла Кобба составил 10,1–15,8°, медиана 13,85°). Через 2 года для анализа наличия и степени сколиоза визуализация была доступна у 5/7 (71,4%) пациентов, нивелирование деформации позвоночника (сколиоза) после терапии выявлено у 4/5 (80,0%). Только у 1/5 (20,0%) пациента из этой группы сохранялся сколиоз такой же степени выраженности, как и до лечения (угол Кобба 14,7°). Учитывая ранний возраст данного больного на момент постановки диагноза НБ (2,3 месяца), наиболее вероятно, что развитие опухолевого процесса начиналось внутриутробно.

У 54 больных, включенных в исследование, инициально сколиоз не определялся. Для анализа через 2 года от момента постановки диагноза были доступны данные визуализации у 38/54 (70,3%) больных (5 пациентов погибли в процессе терапии, у 11 данные визуализации не были доступны для анализа). Сколиоз был выявлен у 9/38 (23,6%) пациентов. Общая характеристика больных представлена в *таблице 2*. Медиана возраста на момент постановки диагноза НБ составила 8,2 (разброс 0,8–42,3) месяца. Так же как и в 1-й подгруппе, преобладали лица мужского пола, соотношение мальчики:девочки – 2:1. Первичная опухоль у 7/9 (77,8%) больных была локализована в заднем средостении, в 1/9 (11,1%) случае – забрюшинно внеоргано и у 1 (11,1%) пациента выявлено поражение заднего средостения и билатеральное поражение надпочечников. Как и в 1-й подгруппе большинство составили пациенты группы наблюдения – 7/9 (77,8%) и только в 2/9 (22,2%) случаях больные были отнесены к группе промежуточного риска. В подавляющем большинстве случаев (8/9, 88,9%) компонент опухоли распространялся в

Таблица 1

Общая характеристика пациентов с НБ и интраканальным распространением опухоли с инициально выявленным сколиозом

Table 1

The general characteristics of patients suffering from neuroblastoma with intraspinal extension and scoliosis detected at the baseline

Пациент Patient	Возраст, месяцы Age, months	Пол Sex	Локализация первичной опухоли Primary tumor site	Стадия Stage	Группа риска Risk group	Уровень инвазии Extent of intraspinal involvement	Степень инвазии Degree of obstruction	Химиотерапия, количество курсов Chemotherapy, number of courses	Нейрохирургическая операция/ этап Neurosurgery/step	Хирургия опухоли: объем операции/этап Tumor surgery; extent of surgical operation/step	Исход Outcome	Угол Кобба инициально, град. The Cobb angle at the baseline, degrees	Угол Кобба через 2 года, град. The Cobb angle 2 years after the diagnosis, degrees
1	3,6	Мужской Male	Заднее средостение The posterior mediastinum	4S	Наблюдение Observation	Th3–Th6	Тотально Complete	0	Ламинотомия/1-й этап Laminotomy/1 st step	МОО/2-й этап GRT/2 nd step	Жив без событий Alive without events	10,1	Нет данных No data available
2	8,1	Мужской Male	Заднее средостение The posterior mediastinum	2	Наблюдение Observation	Th3–Th4	< 33%	2	Не проводилась Was not performed	МОО/1-й этап GRT/1 st step	Жив без событий Alive without events	15,8	Нет данных No data available
3	5,7	Мужской Male	Забрюшинно внеоргано The retroperitoneum, (outside the major organs)	2	Наблюдение Observation	Th12–L3	Тотально Complete	0	Ламинотомия/1-й этап Laminotomy/1 st step	МОО/2-й этап GRT/2 nd step	Жив без событий Alive without events	13	7
4	10,7	Женский Female	Забрюшинно внеоргано The retroperitoneum, (outside the major organs)	2	Наблюдение Observation	Th12–L4	Тотально Complete	0	Ламинотомия/1-й этап Laminotomy/1 st step	МОО/2-й этап GRT/2 nd step	Жив без событий Alive without events	10,1	6,0
5	11,8	Женский Female	Заднее средостение The posterior mediastinum	3	Наблюдение Observation	C3–Th3	Тотально Complete	2	Ламинотомия/1-й этап (при прогрессии) Laminotomy/1 st step (due to progression)	МОО/2-й этап (при прогрессии) GRT/2 nd step (due to progression)	Жив после рецидива Alive after relapse	10,1	6
6	8	Мужской Male	Забрюшинно внеоргано The retroperitoneum, (outside the major organs)	4	Промежуточная Intermediate	Th10–S1	Тотально Complete	10	Не проводилась Was not performed	МОО/1-й этап GRT/1 st step	Жив без событий Alive without events	13	4
7	2,3	Мужской Male	Забрюшинно внеоргано The retroperitoneum, (outside the major organs)	4	Промежуточная Intermediate	L1–L5	Тотально Complete	10	Не проводилась Was not performed	МОО/1-й этап GRT/1 st step	Жив без событий Alive without events	14,7	14

Примечание. МОО – макроскопически остаточная опухоль.

Note. GRT – gross residual tumor.

позвоночный канал на уровне грудных позвонков. Но в отличие от 1-й подгруппы только в 1 (11,1%) случае интраканальный компонент опухоли захватывал несколько отделов позвоночного столба. Тотальное заполнение спинномозгового канала было отмечено только у 3/9 (33,3%) больных, у 4/9 (44,5%) выявлено заполнение от 33 до 66% поперечника позвоночного канала и у 2/9 (22,2%) – минимальная степень инвазии (менее 33%).

Терапию в рамках группы наблюдения в анализируемой когорте получили 7/9 (77,8%) пациентов. Ламинотомия 1-м этапом терапии выполнена

2/7 (28,7%) пациентам, 3/7 (42,9%) нейрохирургическая помощь оказана на 2-м этапе, в 1/7 (14,2%) случае нейрохирургическое вмешательство проводилось в рецидиве заболевания 1-м этапом и 1/7 (14,2%) данный вид лечения не проводился. Хирургическое лечение первичной опухоли в группе наблюдения 1-м этапом получили 4/7 (57,1%) пациента, 2-м этапом – 2/7 (28,6%). Одному (14,3%) пациенту хирургическое лечение опухоли не проводилось. Химиотерапию в группе наблюдения получили 5/7 (71,4%) пациентов, 2/7 (28,6%) данный вид терапии не проводился. К группе промежуточного

Таблица 2

Общая характеристика пациентов с НБ и интраканальным распространением опухоли со сколиозом, выявленным через 2 года от момента постановки диагноза

Table 2

The general characteristics of patients suffering from neuroblastoma with intraspinal extension and scoliosis detected 2 years after the diagnosis

Пациент Patient	Возраст, месяцы Age, months	Пол Sex	Локализация первичной опухоли Primary tumor site	Стадия Stage	Группа риска Risk group	Уровень инвазии Extent of intraspinal involvement	Степень инвазии Degree of obstruction	Химиотерапия, количество курсов Chemotherapy, number of courses	Нейрохирургическая операция/этап Neurosurgery/step	Хирургия опухоли: объем операции/этап Tumor surgery: extent of surgical operation/ step	Исход Outcome	Угол Кобба до лечения, град. The Cobb angle at the baseline, degrees	Сколиоз через 2 года после постановки диагноза град. Scoliosis detected 2 years after the diagnosis, degrees
8	1,8	Муж- ской Male	Заднее средо- стение The posterior mediastinum	4	Промежу- точная Intermediate	Th7– Th10	33–66%	10	Нет None	М00/1-й этап GRT/1 st step	Жив без событий Alive without events	6,2	34
9	0,8	Муж- ской Male	Более одной More than one	4	Промежу- точная Intermediate	Th9– L3	33–66%	8*	Нет None	Нет None	Жив без событий Alive without events	3,4	11
10	42,3	Муж- ской Male	Заднее средо- стение The posterior mediastinum	2	Наблюде- ние Observation	Th6– Th9	33–66%	1	Ламиното- мия/2-й этап Laminotomy/ 1 st step	М00/1-й этап GRT/1 st step	Жив без событий Alive without events	3,1	15
11	11,9	Муж- ской Male	Забрюшинно внеоргано The retroperitoneum, (outside the major organs)	3	Наблюде- ние Observation	L1– L4	> 33 %	1	Нет None	Нет None	Жив без событий Alive without events	7,1	10,1
12	8,2	Муж- ской Male	Заднее средо- стение The posterior mediastinum	3	Наблюде- ние Observation	Th4– Th9	Тотально Complete	4	Ламиното- мия/2-й этап Laminotomy, 2 nd step	М00/1-й этап GRT/1 st step	Жив без событий Alive without events	4,3	18,8
13	5,0	Муж- ской Male	Заднее средо- стение The posterior mediastinum	3	Наблюде- ние Observation	Th1– Th5	Тотально Complete	2	Ламиното- мия/1-й этап Laminotomy/ 1 st step	М00/2-й этап GRT/2 nd step	Жив без событий Alive without events	6,8	31
14	12,3	Жен- ский Female	Заднее средо- стение The posterior mediastinum	2	Наблюде- ние Observation	Th2– Th8	Тотально Complete	0	Ламиното- мия/1-й этап Laminotomy/ 1 st step	PO/2-й этап RS/2 nd step	Жив без событий Alive without events	2,6	11
15	22	Жен- ский Female	Заднее средо- стение The posterior mediastinum	2	Наблюде- ние Observation	Th9– Th12	> 33%	3	Ламиното- мия/1-й этап (в рецидиве) Laminotomy/ 1 st step (in relapse)	М00/2-й этап (в ре- цидиве) GRT/2 nd step (in relapse)	Жив после рецидива Alive after relapse	6,0	10,1
16	4,5	Жен- ский Female	Заднее средо- стение The posterior mediastinum	3	Наблюде- ние Observation	Th3– Th7	33–66%	0	Ламиното- мия, 2-я этап Laminotomy/ 2 nd step	М00/1-й этап GRT/1 st step	Жив после рецидива Alive after relapse	7,4	21

Примечание. PO – радикальная операция; * – количество курсов химиотерапии редуцировано в связи с развитием цитомегаловирусной инфекции.
Note. RS – radical surgery; * – the number of chemotherapy cycles was reduced due to cytomegalovirus infection.

риска в анализируемой когорте было отнесено 2/9 (22,2%) пациента. Первичная локализация опухоли была в заднем средостении у 1 больного и в 1 случае отмечено более одной локализации. Уровень инвазии оценен как торакальный и тораколумбальный, степень компрессии канала была средней (33–66%). Нейрохирургическое лечение этим детям

не проводилось, хирургическое вмешательство на первичной опухоли в объеме макроскопически остаточной опухоли выполнено 1 больному, а полихимиотерапию получали оба пациента в рамках протокола NB-2004 для промежуточной группы риска.

При анализе данных визуализации (таблица 2) спустя 2 года от начала терапии в исследуемой

группе выявлен сколиоз легкой степени в 7/9 (77,8%) случаях и умеренной степени в 2/9 (22,2%). Дети с легкой степенью сколиоза (7/9, 77,8%) были в основном из группы наблюдения с преимущественной локализацией опухоли в заднем средостении с относительно меньшей степенью инвазии в позвоночный канал (менее 33% у 2, 33–66% у 3 и тотально у 2), и важно, что 4/7 (57,1%) пациента получили нейрохирургическое лечение. Таким образом, более чем у половины больных в исследуемой группе нейрохирургическое вмешательство, выполненное в раннем возрасте, оказало определяющее влияние на развитие сколиоза в отсроченном периоде (2 года от момента начала терапии).

При анализе данных пациентов с умеренным сколиозом (2/9, 22,2%) было выявлено, что одному проведена ламинотомия 1-м этапом, а 2-м этапом выполнено удаление паравerteбральной опухоли в раннем возрасте (до 6 месяцев), что в дальнейшем могло определять развитие умеренно выраженного сколиоза (до 31°) с возможным дальнейшим прогрессированием (рисунок 2).

Другому пациенту с умеренным сколиозом нейрохирургическое лечение не выполнялось, однако проводилась торакотомия в раннем возрасте (1,8 месяца) с иссечением опухоли, что в дальнейшем могло также предопределить развитие сколиоза (рисунок 3). Подобный случай был описан в статье Ноовер и соавт. [10], где показано, что у 3/11 пациентов с интраканальной НБ, не получавших нейрохи-

рургическое лечение, развился сколиоз. В 1/3 случаев это было связано с выполнением торакотомии в целях удаления паравerteбральной опухоли, в ходе которой был поврежден нервный корешок Th10, что привело к дальнейшему нарушению иннервации мышечного корсета с последующим формированием сколиоза.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Известно, что сколиоз – это заболевание скелета, при котором наблюдается боковое искривление позвонков в точке максимальной нагрузки. При развитии НБ с интраканальным распространением сколиоз может быть вызван нарушением целостности позвоночного столба опухолью, но также возможен рефлексорный механизм, обусловленный нервно-мышечной дисфункцией на фоне распространенности процесса. Поэтому ортопедические нарушения при данной патологии могут быть обусловлены как локализацией первичной опухоли, ее распространением в подлежащие анатомические области, что коррелирует с развитием неврологических проблем (как в начале заболевания, так и спустя определенное время от начала лечения), так и объемом терапии. Анализ неврологических нарушений у таких пациентов был проведен нами ранее [12]. В данной публикации мы акцентировали внимание на ортопедических проблемах у подобных больных.

Различные формы ортопедических нарушений у пациентов с НБ могут быть представлены не только

Рисунок 2

MPT спинного мозга, коронарная проекция, T2-взвешенные изображения (пациент №13, таблица 2)

А – инициальное исследование: опухоль заднего средостения, муфтообразно охватывающая верхнегрудной отдел позвоночника. Угол Кобба 6,8°; Б – спустя 2 года от момента постановки диагноза: умеренная степень сколиоза верхнегрудного отдела позвоночника. Угол Кобба 31°

Figure 2

Coronal MRI of the spinal cord, T-2 weighted images (patient 13, table 2)

А – initial investigation: a tumor in the posterior mediastinum encircling the upper thoracic spine. The Cobb angle is 6.8°; Б – 2 years after the diagnosis: moderate scoliosis of the upper thoracic spine. The Cobb angle is 31°



Рисунок 3

КТ-изображения с мультипланарной объемной реформацией для оценки изменения угла оси грудного и поясничного отделов позвоночника (пациент №8, таблица 2)

А – инициальное исследование, угол Кобба 6,2°; Б – спустя 2 года от момента постановки диагноза, умеренная степень сколиоза. Угол Кобба 34°

Figure 3

Multiplanar reconstructed CT images for the assessment of changes in the Cobb angle (in the thoracic and lumbar regions) (patient 8, table 2)

A – initial investigation, the Cobb angle is 6.2°; Б – 2 years after the diagnosis, moderate scoliosis; the Cobb angle is 34°



сколиозом, но и кифозом, низкорослостью, кривошеей, нарушением походки и другими изменениями роста и развития костной системы. В нашей работе мы анализировали только проявления сколиоза. Как показало наше исследование, данный вид ортопедической патологии может встречаться во всех группах риска как в дебюте заболевания, так и в отдаленном периоде.

Согласно новейшим данным отчета Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG) ANBL0531 [13], при лечении НБ промежуточной группы риска с интраканальным распространением, включающей 138 детей с медианой возраста 9,1 месяца, преобладали дети с 3-й и 4-й (72/138) стадиями по INSS, а стадии 2A/2B встречались у 20/138 и 4S – у 4/138 пациентов. У большинства отмечена благоприятная биология опухоли (125/138, 90,5%). Ортопедические проблемы в данном исследовании возникли у 15/54 (28%), сколиоз развился у 8/54 (15%) пациентов.

В нашем исследовании проанализированы данные пациентов, имеющих НБ с интраканальным распространением ($n = 61$). В дебюте заболевания сколиоз был выявлен у 7/61 (11,5%) больных и через 2 года – у 9/38 (23,6%). Следует отметить, что 7/16 (43,7%) пациентов, у которых на различных

этапах лечения был выявлен сколиоз, относились к группе детей очень раннего возраста (менее 6 месяцев) на момент постановки диагноза. У 13/16 (81%) больных диагноз был установлен на первом году жизни, т. е. в том возрастном периоде, когда наиболее часто презентует НБ, но и в период наиболее активного роста ребенка.

По данным А. Paulino [14] из Института г. Атланты (США), при анализе 58 пациентов с НБ, получавших лечение в 1957–1997 гг., с медианой возраста 6 месяцев, с различной анатомической локализацией первичного образования (надпочечник – 43%, забрюшинно внеорганно – 16%, заднее средостение – 20%) и различными стадиями опухолевого процесса (согласно стадированию по INSS преобладали 2-я (20%) и 3-я (38%) стадии), у 12/58 (28%) больных имело место развитие сколиоза с медианой сроков выявления 51 (разброс 8–137) мес. У 7/12 пациентов диагноз был установлен на первом году жизни, по 4 случая отводилось на локализацию первичной опухоли, исходящей из надпочечников и забрюшинного пространства. Легкая степень сколиоза (угол менее 20°) была выявлена в 8/12 случаях, у 4/12 угол сколиоза составил 30–66° и 3 из них в дальнейшем потребовалось хирургическое вмешательство по поводу коррекции сколиоза. В работе при проведении

многофакторного анализа было показано, что только выполнение ламинэктомии ($p = 0,0005$) и лучевой терапии ($p = 0,0284$) увеличивало риск развития сколиоза.

Данный вопрос также широко обсуждается международными экспертами, занимающимися лечением НБ с интраканальным распространением опухоли (таблица 3) [4, 10, 14, 15].

В работе М. Hoover и соавт., опубликованной в 1999 г., была продемонстрирована большая частота ортопедической патологии у пациентов ($n = 11$) после проведения ламинэктомии (таблица 3). Из этих 11 больных в 2 случаях впоследствии потребовалось проведение хирургических вмешательств по поводу тяжелой деформации позвоночного столба. Однако из группы пациентов, которым не выполнялось нейрохирургическое вмешательство, у 3/11 была выявлена тяжелая степень сколиоза, 2 из них имели тяжелый неврологический дефицит с рождения (парез), у 1 после расширенной торакальной операции отмечалось повреждение нервного корешка. Таким образом, авторы подчеркивают роль нейрохирургического вмешательства в увеличении ортопедической патологии (кифоз, сколиоз) у пациентов с НБ и ЭК и предлагают не только пересмотреть подходы к выбору оперативной тактики (где ламинотомия предпочтительнее ламинэктомии), но и показания для ее проведения, которые могут быть зарезервированы на случай ухудшения неврологического статуса, и предпочтения на 1-м этапе отдавать курсам химиотерапии [10].

Мнение о меньшей частоте ортопедической патологии у пациентов с НБ и ЭК без проведения нейрохирургического вмешательства было подтверждено в ретроспективном исследовании Pediatric Oncology Group (POG) ($n = 83$, период наблюдения 1990–1998 гг.) (таблица 3) [16]. У 7/24 (29%) пациентов после проведения ламинэктомии был диагностирован сколиоз и у 1/49 (2%) в группе больных без данного вида терапии. Разница была статистически достоверной ($p = 0,001$). Большая частота сколиоза также выявлена у пациентов с неврологической симптоматикой – 6/43 (14%) против 2/40 (5%) у асимптоматических больных. Авторы подчеркивают необходимость длительного наблюдения за пациентами, так как ортопедическая патология может выявляться и в более поздние сроки после завершения специфического лечения, и еще раз говорят о необходимости более тщательного пересмотра критериев для проведения нейрохирургического вмешательства, отмечая, что асимптоматических пациентов на начальном этапе можно лечить без ламинэктомии.

Противоположные данные о роли нейрохирургического вмешательства у пациентов с НБ и ЭК в увеличении случаев выявления деформаций позвоночного столба в дальнейшем получены в ретро-

спективном анализе немецкой онкологической группы, опубликованном в 2012 г. Т. Simon и соавт. (таблица 3) [3]. Из 99 больных, включенных в исследование, сколиоз был выявлен у 31 (31%). Из них у 18 (25%) пациентов изначально выполнялось нейрохирургическое вмешательство и у 13 (28%) больных 1-м этапом проводилась химиотерапия, при этом статистической разницы в развитии сколиоза получено не было ($p = 0,52$). Таким образом, авторы не подтвердили, что нейрохирургические операции могут приводить к увеличению случаев ортопедической патологии, но обосновывают это тем, что современная нейрохирургия имеет меньший риск развития побочных эффектов; само распространение опухоли в позвоночный канал и компрессионное воздействие на позвонки могут приводить к их деформации, и возможно также, что небольшое число пациентов не позволило выявить статистически значимых различий.

Несмотря на то, что при выполнении нейрохирургического вмешательства части пациентов удастся избежать применения химиотерапии, однако снижение ее интенсивности у данной подгруппы больных, имеющих в целом благоприятный отдаленный прогноз, может привести к пересмотру концепции и подходов к терапии ЭК.

Однако причины развития ортопедической патологии могут различаться в зависимости от группы риска, в которую были стратифицированы пациенты, а также от объема проведенной терапии (т. е. риск развития ортопедических нарушений выше в группе промежуточного и высокого риска в связи с большим количеством терапевтических опций). Так, в работе американских ученых D. Sandberg и соавт. у 2/16 (12,5%) пациентов с НБ и ЭК, которым не выполнялось нейрохирургическое вмешательство, развился кифоз, они получили терапию для группы высокого риска, включая интенсивную химиотерапию и лучевую терапию (таблица 3) [15]. Всего в этом исследовании ортопедическая патология позвоночника была выявлена у 11/46 (23%) больных с медианой возраста 3,7 года (разброс 3 месяца – 18 лет) и преобладала в группе пациентов, которым выполнялось нейрохирургическое вмешательство (9/30, 30%). Авторы также обсуждают показания и сроки для выполнения нейрохирургии, которые могут зависеть от возраста пациентов (необходимо избегать данного метода у очень маленьких детей), группы риска (для больных группы высокого риска предпочтение на 1-м этапе может отдаваться химиотерапии, а нейрохирургия может быть зарезервирована на случай ухудшения неврологического статуса), инициального распространения опухоли, клинической неврологической симптоматики и т.д.

Перечисленные выше причины развития ортопедической патологии у пациентов с НБ и интрака-

нальным распространением опухоли подтверждены и другими исследовательскими работами [3, 17, 18]. Крупнейший международный ученый в области изучения и лечения НБ, в том числе с ЭК, В. De Bernardi при исследовании данных 76 пациентов с НБ и интраканальным распространением опухоли показал, что сколиоз развился у 33% детей после ламинэктомии, однако в группе, получавших только химиотерапию, сколиотическая деформация была зафиксирована только у 7% больных [3]. Также в обзоре Lonstein и соавт. [18] отмечено, что 49% случаев деформации позвоночника развилось именно после ламинэктомии. Поэтому при принятии решения о необходимости проведения нейрохирургического лечения следует учитывать риски развития послеоперационной деформации позвоночника, принимая во внимание возраст пациента, уровень инвазии опухоли в спинномозговой канал и вариант операционного воздействия. Следует помнить, что у пациентов, перенесших ламинэктомию, в дальнейшем возможно развитие нестабильности позвоночника, поэтому следует рассмотреть возможность костной пластики и/или спинномозговых имплантов, или ламинопластики у маленьких пациентов [19, 20].

Риск развития деформаций позвоночного столба также зависит от уровня распространения опухоли в канал. О. Anakwenze показал, что у 48% (25/52) больных развилась умеренная (5/25) и тяжелая (20/25) постламинэктомическая деформация, представленная преимущественно шейно-грудным кифосколиозом. О. Anakwenze считает, что шейные и грудные позвонки чаще подвержены последующей деформации, чем грудопоясничная и поясничная области, а если ламинэктомия проводится на цервикоторакальном и грудопоясничном уровнях, то риск развития послеоперационной деформации возрастает в разы (24–100%) [17].

Наше исследование продемонстрировало как сопоставимые данные (около 20%) по выявляемости сколиоза у пациентов с НБ и интраканальным распространением опухоли в отдаленном периоде, так и высокий уровень ортопедической патологии (11,5%) уже на момент постановки диагноза, что может быть обусловлено как маленьким возрастом пациентов, так и анатомическим расположением опухоли с тотальным перекрытием позвоночного канала. Более половины больных в обеих группах получили нейрохирургическое лечение. Однако о роли его в развитии сколиоза достоверно судить нельзя ввиду небольшой выборки больных.

Вопрос причин и частоты развития отдаленных побочных эффектов у пациентов с НБ при интраканальном распространении опухоли и способов их минимизации изучается достаточно давно. Так, более 25 лет назад исследования, проведенные F.A. Hayes и соавт., показали, что химиотерапия явля-

ется эффективной альтернативой нейрохирургическому вмешательству и лучевой терапии при лечении НБ с распространением опухоли в позвоночный канал, что ведет к снижению частоты и степени выраженности отдаленных побочных эффектов терапии [21]. Учитывая в целом благоприятный онкологический прогноз у этих больных, лечение можно начинать с проведения ограниченного числа курсов химиотерапии и зарезервировать хирургическое вмешательство и/или лучевую терапию на случай прогрессирующего ухудшения неврологического статуса [21]. В настоящее время ответить на вопросы о ведении пациентов с НБ и ЭК, выборе оптимальной терапевтической стратегии, неврологическом ответе и частоте отдаленных побочных эффектов предстоит в рамках международного регистрационного исследования, проводимого группой SIOPEN. Продолжается набор больных в данное исследование и с результатами работы нам еще предстоит ознакомиться позднее [22].

Помимо сколиоза у пациентов с НБ и ЭК могут развиваться и другие виды ортопедической патологии. Так, в нашем исследовании у пациента (№5, *таблица 1*) с изначально диагностированным сколиозом спустя 2 года от момента постановки диагноза явления сколиоза нивелировались, однако сформировалась кифотическая деформация шейно-грудного отдела позвоночника, что потребовало проведения ортопедической корректирующей операции в 2 этапа (1-й – монтаж галокольца, 2-й – окципитоспондилодез металлоконструкцией с коррекцией деформации шейно-грудного отдела позвоночника (*рисунок 4*)). Данная деформация была выявлена после прогрессии заболевания и обусловлена сложным хирургическим лечением, состоящим из 2 этапов (1-й – нейрохирургическое вмешательство – ламинэктомия на уровне C3–Th1, удаление интраканального компонента с C2–Th2 с нейрофизиологическим мониторингом (макроскопически остаточная опухоль), 2-й – удаление опухоли заднего средостения с распространением на область шеи). Учитывая специфическую локализацию первичной опухоли, интраканальное распространение на цервикоторакальном уровне, достаточно агрессивную хирургическую тактику как единственный возможный вариант продолжения терапии, у ребенка сформировалась кифотическая деформация шейно-грудного отдела позвоночника. Таким образом, пациенты с НБ и интраканальным распространением нуждаются в наблюдении ортопеда как в начале заболевания, так и в течение всей жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показало наше исследование, ортопедические проблемы могут диагностироваться у пациентов

Таблица 3

Обзор литературных данных о частоте развития сколиоза при НБ

Table 3

A review of the literature on the incidence of scoliosis in neuroblastoma

Автор, год публикации Author, year of publication	Число пациентов, включенных в исследование, распределение по полу Number of patients included in the study, sex distribution	Медиана возраста на момент постановки диагноза The median age at diagnosis	Лечение: химиотерапия, лучевая терапия Treatment: chemotherapy, radiation therapy	Нейрохирургическое вмешательство Neurosurgery	Частота развития ортопедической патологии The incidence of orthopedic sequelae	Локализация первичной опухоли Primary tumor site
M. Hoover 1999 [10]	26: девочек – 17, мальчиков – 9 26: girls – 17, boys – 9	11 месяцев 11 months		15/26	После ламинэктомии – 11/15 Без нейрохирургического вмешательства – 4/11 After laminectomy – 11/15 Without neurosurgery – 4/11	Заднее средостение – 5/11 (группа пациентов после ламинэктомии) Забрюшинно – 3/11 (группа пациентов после ламинэктомии) The posterior mediastinum – 5/11 (a group of patients treated with laminectomy) The retroperitoneum – 3/11 (a group of patients treated with laminectomy)
H.M. Katzenstein 2001 [16]	83	10 месяцев 10 months		Ламинэктомия – 24 Laminectomy – 24	Сколиоз – 8 (10%): после ламинэктомии – 7/24, без нейрохирургического вмешательства – 1/49 Scoliosis – 8 (10%): after laminectomy – 7/24, without neurosurgery – 1/49	Заднее средостение – 7/8 Забрюшинно – 1/8 The posterior mediastinum – 7/8 The retroperitoneum – 1/8
A. Paullino 2005 [14]	58: девочек – 23, мальчиков – 35 58: girls – 23, boys – 35	6 месяцев 6 months	Химиотерапия – 53/58, Лучевая терапия – 27/58 Chemotherapy – 53/58 Radiation therapy – 27/58	Ламинэктомия – 5/58 Laminectomy – 5/58	12/58	Заднее средостение – 3/12 Надпочечник и забрюшинно внеоргано – 8/12 Малый таз – 1/12 The posterior mediastinum – 3/12 The adrenal gland and the retroperitoneum (outside the major organs) – 8/12 Lesser pelvis – 1/12
T. Simon 2012 [4]	122 (99 включено в исследование): девочек – 61, мальчиков – 61 122 (99 pts were included in the final analysis): girls – 61 boys – 61	9 месяцев 9 months	Химиотерапия – 47/99 (47%) Лучевая терапия – 0 Chemotherapy – 47/99 (47%) Radiation therapy – 0	52/99 (52.5%) (21 – ламинэктомия, 31 – ламинотомия) 52/99 (52.5%): 21 – laminectomy, 31 – laminotomy	Сколиоз – 31 (31,3%) Scoliosis – 31 (31,3%)	Забрюшинно – 63/122 Заднее средостение – 47/122 The retroperitoneum – 63/122 The posterior mediastinum – 47/122
D. Sandberg 2003 [15]	46: девочек – 22, мальчиков – 24 46: girls – 22, boys – 24	3 года 3 years	В зависимости от группы риска According to the risk group	30/46 (65%)	Кифоз – 2/16 (12,5%) – в группе пациентов без нейрохирургического вмешательства Кифоз/сколиоз – 9/30 (30%) – в группе пациентов, получивших нейрохирургию Инициальный сколиоз – 1 Kyphosis – 2/16 (12.5%) – in a group of patients without neurosurgical treatment Kyphosis/scoliosis – 9/30 (30%) – in a group of patients who received neurosurgical treatment Scoliosis prior to any treatment – 1	
Собственные данные Our data	61: девочек – 32, мальчиков – 29 61: girls – 32, boys – 29	8 месяцев 8 months	Химиотерапия – 48/61 Chemotherapy – 48/61	Ламинотомия: 4/7 – в группе пациентов с инициальным сколиозом, 6/9 – в группе больных со сколиозом, выявленным через 2 года Laminotomy: 4/7 – in a group of patients diagnosed with scoliosis at the baseline 6/9 – in a group of patients diagnosed with scoliosis 2 years after the diagnosis of neuroblastoma	Инициальный сколиоз – 7/61 (11,5%), выявленный через 2 года – 9/38 (23,6%) Scoliosis diagnosed at the baseline – 7/61 (11.5%) Scoliosis diagnosed 2 years after the diagnosis of neuroblastoma – 9/38 (23.6%)	Инициальный сколиоз: забрюшинно – 3/7, заднее средостение – 4/7 В группе со сколиозом, выявленным через 2 года: заднее средостение – 7/9 Scoliosis diagnosed at the baseline: The retroperitoneum – 3/7 The posterior mediastinum – 4/7 Scoliosis diagnosed 2 years after the diagnosis of neuroblastoma: The posterior mediastinum – 7/9

Рисунок 4

Рентгенография шейного и верхне-грудного отделов позвоночника

А – прямая проекция; Б – боковая проекция (в целях оценки установленной металлоконструкции)

Figure 4

X-ray of the cervical and upper thoracic spine

А – frontal view; Б – lateral view (for the assessment of the metal hardware)



с НБ при распространении опухоли в позвоночный канал на инициальном этапе диагностики НБ (преимущественно у детей первого года жизни с тотальным заполнением спинномозгового канала опухолью), однако после терапии основного заболевания деформация позвоночника может быть нивелирована. При анализе отдаленных последствий было показано, что сколиоз преимущественно развивался у тех пациентов, кто получил нейрохирургическое лечение. Таким образом, в настоящее время необходимо тщательно определять показания для нейрохирургического вмешательства, особенно у детей первого года жизни, и, возможно, прибегать к нему в случае экстренного ухудшения неврологической симптоматики. Так, по данным Французского общества детской онкологии и описанным результатам D. Plantaz и соавт. [23], нейрохирургическая декомпрессия рекомендована только больным с активно прогрессирующим неврологическим дефицитом либо при развитии тяжелых неврологических нарушений в течение 72 ч. Предпочтение в лечебном процессе на 1-м этапе отдается химиотерапии, а нейрохирургическая опция остается зарезервированной для экстренного ухудшения неврологического статуса пациента. Как показало исследование T. De Jonge и соавт. [24], основные проблемы с позвоночником у ребенка появляются во время пубертатного периода, когда отмечается активный рост всей костной системы. В этом возрасте

у детей данной группы есть проблемы с минеральным обменом, обусловленным, например, эндокринологической патологией у больных, получавших интенсивную полихимиотерапию, что приводит к раннему закрытию зон роста, изменению костного возраста, развитию низкорослости и еще более усугубляет ортопедическую патологию и может приводить к глубокой инвалидизации больных.

Поэтому очень важно привлечение внимания к ведению больных с НБ и интраканальным распространением опухоли врачей – ортопедов, неврологов, онкологов и педиатров.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID**Remizov A.N.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1918-0841>**Gorokhova E.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1846-5757>**Kachanov D.Yu.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>**Merishavyan O.B.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3156-5509>**Khomyakova S.P.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0782-3726>**Ozerov S.S.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-402x>**Tereshchenko G.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>**Likar Yu.N.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6158-2222>**Varfolomeeva S.R.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>**Shamanskaya T.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Литература

- Cheung N.K., Dyer M.A. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2013; 13 (6): 397–411. DOI: 10.1038/nrc3526
- Martik M., Bronner M. Regulatory Logic Underlying Diversification of the Neural Crest. *Trends Genet* 2017; 33 (10): 715–27. DOI: 10.1016/j.tig.2017.07.015
- De Bernardi B., Pianca C., Pistamiglio P., Veneselli E., Viscardi E., Pession A., et al. Neuroblastoma with symptomatic spinal cord compression at diagnosis: treatment and results with 76 cases. *J Clin Oncol* 2001; 19 (1): 183–90. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.1.183
- Simon T., Niemann C.A., Hero B., Henze G., Suttorp M., Schilling F., et al. Short- and long-term outcome of patients with symptoms of spinal cord compression by neuroblastoma. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54 (4): 347–52 DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04219.x
- Brodeur G., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N., Castel V., Castellberry R., et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11 (8): 1466–7. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.8.1466
- NB2004 protocol. Berthold F (principal investigator). [Электронный ресурс] URL: http://www.kinderkrebsinfo.de/dlja_specialistov/protokoly_gpoh/pohkinderkrebsinfo-therapiestudien/nb2004/index_rus.html [cited 2016 March 15].
- Cobb J. Outline for the study of scoliosis. *Instr Course Lect* 1948; 5: 261–75.
- Srinivasalu S., Modi H., Smehta S., Suh S., Chen T., Murun T. Cobb angle measurement of scoliosis using computer measurement of digitally acquired radiographs-intraobserver and interobserver variability. *Asian Spine J* 2008; 2 (2): 90–3. DOI: 10.4184/asj.2008.2.2.90
- [Электронный ресурс] URL: https://www.physio-pedia.com/Cobb%27s_angle. Дата обращения 16.09.2021.
- Hoover M., Bowman L., Crawford S., Stack C., Donaldson J., Grayhack J., et al. Long-term outcome of patients with intraspinal neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32 (5): 353–9 DOI: 10.1002/(sici)1096-911x(199905)32:5
- Hell A.K., Kühnle I., Lorenz H.M., Braunschweig L., Lüders K.A., Bock H.C. et al. Spinal Deformities after Childhood Tumors. *Cancers* 2020; 12 (12): 3555. DOI: 10.3390/cancers12123555
- Горохова Е.В., Качанов Д.Ю., Меришавян О.Б., Хомякова С.П., Озеров С.С., Щербаков А.П. и др. Эпидуральная компрессия при нейробластоме у детей первых 6 месяцев жизни: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (4): 46–56. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-46-56
- Katzenstein M., Naranjo A., Tenney S., London W., Handler W., Schmidt M., et al. Neurologic and Orthopedic Manifestations of Spinal Cord Compression in Intermediate risk Neuroblastoma: A report from the Children's Oncology Group (COG) study ANBL0531. *Advances in Neuroblastoma Research (ANR) meeting* 2021. 25–27 January 2021. www.anr2021.org
- Paulino A., Fowler B. Risk factors for scoliosis in children with neuroblastoma *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61 (3): 865–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.07.719
- Sandberg D., Bilsky M., Kushner B., Souweidane M., Kramer K., Laquaglia M., et al. Treatment of Spinal Involvement in Neuroblastoma Patients. *Pediatr Neurosurg* 2003; 39:291–298. DOI: 10.1159/000075256
- Katzenstein M., Kent P., London W., Cohn S. Treatment and Outcome of 83 Children With Intraspinal Neuroblastoma: The Pediatric Oncology Group Experience *J Clin Oncol* 2001; 19 (4): 1047–55. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.4.1047
- Anakwenze O., Auerbach J., Buck D., Garg S., Simon S., Sutton L., et al. The role of concurrent fusion to prevent spinal deformity after intramedullary spinal cord tumor excision in children. *J Pediatr Orthop* 2011; 31 (5): 475–9 DOI: 10.1097/BPO.0b013e318220bb46
- Lonstein J.E. Post-laminectomy kyphosis. *Clin Orthop* 1977; 128: 93–100.
- Shikata J., Yamamuro T., Shimizu K., Saito T. Combined laminoplasty and posterolateral fusion for spinal canal surgery in children and adolescents. *Clin Orthop* 1990; 259: 92–9.
- Deutsch H., Haid R.W., Rodts G.E., Mummaneni P.V. Postlaminectomy cervical deformity. *Neurosurg Focus* 2003; 15 (3): E5. DOI: 10.3171/foc.2003.15.3.5
- Hayes F.A., Green A.A., O'Connor D.M. Chemotherapeutic management of epidural neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1989; 17: 6–8. DOI: 10.1002/mpo.2950170103
- Ash S., Haupt R., Kraal K., Plantaz D., Wicrorrek A., Kachanov D., et al. Spinal Canal Invasion in Peripheral Neuroblastic Tumors – A Siopen Prospective Study Registry. PD-018. 49th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). 12–15 October, 2017. Washington, DC, USA. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 Suppl 3 (Suppl 3): S121.
- Plantaz D., Rubie H., Michon J., Mechinaud F., Coze C., Chastagner P., et al. The treatment of neuroblastoma with intraspinal extension with chemotherapy followed by surgical removal of residual disease. A prospective study of 42 patients--results of the NBL 90 Study of the French Society of Pediatric Oncology. *Cancer* 1996; 78: 311–9. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960715)78:2<311::AID-CN-CR19>3.0.CO;2-Z
- De Jonge T., Stullitel H., Dubousset J., Miladi L., Wicart P., Illés T. Late-onset spinal deformities in children treated by laminectomy and radiation therapy for malignant tumours. *Eur Spine J* 2005; 14 (8): 765–71. DOI: 10.1007/s00586-004-0778-1

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-69-77

Прогностическое значение суррогатного молекулярного профиля диффузных астроцитом у детей

Т.М. Михалевская¹, Д.Р. Капуза¹, Н.Е. Конопля², О.И. Быданов¹, О.В. Алейникова¹¹ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Республика Беларусь, Минский район, д. Боровляны²ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Республика Беларусь, Минский район, аг. Лесной

Диффузные астроцитомы являются основной причиной смертности в детской нейроонкологии. Педиатрические диффузные астроцитомы клинически и биологически неоднородны, они состоят из отдельных подтипов, обусловленных различными молекулярными нарушениями. Нашей целью было выяснить, могут ли суррогатные молекулярные подписи, отражающие молекулярные изменения в диффузных астроцитах, иметь прогностическую ценность. Для определения суррогатной молекулярной подписи мы использовали иммуногистохимическое исследование с антителами к IDH1R132H, p53, BRAFV600E, H3K27 trimethylated, ATRX и цитогенетическое исследование с выявлением делеции *CDKN2A* и транслокации *FGFR2*. В результате мы получили 6 групп диффузных астроцитом с различными суррогатными молекулярными подписями, которые обозначили как H3K27mut, ALT, IDH1mut, BRAFmut-PXA, BRAFmut/FGFR2 и MYB. Всего были проанализированы 62 пациента (29 мальчиков и 33 девочки, возраст больных от 0 до 17 лет, средний возраст – 10,6 года). Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Республика Беларусь). Выживаемость в группах диффузных астроцитом с разными суррогатными молекулярными подписями значительно отличалась: группы BRAFmut/FGFR2 и MYB имели благоприятный прогноз с общей выживаемостью 100% и безрецидивной выживаемостью $89 \pm 11\%$ и 100% соответственно. Группы H3K27mut, ALT, IDH1mut и BRAFmut-PXA характеризовались неблагоприятным течением с бессобытийной выживаемостью 0%, $20 \pm 17\%$, $44 \pm 17\%$ и $18 \pm 12\%$ соответственно и общей выживаемостью $23 \pm 19\%$, $37 \pm 20\%$, $40 \pm 17\%$ и $53 \pm 19\%$ соответственно. Определение подтипов педиатрических диффузных астроцитом на основе суррогатной молекулярной подписи тесно коррелирует с биологическими параметрами и клиническими исходами и, следовательно, может быть предиктором ответа на стандартные протоколы лечения.

Ключевые слова: головной мозг, нейроонкология, дети, диффузные глиомы, прогноз

Михалевская Т.М. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 69–77. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-69-77

Long-term outcome and surrogate molecular signatures of pediatric patients with diffuse astrocytomas

T.M. Mikhaleuskaya¹, D.R. Kapuza¹, N.E. Konoplya², O.I. Bydanov¹, O.V. Aleinikova¹¹Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Borovlyany, Minsk region, Republic of Belarus
²N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus

Diffuse astrocytomas is the major cause of mortality in pediatric neurooncology. Pediatric diffuse astrocytomas are clinically and biologically heterogeneous, they consist of distinct subtypes driven by various molecular events. Our aim was to reveal if the surrogate molecular signatures reflecting molecular alterations underlying diffuse astrocytomas could be of prognostic value. The surrogate molecular signature was determined by IHC with antibodies to IDH1R132H, p53, BRAF V600E, H3K27trimethylated, ATRX and by cytogenetics with identification of deletion *CDKN2A* and *FGFR2* fusion. As a result, we obtained 6 groups of diffuse astrocytomas with different surrogate molecular signatures, which we designated as H3K27mut, ALT, IDH1mut, BRAFmut-PXA, BRAF mut/FGFR2, MYB. A total of 62 patients (29 male, 33 female, mean age 10.6 years, range 0–18 years) were analyzed. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (Republic of Belarus). These surrogate molecular signatures were associated with significantly different outcomes, i.e. BRAFmut/FGFR2, MYB groups show a significantly good prognosis with 100% overall survival and relapse-free survival of $89 \pm 11\%$ and 100% . Groups H3K27mut, ALT, IDH1mut, BRAFmut-PXA display extremely poor outcomes with EFS equal to 0%, $20 \pm 17\%$, $44 \pm 17\%$, $18 \pm 12\%$ respectively, and OS equal to $23 \pm 19\%$, $37 \pm 20\%$, $40 \pm 17\%$, $53 \pm 19\%$ respectively. The recognition of subtypes of pediatric diffuse astrocytomas based on surrogate molecular signature revealed close correlations with biological parameters and clinical outcomes and may therefore, be predictive of response to standard treatment protocols.

Key words: brain, neurooncology, children, diffuse gliomas, prognosisMikhaleuskaya T.M., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 69–77.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-69-77

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 26.04.2021

Принята к печати 15.05.2021

Контактная информация:Михалевская Таисия Михайловна, заведующая лабораторией молекулярно-генетических исследований ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Республика Беларусь
Адрес: Республика Беларусь, 223053, Минский район, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43
E-mail: aisiat@tut.by

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPhO»

Received 26.04.2021

Accepted 15.05.2021

Correspondence:Taisiya M. Mikhaleuskaya, Head of the Laboratory of molecular studies, Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Republic of Belarus
Address: 43 Frunzenskaya St., Borovlyany 223053, Minsk region, Republic of Belarus
E-mail: aisiat@tut.by

Педиатрические диффузные глиомы встречаются редко и составляют менее 8–12% всех опухолей головного мозга у детей. Однако в структуре онкологической смертности диффузные астроцитомы занимают 1-е место среди детских солидных опухолей с 2-летней общей выживаемостью (ОВ), не превышающей 10–30% [1, 2].

Патогенез и биологическое поведение диффузных глиом у детей и у взрослых существенно различаются. Принципиальным отличием педиатрических диффузных глиом является перестройка эпигеномной регуляции, приводящей к онкогенной стимуляции чувствительных к ней групп клеток-прогениторов, возникающих во время эмбриогенеза, что отражается в специфической клинической картине диффузных глиом у детей [3, 4]. Так, последние исследования показали, что вариант генных мутаций гистонов связан с местоположением опухоли и возрастом пациентов [4].

Опухоли с мутацией H3K27M преимущественно замечены в аксиальной локализации, включая таламус, мост и спинной мозг. Напротив, опухоли с мутацией H3G34V/R ограничены локализацией в пределах полушарий головного мозга [4, 5] и не обнаруживаются при срединном поражении.

По данным литературы, молекулярные подписи гена H3K27 мутантных опухолей соответствуют подписям средних и поздних стадий эмбрионального развития полосатого тела и таламуса, тогда как подписи H3G34V/R-мутантных опухолей более типичны для ранних и средних стадий эмбрионального развития коры головного мозга и полосатого тела [6].

Согласно теоретическим данным, каждой молекулярной подписи соответствует определенный опухолевый фенотип. Определение данного фенотипа возможно на основе использования иммуногистохимических суррогатов. Мутация в гене H3K27 приводит к глобальному деметилированию генома [5, 6], что может быть выявлено с помощью антитела, связывающегося исключительно с триметилированной формой данного белка. ALT-фенотип характерен для опухолей с мутациями H3G34V/R, так как они при супратенториальных высокозлокачественных глиомах почти всегда сопряжены с ATRX или мутацией DAXX и дополнительно возникающей мутацией TP53 [7, 8].

Следующим по частоте встречаемости является фенотип плеоморфной ксантоастроцитомы, для которого характерны соответствующая гистологическая картина, экспрессия астроцитарных антигенов, мутация BRAFV600E в сочетании с делецией CDKN2A/B, которые могут быть определены с помощью суррогатного антитела VE1 и цитогенетического исследования [9–11].

Мутация BRAFV600E не является специфичной исключительно для астроцитом с фенотипом плеоморфной ксантоастроцитомы. Она определяется также в группе дизонтогенетических опухолей с фенотипом так называемой полиморфной низкоклеточной нейроэпителиальной опухоли молодых людей (polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young). Формирование данного фенотипа могут вызывать также перестройки гена FGFR2. Наиболее яркими признаками данного фенотипа являются морфологическая картина на светооптическом уровне, экспрессия BRAFV600E или реаранжировка FGFR2 [12].

Распространенный у взрослых гиперметилаторный фенотип G-CIMP в педиатрической популяции встречается редко, обычно у детей старшей возрастной группы. Данный фенотип коррелирует с мутациями IDH1/2 [13, 14].

Диффузный тип роста определяется и в группе астроцитом с перестройками генов MYB/MYBL, для них характерен фенотип, имеющий черты астроцитарной и эпендимарной дифференцировки. Как и в случае эпендимарных опухолей, при иммуногистохимическом исследовании в них сохраняется экспрессия GFAP и полностью отсутствует аберрантная экспрессия OLIG2 [15, 16].

Цель данного исследования – оценить влияние на прогноз суррогатной молекулярной подписи педиатрических диффузных астроцитом, созданной на основе определения иммуногистохимических и цитогенетических маркеров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Республика Беларусь).

Пациенты

В основу работы положены данные 62 пациентов с диффузными астроцитомами, зарегистрированных в детском канцер-регистре. Все больные получали лечение в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» с 2015 по 2021 г. Диагноз у всех пациентов установлен на основании рентгенологического, клинического обследования и подтвержден морфологически. Средний возраст пациентов составил 10,6 года. Распределение по полу было практически одинаковым. Опухоли поражали ствол мозга в 7 случаях, лобную долю – в 7, височную – в 21, теменную – в 10, затылочную – в 4, несколько долей – в 10, спинной мозг – в 1 и мозжечок – в 2 случаях.

Иммуногистохимическое исследование

Изучение экспрессии антигенов в опухолевой ткани осуществлялось иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных мышиных антител ATRX (Elabioscience, разведение 1:400), IDH1 R132H (Sygma, разведение 1:100), H3K27tryme (Elabioscience, разведение 1:400), VE1 (Ventana Roche, ready-to-use), p53 (Ventana Roche, клон Bp-53-11, ready-to-use), OLIG2 (Elabioscience, разведение 1:500) с постановкой положительного и отрицательного контроля. Кроме того, проводилось окрашивание опухолей с использованием стандартных антител различных производителей для определения клеточной линии – GFAP, Synapt, NF, EMA, CD34, Chromogranin.

Срезы ткани опухоли толщиной 3 мкм помещались на стекла Superfrost Plus и высушивались в сухожаровом шкафу при температуре 100°C в течение 60 мин. Депарафинизация и последующая тепловая демаскировка эпитопа в буфере CC1 проводились в автоматическом стейнере Ventana Benchmark GX согласно стандартному протоколу. После экспозиции с первичными антителами в течение 32 мин при температуре 37°C на препараты наносилась визуализирующая система Ultra View universal dab detection kit (Ventana). Затем предметные стекла докрашивали гематоксилином в течение 4 мин и Bluing Reagent в течение 4 мин, промывали в теплой мыльной воде, обезжовивали с помощью спиртов с восходящей концентрацией, ксилола, покрывали с использованием монтирующего реагента. Оценка результатов проводилась с использованием светового микроскопа. Позитивным считалось окрашивание на p53 при ядерном окрашивании более 10% опухолевых клеток при подсчете не менее 1000 клеток, на ATRX, H3K27me, OLIG2 – при наличии ядерного окрашивания более 10% опухолевых клеток, на VE1 и IDH1 R132H – при наличии цитоплазматического окрашивания.

Флуоресцентная *in situ* гибридизация

Флуоресцентная *in situ* гибридизация проводилась с использованием двухцветного ДНК-зонда LSI CDKN2A SpectrumOrange/CEP9 SpectrumGreen (Abbott Molecular, США), ZytoLight SPEC FGFR2 Dual Color Break Apart Probe и ZytoLight SPEC FGFR3 Dual Color Break Apart Probe (ZytoVision, Германия). В случае IDH1R132H-позитивной опухоли дополнительно исследовалась коделеция 1p/19q на гистологических образцах опухолей с использованием набора ДНК-зондов Vysis LSI 1p36/1q25 и LSI 19q13/19p13 Dual Color Probe (Abbott Molecular, США). Исследование проводилось на 2 типах материала: мазках-отпечатках и срезах формалин-фиксированных опухолей, заключенных в парафиновые

блоки (FFPE). Мазки-отпечатки, фиксированные раствором Карнуа (ледяная уксусная кислота и этанол в соотношении 3:1), и FFPE проходили ферментную обработку (3 и 25 мин в рабочем растворе пепсина для отпечатков и FFPE соответственно). Гибридизация зонда и постгибридизационная отмычка осуществлялись в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. При исследовании анализировался весь материал на стекле, подсчитывалось минимум 200 клеток в нескольких точках. При определении дисбаланса/делеции пороговым значением считался процент аберрантного клона: более 15% клеток для мазков-отпечатков, более 30–35% – для FFPE. При оценке статуса гена *FGFR2* в нормальных клетках детектировались желтые совмещенные сигналы (Fusion). В аберрантных клетках, имеющих стандартную перестройку исследуемых генов, выявлялись 1 изолированный красный, 1 зеленый и 1 желтый совмещенный сигналы (1R1G1F).

Статистический анализ

Статистический анализ полученных результатов выполнялся с использованием компьютерных пакетов статистических программ R-statistics v.3.5.3 (R Foundation Conference Committee, США), Excel 2010 (Microsoft Office). ОБ и бессобытийная выживаемость (БСВ) рассчитывались от времени диагностики до даты смерти или последнего наблюдения и сравнивались среди вышеуказанных групп с использованием метода Каплана–Майера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Во всех случаях была проведена оценка экспрессии суррогатных маркеров (H3K27tryme, IDH1R132H, ATRX, p53, BRAFV600E и OLIG2), в 60 случаях – оценка статуса гена *CDKN2A* и в 6 случаях – оценка статуса гена *FGFR2*. Как и ожидалось, в большинстве исследованных астроцитом прослеживалась определенная закономерность в экспрессии суррогатных гистохимических маркеров и в наличии перестроек генов *CDKN2A* и *FGFR2* (рисунки 1). В 55 из 62 случаев диффузных астроцитом была выявлена суррогатная молекулярная подпись – комбинация изменений экспрессии суррогатных иммуногистохимических маркеров и/или наличие перестройки генов *CDKN2A* и *FGFR2*.

Перед проведением статистической обработки результатов все случаи диффузных астроцитом в зависимости от суррогатной молекулярной подписи были разделены на 7 групп – H3K27mut, IDH1mut, ALT, BRAFmut-PXA, BRAFmut/FGFR2, MYB и other. В группу other вошли случаи, где не удалось определить суррогатную молекулярную подпись. Каждая из

Рисунок 1

Молекулярная подгруппа детских диффузных астроцитом и соответствующая каждой из них суррогатная молекулярная подпись

Figure 1

Molecular subgroup of pediatric diffuse astrocytomas and the corresponding surrogate molecular signature

Group	H3K27 ^{tryme}	ATRX ^{loss}	p53	IDH1 ^{32H}	Olig2 ^{loss}	BRAF V600E	FGFR2	delCDKN2A
H3K27mut	■	■	■	■	■	■	■	■
ALT	■	■	■	■	■	■	■	■
IDH1mut	■	■	■	■	■	■	■	■
BRAFmut-PXA	■	■	■	■	■	■	■	■
BRAFmut/PGFR2	■	■	■	■	■	■	■	■
MYB	■	■	■	■	■	■	■	■

выделенных групп отличалась уникальными клиническими и гистологическими чертами.

При использовании распределения опухолей в зависимости от суррогатной молекулярной подписи 8 случаев было отнесено в группу глиом – H3K27mut. Во всех случаях глиомы располагались по средней линии. Возраст пациентов колебался от 2 до 13 лет, в среднем – 8,1 года. В данную группу вошли опухоли с разной степенью злокачественности: диффузные ($n = 3$) и анапластические ($n = 1$) астроцитомы, глиобластомы ($n = 4$). Гистологическое строение опухолей варьировало. В большинстве случаев новообразование было представлено мелкими астроци-

тарными клетками с вытянутым или палочковидным гиперхромным ядром, формирующими сетчатые солидные участки и периваскулярные скопления. Встречались гигантские многоядерные и гемистоцитарные клетки (рисунок 2А). В нескольких случаях опухоль состояла из низкодифференцированных глиальных клеток. Лептоменингеальное распространение имело место у 6 больных. Несмотря на проводимое лечение, у 7 (8,75%) пациентов произошло прогрессирование заболевания, приведшее к смерти.

К группе опухолей с ALT-фенотипом были отнесены 9 случаев. Опухоль локализовалась супратенториально в теменной ($n = 2$) и височной ($n = 1$) долях, с поражением нескольких долей ($n = 5$) и инфратенториально ($n = 1$). Возраст пациентов был сравнительно выше, чем в предыдущей группе, в среднем составил 15,5 года. В 4 случаях опухоль была классифицирована как глиобластома, в 5 случаях – как анапластическая астроцитома. На светооптическом уровне опухолевые клетки были без четкой дифференцировки – округлые клетки с гиперхромными округлыми ядрами и скудной цитоплазмой, окруженные очагово нейропиль-подобным веществом (рисунок 2Б). Причудливые гигантские клетки определялись в 3 случаях. Прогрессия основного заболевания произошла у 6 (67%) пациентов и у 4 из них привела к смерти.

Группа астроцитом с фенотипом IDH1mut, соответствующим астроцитомам взрослого типа, включала 9 случаев. В группе преобладали мальчики ($n = 8$). Все пациенты были старше 13 лет. Опухоли

Рисунок 2

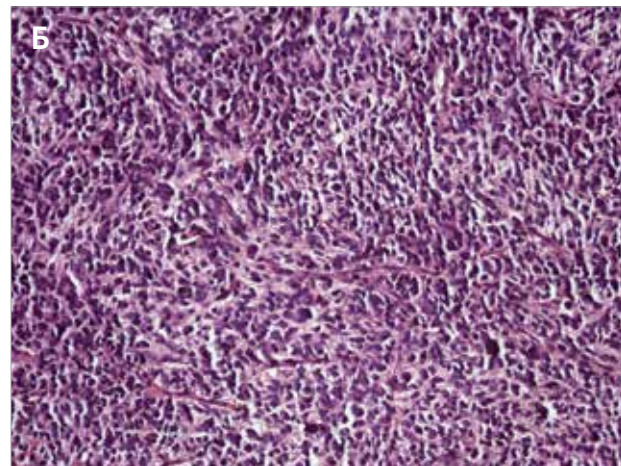
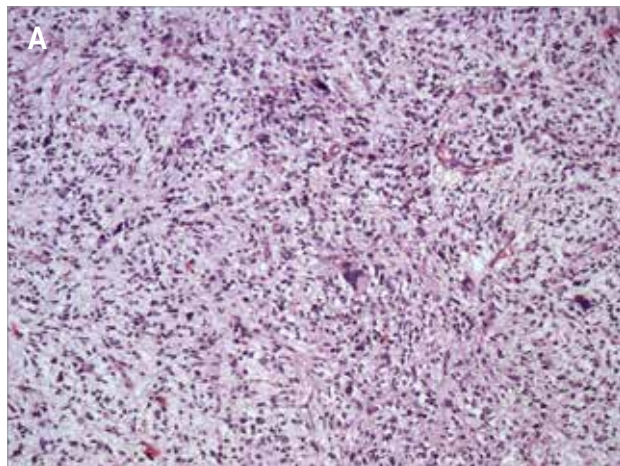
Гистологические признаки диффузных астроцитом подгрупп H3K27mut и ALT. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

А – диффузная астроцитома подгруппы H3K27mut: показательный участок опухоли, состоящий из плотно расположенных фибриллярных астроцитов с примесью гигантских многоядерных клеток, по периферии – расширенные синусоидные сосуды; Б – диффузная астроцитома подгруппы ALT: гиперклеточная опухоль, состоящая из незрелых низкодифференцированных клеток с высокой митотической активностью

Figure 2

Histological features of diffuse astrocytomas of H3K27mut subgroup and ALT subgroup. Hematoxylin-eosin, $\times 200$

А – pediatric diffuse glioma H3K27mut subgroup: A representative area showing predominately dense fibrillary components with frequent giant cells. Dilated vessels are conspicuous in the background; Б – pediatric diffuse glioma ALT subgroup: abundant tumor cells with immature undifferentiated morphology and common mitotic figures



локализовались в лобной, височной и теменной долях головного мозга. По гистологическому строению новообразования были классифицированы как диффузная астроцитома ($n = 3$), олигодендроглиома ($n = 1$), анапластическая астроцитома ($n = 2$), глиобластома ($n = 2$), анапластическая олигодендроглиома ($n = 1$). Коделеция 1p/19q была выявлена у 2 пациентов с олигодендроглиомами. На светоптическом уровне IDH1mut-астроцитомы были представлены диффузным инфильтратом из олигодендроглиоподобных клеток или мелких отростчатых астроцитов с разной степенью выраженности цитологической атипии, частыми участками рарефакции, редко с участками гемистоцитарной дифференцировки (рисунк 3А). В состоянии ремиссии находятся 3 из 9 пациентов.

В группу MYB были включены 4 человека с опухолями височной и затылочной долей. При гистологическом исследовании новообразование было представлено диффузным инфильтратом из мнорморфных олигодендроглиоподобных или биполярных клеток с мелкими овальными или удлинёнными ядрами с глыбчатым хроматином и скудной цитоплазмой. В 2 случаях имелись периваскулярные розетки из удлинённых, тонких клеток, ориентированных перпендикулярно сосудам (рисунк 3Б), в 1 случае – шваннома-подобные структуры. Опухолевые клетки также имели тенденцию к накоплению под мягкой мозговой оболочкой. Новообразования были классифицированы как ангиоцентрическая глиома либо как диффузная астроцитома. Рецидивов у пациентов данной группы не было.

Рисунк 3

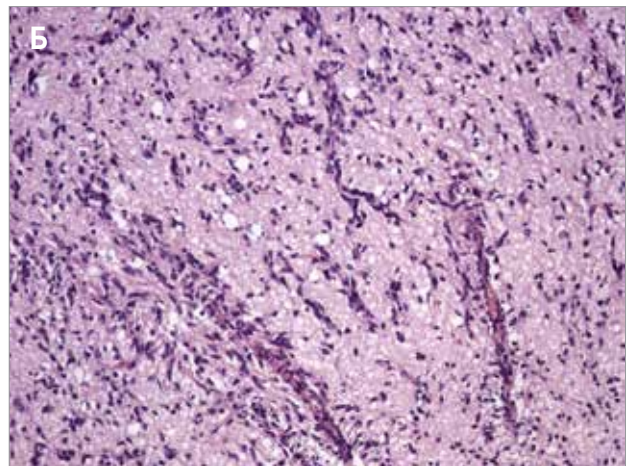
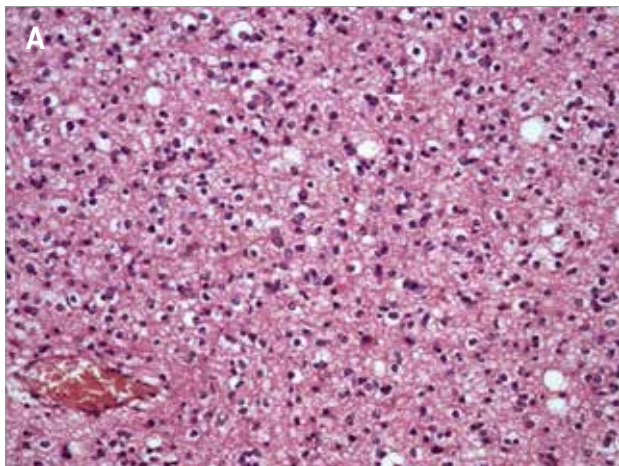
Гистологические признаки диффузных астроцитом подгрупп IDH1mut и MYB. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

А – диффузная астроцитома подгруппы IDH1mut: участок коры головного мозга с умеренной инфильтрацией олигодендроглиоподобными клетками и примесью микрогемистоцитов; Б – диффузная астроцитома подгруппы MYB: диффузная глиома, состоящая из вытянутых и олигодендроглиоподобных клеток с овальными ядрами с минимальным полиморфизмом, глыбчатым хроматином, очагово опухолевые клетки концентрируются вокруг сосудов

Figure 3

Histological features of diffuse astrocytomas of IDH1mut subgroup and MYB subgroup. Hematoxylin–eosin, $\times 200$

A – pediatric glioma IDH1mut subgroup: cerebral cortex with moderate infiltration with oligodendroglial-like cells, mixed with microgemistocytes; Б – pediatric glioma MYB subgroup: diffuse glioma consisting of spindle and oligodendroglia-like cells with oval, only minimally pleomorphic nuclei, with speckled chromatin, focal tumor cells concentrate around vessels



Опухоль с молекулярной подписью, соответствующей BRAFmut-PXA-группе, имели 10 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет. Новообразования располагались в височной и теменной долях. Гистологически они состояли из крупных эозинофильных веретеновидных глиальных клеток, эпителиоидных клеток и причудливых многоядерных глиальных клеток в различных соотношениях. Определялся выраженный ретикулиновый матрикс, концентрическое расположение опухолевых клеток вокруг сосудов (рисунк 4А). У 9 больных опухоль прогрессировала и 4 пациента умерли.

Наиболее многочисленной была группа BRAFmut/FGFR2-астроцитом ($n = 14$). Средний возраст пациентов составил 11 лет. Опухоли были расположены супратенториально в теменной ($n = 1$), височной ($n = 10$) и затылочной ($n = 2$) долях и инфратенториально ($n = 1$). Новообразования представляли собой диффузный инфильтрат из олигодендроглиоподобных клеток. Очагово некоторые клетки приобретали нейрональные черты – крупное ядро с центральным ядрышком или крупную эозинофильную цитоплазму (рисунк 4Б). Митотическая активность была низкой или полностью отсутствовала. Сосудистый рисунок был выражен, определялись многочисленные тонкостенные ветвящиеся сосуды, часто вокруг них наблюдались кровоизлияния, кальцинаты. У 1 (1,7%) пациента произошел рецидив.

Статистическое исследование подтвердило ценность стандартного прогностического фактора – степени злокачественности ($p = 0,002$). Выживае-

мость пациентов с анапластическими астроцитомами и глиобластомами была ниже, чем больных с низкоккачественными опухолями. ОВ пациентов с глиомами II степени злокачественности составила $61 \pm 12\%$, с III степенью – 0% и с IV степенью – $32 \pm 17\%$.

Выживаемость пациентов с диффузными астроцитомами существенно различалась в группах, выделенных в зависимости от суррогатной молекулярной подписи ($p < 0,0001$). При этом степень злокачественности не коррелировала с выделенными группами астроцитом на основании суррогатной молекулярной подписи. В группе опухолей с суррогатной подписью H3K27mut прогноз был наихудшим – ОВ составила $23 \pm 19\%$, БСВ – 0%. Выживаемость была также низкой в группах ALT, IDH1mut, BRAFmut-PXA. В группе ALT ОВ составила $37 \pm 20\%$, БСВ – $20 \pm 17\%$. ОВ пациентов группы BRAFmut-PXA была $53 \pm 19\%$, БСВ – $18 \pm 12\%$.

У пациентов группы IDH1mut сравнительно реже случались рецидивы, БСВ в ней составила $44 \pm 17\%$, однако ОВ – $40 \pm 17\%$, что близко по уровню больных из групп ALT, H3K27mut, BRAFmut-PXA.

Напротив, пациенты из групп MYB и BRAFmut/FGFR2 имели благоприятный прогноз, риск возврата болезни был низким, БСВ в группе BRAFmut/FGFR2 составила $92 \pm 7\%$, в группе MYB – 100%. ОВ в обеих группах была 100%. ОВ в группе other была равна $71 \pm 17\%$, БСВ – $29 \pm 17\%$. График, отражающий ОВ, отражен на *рисунке 5А*, БСВ – на *рисунке 5Б*.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Педиатрические диффузные астроцитомы – сложное и гетерогенное заболевание с широким спектром гистологических и молекулярных изменений и потенциально смертельным биологическим потенциалом. Согласно полученным результатам, стандартные клинко-морфологические параметры для оценки прогноза педиатрических диффузных астроцитом имеют ограниченную ценность в отличие от определения прогноза на основании суррогатной молекулярной подписи, который является статистически значимым.

По данным литературы, мутации гистоновых белков представляют собой наиболее частое генетическое нарушение в детских диффузных глиомах. Точечные мутации в терминальном участке гистона H3 в позициях 27 и 34 регистрируются примерно у 36% детей с супратенториальными глиомами, 14% из них составляют мутации G34R/V и 22% – мутации K27M [8, 17]. Мутация H3.3 K27M также обнаруживается в 70–80% случаев диффузных педиатрических глиом моста [5, 17]. Мутации преимущественно происходят в гене *H3F3A*, кодирующем гистоновый белок H3.3, но аналогичные мутации также обнаруживаются с меньшей частотой в гене гистона 3.1 – *HIST1H3B* [17–19]. В нашем исследовании распространенность глиом с соответствующими молекулярными подписями составляет 12,9% для глиом с

Рисунок 4

Гистологические признаки диффузных астроцитом подгрупп BRAFmut-PXA и BRAFmut/FGFR2. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

А – диффузная астроцитома подгруппы BRAFmut-PXA: опухоль имеет морфологические черты плеоморфной ксантоастроцитомы – толстые пучки гемистоцитарных астроцитов и клеток с эозинофильной гранулярной цитоплазмой, окруженных волокнами ретикулина; Б – диффузная астроцитома подгруппы BRAFmut/FGFR2: гистоархитектоника опухоли напоминает строение сот, как при олигодендроглиоме, некоторые клетки с центральными ядрышками немного напоминают нейроны. Многочисленные ветвящиеся капиллярные кровеносные сосуды

Figure 4

Histological features of diffuse astrocytomas of BRAFmut-PXA subgroup and BRAFmut/FGFR2 subgroup. Hematoxylin–eosin, $\times 200$

A – pediatric glioma BRAFmut-PXA subgroup: typical pleomorphic xanthoastrocytoma morphology – thick bundles of gemistocytic cell with eosinophilic granular cytoplasm in reticulin rich background; B – pediatric glioma BRAFmut/FGFR2 subgroup: Tumor cells have oligodendroglioma-like honeycomb architecture, some cells with centrally nucleoli slightly resemble neurons. Capillary blood vessels arrange in an arborizing pattern

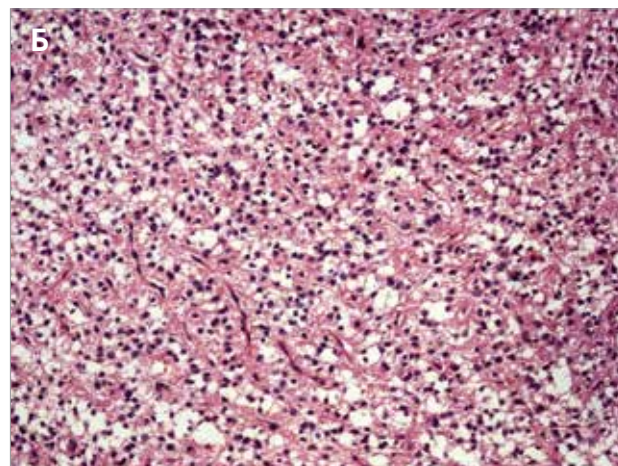
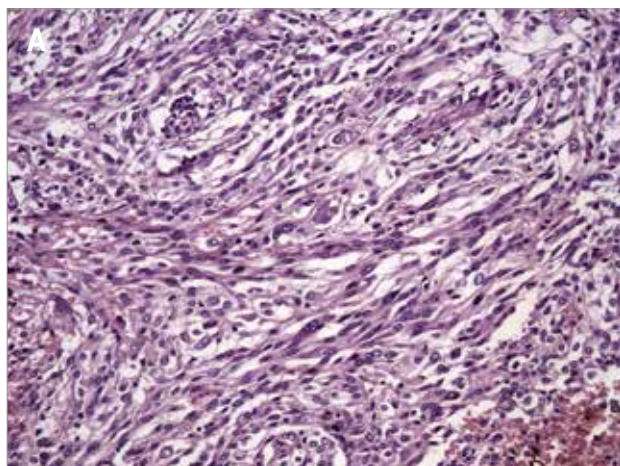
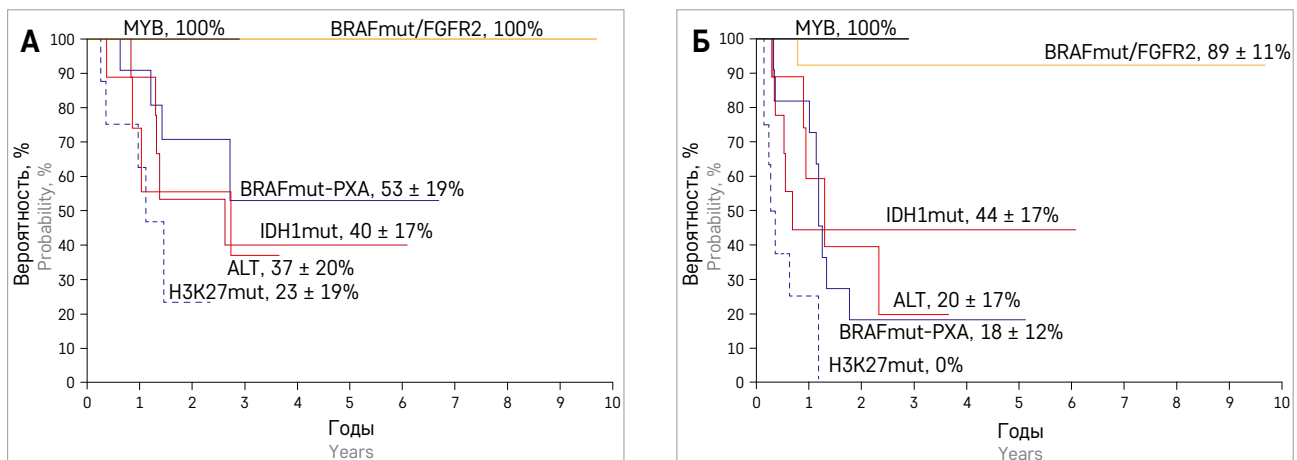


Рисунок 5

ОВ (А) и БСВ (Б) пациентов с диффузными астроцитомами в зависимости от молекулярной подгруппы, выделенной на основании суррогатной молекулярной подписи

Figure 5

Overall (A) and event-free (B) survival of patients with diffuse astrocytomas, depending on the molecular subgroup identified on the basis of a surrogate molecular signature



Н3К27М и 14,5% для глиом Н3Г34М, это несколько меньше в сравнении с мировыми данными в связи с тем, что биопсии глиом ствола проводятся редко.

При анализе выживаемости группа глиом с фенотипом Н3К27mut имела наихудший прогноз среди всех исследованных групп. Мутации Н3К27М представляют собой один из главных предикторов биологического поведения. Так, в исследовании, включавшем 85 диффузных глиом, в том числе 56 Н3.3 К27М-мутантных опухолей (66%), 6 Н3.1 К27М-мутантных опухолей (7%), Н3 К27М-мутантные глиомы имели наиболее агрессивное клиническое течение независимо от их анатомического расположения [20, 21]. Кроме того, на выживаемость Н3К27М-мутантных опухолей не влияет ни степень их злокачественности, ни степень резекции [5, 21–23].

В нашем исследовании выявление глиом с мутацией Н3Г34V/R основывается на определении ALT-фенотипа. Мутация Н3Г34V/R в супратенториальных глиомах всегда сочетается с мутацией *ATRX* или *DAXX* и мутацией *TP53* [24, 25]. Так как гистоновые шапероны *ATRX* и *DAXX* участвуют в загрузке гистона Н3.3 в гетерохроматических областях теломер, мутации *ATRX/DAXX* приводят к независимому от теломеразы удлинению теломер, т. е. к формированию ALT-фенотипа [26]. В опухолях ствола мозга, связанных с мутацией Н3К27М, также могут присутствовать мутации *ATRX/DAXX*, но они чаще встречаются у детей старшего возраста и подростков [26, 27]. С другой стороны, наличие ALT-фенотипа не является специфической чертой педиатрических глиом. Данное нарушение может встречаться в 86% астроцитом взрослого типа. Однако для них характерно раннее событие в виде *IDH*-мутации [28]. Поэтому использование комбинации антител *IDH1R132H*, *ATRX* и *p53* позволяет дифференцировать

группу глиом взрослого типа и глиомы детского типа, связанные с мутацией Н3Г34V/R.

В нашей работе выживаемость пациентов с суррогатной подписью BRAFmut-PXA была низкой, сопоставимой с выживаемостью в группах с суррогатными молекулярными подписями Н3К27mut и ALT, связанными с мутациями гистонов. Данные, касающиеся выживаемости этих опухолей, разнятся. В 1 исследовании приводятся данные о наличии отдельной группы детских опухолей, имеющих кортикальное расположение, гистологическую картину и профиль метилирования плеоморфной ксантоастроцитомы, характеризующихся наличием мутации BRAFV600E и делеции *CDKN2A/B* и лучшей 3-летней ОВ в сравнении с другими диффузными астроцитомами, равной примерно 70% [6]. В то же время многие исследователи сообщают о том, что мутация BRAFV600E и делеция *CDKN2A/B* также часто встречаются в эпителиоидной глиобластоме, которая имеет аналогичные гистологические, а иногда и эпигеномные признаки, что и анапластическая плеоморфная ксантоастроцитома, но прогноз у данных опухолей хуже, медиана ОВ составляет 11 мес [10, 29, 30].

Результаты нашего исследования показали, что группа глиом с подписью *IDH1R132H* отличается более низким риском развития рецидивов, чем опухоли, связанные с мутациями гистоновых белков, и опухоли с наличием мутации BRAFV600E в сочетании с *delCDKN2A*. Другие опубликованные исследования подтверждают эти данные. По данным исследования Children's Oncology Group (ACNS0423 study), мутация *IDH1R132H* была выявлена в 16,3% глиобластом и прогноз у этих опухолей был лучше, чем в остальных группах детских глиобластом. Однолетняя БСВ в группе опухолей с *IDH*-мутациями составила

86 ± 15% против 64 ± 8% в случае опухолей IDH-wild type [31].

Наиболее дискуссионной является тема биологического потенциала педиатрических диффузных астроцитом II степени злокачественности. Патогенез, гистологические и молекулярные особенности этих глиом остаются неясными. При оценке выживаемости низкоквалифицированных астроцитом, вошедших в наше исследование, ни одна из опухолей не рецидивировала в течение периода наблюдения. Однако, по данным некоторых исследований, в большинстве астроцитом IDH-wild type с гистопатологическими и рентгенологическими признаками диффузной астроцитомы низкой степени злокачественности обнаруживаются молекулярные и клинические признаки глиомы высокой степени злокачественности, что свидетельствует о том, что они могут представлять раннюю стадию первичной глиобластомы. В связи с этим представляет интерес работа M. Hasselblatt и соавт., в которой при изучении профиля ДНК метилирования 25 опухолей с гистологическими признаками низкоквалифицированной диффузной астроцитомы IDH-wild type в 17 были обнаружены генетические маркеры или специфический профиль метилирования глиобластомы. В последующем у 10 из этих пациентов произошла ранняя злокачественная трансформация. В итоге не было обнаружено ни одной убедительной низкоквалифицированной диффузной астроцитомы [32].

В то же время диффузные астроцитомы с альтерациями генов *MYB/MYBL*, *FGFR2*, *BRAF*, недавно описанные при изучении больших серий педиатрических диффузных астроцитом [33, 34], в настоящее время считаются имеющими доброкачественное клиническое течение без терапии [35]. В случае данных диффузных астроцитом переоценка значения

II степени злокачественности может привести к чрезмерному лечению, что способствует потенциально опасным последствиям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диффузные глиомы у детей полностью различаются по биологическим свойствам и клиническому поведению и требуют индивидуальных протоколов лечения, несмотря на сходные гистологические признаки. Мы ретроспективно рассмотрели опухоли, занесенные в детский канцер-регистр с диагнозом «диффузные глиомы», и, проанализировав наш собственный опыт, предложили диагностический алгоритм их верификации у детей на основе использования суррогатной молекулярной подписи, включающей комбинацию иммуногистохимических и цитогенетических маркеров. Результаты настоящего исследования подтверждают возможность использования суррогатной молекулярной подписи для оценки прогноза педиатрических диффузных глиом.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено в рамках государственной научно-технической программы «Разработать и внедрить комплексный метод прогнозирования биологического поведения нейроэпителиальных опухолей у детей, основанный на выявлении молекулярно-генетических маркеров».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Mikhaleuskaya T.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-8923>

Konoplya N.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0592-7182>

Bydanov O.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3232-2322>

Kapuzha D.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2604-324X>

Aleynikova O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0143-1921>

Литература

1. Faury D., Nantel A., Dunn S.E., Guiot M.-C., Haque T., Hauser P., et al. Molecular profiling identifies prognostic subgroups of pediatric glioblastoma and shows increased YB-1 expression in tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25 (10): 1196–208. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.8626
2. Broniscer A., Gajjar A. Supratentorial high-grade astrocytoma and diffuse brainstem glioma: two challenges for the pediatric oncologist. *Oncologist* 2004; 9 (2): 197–206. DOI: 10.1634/theoncologist.9-2-197
3. Sturm D., Bender S., Jones D.T., Lichter P., Grill J., Becher O., et al. Paediatric and adult glioblastoma: multifactorial (epi)genomic culprits emerge. *Nat Rev Cancer* 2014; 14 (2): 92–107. DOI: 10.1038/nrc3655
4. Sean P., Ferris S.P., Hofmann J., Solomon D.A., Perry A. Characterization of gliomas: from morphology to molecules. *Virchows Arch* 2017; 471 (2): 257–69. DOI: 10.1007/s00428-017-2181-4
5. Sturm D., Witt H., Hovestadt V., Khuong-Quang D.-A., Jones D.T.W., Konermann C., et al. Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell* 2012; 22 (4): 425–37. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.08.024
6. Korshunov A., Ryzhova M., Hovestadt V., Bender S., Sturm D., Capper D., et al. Integrated analysis of pediatric glioblastoma reveals a subset of biologically favorable tumors with associated molecular prognostic markers. *Acta Neuropathol* 2015; 129 (5): 669–78. DOI: 10.1007/s00401-015-1405-4
7. Korshunov A., Capper D., Reuss D., Schrimpf D., Ryzhova M., Hovestadt V., et al. Histologically distinct neuroepithelial tumors with histone 3 G34 mutation are molecularly similar and comprise a single nosologic entity. *Acta Neuropathol* 2016; 131 (1): 137–46. DOI: 10.1007/s00401-015-1493-1
8. Lee J., Solomon D.A., Tihan T. The Role of Histone Modifications and

- Telomere Alterations in the Pathogenesis of Diffuse Gliomas in Adults and Children. *J Neurooncol* 2017; 132 (1): 1–11. DOI: 10.1007/s11060-016-2349-9
9. Alexandrescu S., Korshunov A., Lai S.H., Dabiri S., Patil S., Li R., et al. Epithelioid glioblastomas and anaplastic epithelioid pleomorphic xanthoastrocytomas – same entity or first cousins? *Brain Pathol* 2016; 26: 215–23. DOI: 10.1111/bpa.12295
 10. Kleinschmidt-DeMasters B.K., Aisner D.L., Birks D.K., Foreman N.K. Epithelioid GBMs show a high percentage of BRAFV600E mutation. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 685–98. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31827f9c5e
 11. Huillard E., Hashizume R., Phillips J.J., Griveau A., Ihrie R.A., Yasuyuki A., et al. Cooperative interactions of BRAFV600E kinase and CDKN2A locus deficiency in pediatric malignant astrocytoma as a basis for rational therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109 (22): 8710–5. DOI: 10.1073/pnas.1117255109
 12. Huse J.T., Snuderl M., Jones D.T.W., Brathwaite C.D. Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY): an epileptogenic neoplasm with oligodendroglioma-like components, aberrant CD34 expression, and genetic alterations involving the MAP kinase pathway. *Acta Neuropathol* 2017; 133 (3): 417–29. DOI: 10.1007/s00401-016-1639-9
 13. Noushmehr H., Weisenberger D.J., Diefes K., Phillips H.S., Pujara K., Berman B.P., et al. Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. *Cancer Cell* 2010; 17 (5): 510–22. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.03.017
 14. Killela P.J., Reitman Z.J., Jiao Y., Betegowda C., Agrawal N., Diaz L.A. Jr, et al. TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 6021–6. DOI: 10.1073/pnas.1303607110
 15. Wefers A.K., Stichel D., Schrimpf D., Coras R., Pages M., Tauziède-Espariat A., et al. Isomorphic diffuse glioma is a morphologically and molecularly distinct tumour entity with recurrent gene fusions of MYBL1 or MYB and a benign disease course. *Acta Neuropathol* 2020; 139 (1): 193–209. DOI: 10.1007/s00401-019-02078-w
 16. Miyata H., Ryufuku M., Kubota Y., Ochiai T., Niimura K., Hori T. Adult-onset angiocentric glioma of epithelioid cell-predominant type of the mesial temporal lobe suggestive of a rare but distinct clinicopathological subset within a spectrum of angiocentric cortical ependymal tumors. *Neuropathology* 2012; 32 (5): 479–91. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2011.01278.x
 17. Wu G., Broniscer A., McEachron T.A., Lu C., Paugh B.S., Becksfors J., et al. Somatic histone H3 alterations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas and non-brainstem glioblastomas. *Nat Genet* 2012; 44: 251–3. DOI: 10.1038/ng.1102
 18. Behjati S., Tarpey P.S., Presneau N., Scheipl S., Pillay N., Van Loo P., et al. Distinct H3F3A and H3F3B driver mutations define chondroblastoma and giant cell tumor of bone. *Nat Genet* 2013; 45: 1479–82. DOI: 10.1038/ng.2814
 19. Bender S., Tang Y., Lindroth A.M., Hovestadt V., Jones D.T., Kool M., et al. Reduced H3K27me3 and DNA hypomethylation are major drivers of gene expression in K27M mutant pediatric high-grade gliomas. *Cancer Cell* 2013; 24: 660–72. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.10.006
 20. Karremann M., Gielen G.H., Hoffmann M., Wiese M., Colditz N., Warmuth-Metz M., et al. Diffuse high-grade gliomas with H3 K27M mutations carry a dismal prognosis independent of tumor location. *Neuro Oncol* 2018; 20 (1): 123–31. DOI: 10.1093/neuonc/nox149
 21. Khuong-Quang D.-A., Buczkowicz P., Rakopoulos P. K27M mutation in histone H3.3 defines clinically and biologically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Acta Neuropathol* 2012; 124: 439–47. DOI: 10.1007/s00401-012-0998-0
 22. Fontebasso A.M., Papillon-Cavanagh S., Schwartzentruber J. Recurrent somatic mutations in ACVR1 in pediatric midline high-grade astrocytoma. *Nat Genet* 2014; 46: 462–6. DOI: 10.1038/ng.2950
 23. Wu G., Diaz A.K., Paugh B.S. St. Jude Children's Research Hospital-Washington University Pediatric Cancer Genome Project, The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. *Nat Genet* 2014; 46: 444–50. DOI: 10.1038/ng.2938
 24. Schwartzentruber J., Korshunov A., Liu X.-Y., Jones D.T.W., Pfaff E., Jacob K., et al. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature* 2012; 482: 226–231. DOI: 10.1038/nature10833
 25. Zenker E., Ray-Gallet D., Almouzni G. The double face of the histone variant H3.3. *Cell Res* 2011; 21: 421–34. DOI: 10.1038/cr.2011.14
 26. Pathak P., Jha P., Purkait S., Sharma V., Suri V., Sharma M.C., et al. Altered global histone-trimethylation code and H3F3A-ATRX mutation in pediatric GBM. *J Neurooncol* 2015; 121 (3): 489–97. DOI: 10.1007/s11060-014-1675-z
 27. Gerdes N., Fontebasso A.M., Albrecht S., Faury D., Jabado N. Pediatric high-grade astrocytomas: a distinct neuro-oncological paradigm. *Genome Med* 2013; 5 (7): 66. DOI: 10.1186/gm470
 28. Brat D.J., Verhaak R.G., Aldape K.D., Yung W.K., Salama S.R., Cooper L.A., et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med* 2015; 372 (26): 2481–98. DOI: 10.1056/NEJMoa1402121
 29. Broniscer A., Tatevossian R.G., Sabin N.D., Klimo P. Jr, Dalton J., Lee R., et al. Clinical, radiological, histological and molecular characteristics of paediatric epithelioid glioblastoma. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2014; 40 (3): 327–36. DOI: 10.1111/nan.12093
 30. Korshunov A., Chavez L., Sharma T., Ryzhova M., Schrim D. Epithelioid glioblastomas stratify into established diagnostic subsets upon integrated molecular analysis. *Brain Pathol* 2018; 28 (5): 656–62. DOI: 10.1111/bpa.12566
 31. Pollack I.F., Hamilton R., Sobol R.W., Nikiforova M.N., Lyons-Weiler M.A., LaFramboise W.A., et al. IDH1 mutations are common in malignant gliomas arising in adolescents: a report from the Children's Oncology Group. *Childs Nerv Syst* 2011; 27 (1): 87–94. DOI: 10.1007/s00381-010-1264-1
 32. Hasselblatt M., Jaber M., Reuss D., Grauer O., Bibo A., Terwey S., et al. Diffuse Astrocytoma, IDH-Wildtype: A Dissolving Diagnosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2018; 77 (6): 422–5. DOI: 10.1093/jnen/nly012
 33. Ramkissoon L.A., Horowitz P.M., Craig J.M., Ramkissoon S.H., Rich B.E., Schumacher S.E., et al. Genomic analysis of diffuse pediatric low-grade gliomas identifies recurrent oncogenic truncating rearrangements in the transcription factor MYBL1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 110 (20): 8188–93.
 34. Ramkissoon S.H., Bandopadhyay P., Hwang J., Ramkissoon L.A., Greenwald N.F., Schumacher S.E., et al. Clinical targeted exome-based sequencing in combination with genome-wide copy number profiling: precision medicine analysis of 203 pediatric brain tumors. *Neuro Oncol* 2017; 19 (7): 986–96. DOI: 10.1093/neuonc/now294
 35. Chiang J., Harreld J.H., Tinkle C.L., Moreira D.C., Li X., Acharya S., et al. A single-center study of the clinicopathologic correlates of gliomas with a MYB or MYBL1 alteration. *Acta Neuropathol* 2019; 138 (6): 1091–2. DOI: 10.1007/s00401-019-02081-1

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 17.09.2021
Принята к печати 15.10.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-78-88

Светлоклеточная саркома почки у детей: клинические характеристики и результаты терапии

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

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

Контактная информация:

Смирнова Лилия Андреевна, врач-детский онколог отделения клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: liliya.smirnova94@mail.ru

Светлоклеточная саркома почки (СКСП) – редкое злокачественное новообразование у детей, на долю которого приходится 2–5% всех опухолей почек. Целью исследования явилось изучение результатов терапии пациентов с СКСП, получавших лечение в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Проведен ретроспективный анализ пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом СКСП, получавших лечение за период с января 2012 г. по февраль 2020 г. (98 мес). Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Анализировались демографические характеристики, клинические симптомы, метод постановки диагноза, объем проведенной терапии, исходы. Пациенты получали лечение по протоколам группы SIOP-RTSG (SIOP 93-01, SIOP-2001, SIOP-RTSG-2016). Оценка распространенности процесса проводилась по классификации SIOP. Общая и бессобытийная выживаемость оценивались по методу Каплана–Майера. Анализ выживаемости проведен на 01.03.2021. В исследование включены 10 пациентов с СКСП. Медиана возраста на момент постановки диагноза СКСП составила 30,1 месяца (разброс 13,5–70,8 месяца). Все пациенты были лицами мужского пола. Длительность от возникновения первых симптомов/выявления опухоли до постановки диагноза составила 0,8 мес (разброс 0,1–3,2 мес). Диагноз установлен на основании клинико-рентгенологических данных ($n = 9$) и гистологического исследования биоптата опухоли ($n = 1$). Отдаленные метастазы на момент постановки диагноза выявлены у 1 (10%) пациента (локализация метастазов – легкие). Медиана объема опухоли составила 439 см³ (разброс 256–996 см³). Предоперационная полихимиотерапия (ПХТ) проведена всем больным (режим AV (актиномицин Д, винкристин) у 7 (70%) пациентов). При оценке динамики размеров опухоли после предоперационной ПХТ отмечено ее сокращение у 3/10 пациентов (у 1/7 при режиме AV), увеличение у 5/10 и стабилизация у 2/10 больных. Хирургическое лечение в объеме нефрэктомии проведено у всех пациентов. В 1 (10%) случае документирован интраоперационный разрыв опухоли. У 1 (10%) больного проведена торакотомия слева для исключения легочных метастазов. Распределение пациентов по локальным стадиям: I стадия – 4/10 (40%), II стадия – 2/10 (20%), III стадия – 4/10 (40%) (включая 1 больного с отдаленными метастазами). Адьювантная химиотерапия проводилась всем пациентам в соответствии со схемой лечения группы высокого риска: 7 пациентов получили 4–5-компонентный режим терапии, 3 – режим AVD (актиномицин Д, винкристин, доксорубицин). Лучевая терапия проводилась 6/10 (60%) пациентам. Исходы: 9/10 (90%) – живы, 1/10 (10%) пациент погиб (смерть, не связанная с опухолью). Трехлетняя бессобытийная выживаемость и общая выживаемость составили 78,8% (95% доверительный интервал (ДИ) 52,5–100) и 90,0% (95% ДИ 71,4–100) соответственно. Проведение комплексной интенсивной программной терапии у пациентов с СКСП позволяет добиться удовлетворительных результатов.

Ключевые слова: светлоклеточная саркома почки, полихимиотерапия, лучевая терапия, дети

Смирнова Л.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 78–88. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-78-88

Clear cell sarcoma of the kidney in children: clinical characteristics and treatment results

L.A. Smirnova, M.V. Telshova, N.N. Merkulov, A.M. Mitrofanova, G.V. Tereshchenko, D.G. Akhaladze, A.V. Nechesnyuk, D.T. Utalieva, A.Yu. Usychkina, T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov

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

Correspondence:

Liliya A. Smirnova, a pediatric oncologist at the Department of Clinical Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: liliya.smirnova94@mail.ru

Clear cell sarcoma of the kidney (CCSK) is a rare malignant renal tumor in children, which accounts for 2–5% of pediatric kidney malignancies. The aim of the study was to analyze the results of therapy of patients with CCSK treated in Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Retrospective analysis of patients with a histologically confirmed diagnosis of CCSK treated for the period 01.2012–02.2020 (98 months) was done. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the D. Rogachev NMRCPOI of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Demographic characteristics, clinical symptoms, methods of diagnosis, and treatment modalities were analyzed. Patients were treated according to the protocols of the SIOP-RTSG group (SIOP 93-01, SIOP-RTSG-2016). The stage was assigned according to the SIOP classification. Overall and event-free survival was assessed by the Kaplan–Mayer method. The analysis of the results was carried out on 01.03.2021. The analysis included 10 patients with CCSK. The median age at the time of diagnosis of CCSK was 30.1 months (range 13.5–70.8 months). All patients were male. The duration from the onset of the first symptoms/detection of the tumor to the diagnosis was 0.8 months (range 0.1–3.2 months). The diagnosis was established on the basis of clinical and radiological data ($n = 9$) and biopsy ($n = 1$). Distant metastases at

the time of diagnosis were detected in 1 (10%) patient (localization of metastases - lungs). The median tumor volume was 439 cm³ (range 256–996 cm³). Preoperative chemotherapy was performed in all patients (AV regimen (actinomycin D, doxorubicin) in 7 (70%) patients). Assessment of response after preoperative chemotherapy showed tumor regression in 3/10 (in 1/7 with AV regimen), tumor progression in 5 and stable disease in 2 patients. Surgical treatment in the extent of nephrectomy was performed in all patients. In 1 (10%) case, intraoperative tumor rupture was documented. Distribution of patients by local stages: I – 4/10 (40%), II – 2/10 (20%), III – 4/10 (40%) (including 1 patient with distant metastases). In 1 patient, a left thoracotomy was performed to exclude lung metastases. Adjuvant chemotherapy was performed in all patients in accordance with the relevant protocols of the high-risk group: 7 – 4–5-drug regimen, 3 – AVD regimen (actinomycin D, vincristine, doxorubicin). Radiation therapy was performed in 6/10 (60%) patients. Outcomes: 9/10 (90%) – alive, 1/10 (10%) patient died (non-tumor-related death). 3-year event-free survival and overall survival were 78.8% (95% confidence interval (CI) 52.5–100) and 90.0% (95% CI 71.4–100) respectively. Intensive program therapy in patients with CCSK allows to achieve satisfactory results of treatment.

Key words: clear cell sarcoma of the kidney, polychemotherapy, radiation therapy, children

Smirnova L.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 78–88.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-78-88

Светлоклеточная саркома почки (СКСП) – редкое злокачественное новообразование у детей, на долю которого приходится 2–5% всех опухолей почек. Это вторая по частоте встречаемости опухоль почек у детей после нефробластомы [1].

Впервые СКСП была описана в 1970 г. J.M. Kidd [2] и исторически называлась «костнометастазирующая опухоль почки» [3], отражая ее склонность к метастазированию в кости.

Улучшение диагностики, основанное на использовании спектра иммуногистохимических маркеров и понимании молекулярных механизмов канцерогенеза при данном виде опухоли, внедрение более интенсивных программ терапии СКСП у детей привело к повышению показателей бессобытийной (БСВ) и общей (ОВ) выживаемости, которые достигают 78% и 86% соответственно [4].

В российской научной литературе отсутствуют описания больших групп пациентов с СКСП и результатов лечения данного вида злокачественных новообразований (ЗНО) почек у детей.

Целью настоящей публикации явилось изучение результатов терапии пациентов с СКСП, получавших лечение в условиях ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом СКСП за период с января 2012 г. по февраль 2020 г. (98 мес). В указанный период времени в условиях ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева обследовались и получали различные этапы лечения 11 пациентов с СКСП. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

В настоящий анализ были включены только пациенты с СКСП, получавшие программную терапию по протоколам Группы по изучению опухолей почек Международного общества детских онкологов (SIOP Renal Tumor Study Group, SIOP-RTSG). Из 11 зарегистрированных пациентов с СКСП 1 был исключен

из дальнейшего анализа, поскольку в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева ему проведен только этап локальной лучевой терапии, а системная терапия осуществлялась по протоколу лечения сарком мягких тканей в другом федеральном центре. Таким образом, в настоящий анализ включены 10 пациентов с СКСП, получавших программную терапию.

В рамках разработанной маршрутизации больных с опухолями почек и налаженного межцентрового взаимодействия только 1 пациент первично был госпитализирован и получил все этапы программной терапии в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, остальные больные поступали на этапы проведения локального контроля после инициации специфической терапии в региональных центрах.

Обследование проводилось по стандартному алгоритму согласно протоколам группы SIOP-RTSG (SIOP 93-01, SIOP-2001, SIOP-RTSG-2016), включавшему компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки с внутривенным контрастированием, КТ/магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и доплерографию сосудов бассейна нижней полой вены. Преимущественно диагноз устанавливался на основании клинко-рентгенологических данных. После верификации диагноза СКСП дополнительные обследования включали КТ/МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием и сцинтиграфию с бисфосфонатами, мечеными технецием (^{99m}Tc).

Оценка распространенности процесса и гистологическая классификация опухолей почек осуществлялись по критериям SIOP для детских ренальных опухолей [5, 6]. Терапия пациентов с СКСП проводилась согласно протоколам группы SIOP-RTSG (SIOP 93-01, SIOP-2001, SIOP-RTSG-2016) [4].

Объем и длительность предоперационной полихимиотерапии (ПХТ) определялись в зависимости от распространенности опухолевого процесса. Пациенты с локализованной формой опухолей почек получали 4-недельную предоперационную ПХТ в режиме AV (актиномицин Д, винкристин), дети с метастатиче-

ской формой – 6-недельную ПХТ в режиме AVD (актиномицин Д, винкристин, доксорубин). Пациентам с инициально подтвержденным диагнозом СКСП рекомендовалось проведение интенсивной цикловой ПХТ для больных группы высокого риска. Хирургический этап осуществлялся на 5-й и 7-й неделях соответственно и включал в себя проведение нефрэктомии на стороне поражения.

Адьювантная химиотерапия (ХТ) проводилась в соответствии с протоколами группы высокого риска [4]. Согласно протоколу SIOP 93-01 пациенты группы высокого риска независимо от стадии заболевания получали адьювантную ХТ, состоящую из 4 препаратов (этопозид, карбоплатин, ифосфамид, доксорубин). В рамках протокола SIOP-2001 у пациентов с I стадией СКСП послеоперационная ПХТ включала режим AVD, больным с II–IV стадией проводился режим из 4 препаратов (этопозид, карбоплатин, циклофосфамид, доксорубин). В рамках протокола RTSG-SIOP-2016 всем пациентам с верифицированным диагнозом СКСП рекомендовалось проведение 5-компонентной ПХТ (этопозид, карбоплатин, ифосфамид, циклофосфамид, доксорубин) (таблица 1).

Локальная лучевая терапия на область ложа опухоли проводилась пациентам с локальными стадиями II и III. Дозы лучевой терапии варьировали в зависимости от протокола (таблица 1). Тотальное облучение брюшной полости проводилось при диффузном внутрибрюшном опухолевом поражении и/или большом интраоперационном разрыве опухоли. Тотальное облучение легких проводилось всем пациентам с метастатическим поражением легких в суммарной очаговой дозе (СОД) 15 Гр.

Для проведения настоящего анализа использовались следующие характеристики: пол, возраст на момент постановки диагноза, наличие или отсутствие отдаленных метастазов, наличие опухоль-ассоциированного тромбоза почечной

вены и нижней полой вены, стадия заболевания, протокол терапии, объем оперативного вмешательства (включая оценку интраоперационных осложнений, таких как разрыв опухоли) и лучевой терапии, длительность наблюдения и ответ на проведенную терапию.

Сбор информации о пациентах проводили с использованием первичной медицинской документации (истории болезни) и электронной базы данных ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Информация об этапах лечения, проведенных за пределами учреждения, была получена из сопроводительной медицинской документации (выписной эпикриз, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования). Регистрация полученных данных осуществлялась в исследовательской базе с использованием программы Microsoft Excel 2016. Анализ данных проводился в специализированном статистическом пакете XLSTAT. Оценка выживаемости осуществлялась по методу Каплана–Майера. При расчете 95% доверительных интервалов (ДИ) была применена формула Гринвуда. ОВ определялась в качестве временного интервала между датой постановки диагноза и датой смерти (независимо от причины) или датой последнего наблюдения. Пациенты, потерянные из-под наблюдения, цензурировались на дату последнего осмотра. БСВ определялась как промежуток времени от даты постановки диагноза до даты прогрессирования или рецидива, развития второй опухоли, даты смерти или даты последнего наблюдения, в зависимости от того, какое событие произошло раньше. Оценка выживаемости проводилась по состоянию на 01.03.2021.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее исследование были включены 10 пациентов. Медиана возраста на момент постановки диагноза СКСП составила 30,1 месяца (разброс

Таблица 1
Схема терапии пациентов с СКСП

Table 1
Treatment schedule for patients with clear cell sarcoma of the kidney (CCSK)

Протокол Protocol	Предоперационная ХТ Preoperative chemotherapy	Послеоперационная ХТ Postoperative chemotherapy	Лучевая терапия Radiation therapy
SIOP 93-01	Локализованная форма: AV Метастатическая форма: AVD Localized disease: AV Metastatic disease: AVD	Стадия I–IV: этопозид, карбоплатин, ифосфамид, доксорубин Stage I–IV: etoposide, carboplatin, ifosfamide, doxorubicin	Локальная стадия II–III: 25–30 Гр Local stage II–III: 25–30 Gy
SIOP-2001	Локализованная форма: AV Метастатическая форма: AVD Localized disease: AV Metastatic disease: AVD	Стадия I: AVD Стадия II–IV: этопозид, карбоплатин, циклофосфамид, доксорубин Stage I: AVD Stage II–IV: etoposide, carboplatin, cyclophosphamide, doxorubicin	Локальная стадия II–III: 25,2 Гр Local stage II–III: 25.2 Gy
RTSG-SIOP-2016	Локализованная форма: AV Метастатическая форма: AVD Localized disease: AV Metastatic disease: AVD	Стадия I–IV: этопозид, карбоплатин, ифосфамид, циклофосфамид, доксорубин Stage I–IV: etoposide, carboplatin, ifosfamide, cyclophosphamide, doxorubicin	Локальная стадия II–III: 10,8 Гр +/- буст на макроскопический остаток: 10,8 Гр Local stage II–III: 10.8 Gy +/- boost to macroscopic residual disease: 10.8 Gy

Note. AV regimen: actinomycin D, doxorubicin; AVD regimen: actinomycin D, vincristine, doxorubicin

13,5–70,8 месяца). Все пациенты были лицами мужского пола. Клиническая картина включала увеличение объема живота ($n = 4$), пальпируемое образование в брюшной полости ($n = 4$), интоксикационный синдром ($n = 1$), в 1 случае опухоль была выявлена случайно. Длительность от возникновения первых клинических симптомов/выявления опухоли до постановки диагноза составила 0,8 мес (разброс 0,1–3,2). Медиана объема опухоли составила 439 см³ (разброс 256–996 см³). Характеристика исследуемой когорты пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2
Клинические особенности, лечение и исход пациентов с СКСП

Table 2
Clinical features, treatment and outcomes of patients with CCSK

Пациент Patient	Возраст, годы Age, years	Пол Sex	Локализация Localization	Симптомы Symptoms	Протокол Protocol	Предоперационная ПХТ Preoperative polychemotherapy	Ответ на предоперационную ПХТ Response to preoperative polychemotherapy	Операция Surgery	Локальная стадия Local stage	Постоперационная ПХТ Postoperative polychemotherapy	Лучевая терапия Radiation therapy	Исход, статус по заболеванию Outcome, disease status	Длительность наблюдения, мес Follow-up period, months
1	5	Мужской Male	Слева On the left	Случайная находка Incidental finding	SIOP-93-01	HR	Сокращение на 28,2% Reduction by 28.2%	Нефрэктомия Nephrectomy	III	Carbo, VP, IFO, Dox	Ложе опухоли Tumor bed	Смерть Dead	12,0
2	5,6	Мужской Male	Справа On the right	Увеличение объема живота Abdominal swelling	SIOP-2001	AVD + HR	Сокращение на 60% Reduction by 60%	Нефрэктомия, R2-резекция Nephrectomy R2 resection	III	Carbo, VP, Cyclo, Dox	Ложе опухоли, ТОВ, ТОЛ Tumor bed, TAI, TLI	Локальная прогрессия, 18,1 мес. Жив после события, нет данных Local progression at 18.1 months. Alive after the event, no data available	70,7
3	1,5	Мужской Male	Слева On the left	Пальпируемое образование в брюшной полости Palpable abdominal mass	SIOP-2001	AVD	Стабилизация Stabilization	Нефрэктомия Nephrectomy	I	AVD	–	Жив, ПО Alive, CR	66,2
4	5,8	Мужской Male	Слева On the left	Интоксикационный синдром Constitutional symptoms	SIOP-2001	AV	Стабилизация Stabilization	Нефрэктомия Nephrectomy	I	AVD	–	Жив, ПО Alive, CR	63,9
5	1,1	Мужской Male	Справа On the right	Пальпируемое образование в брюшной полости Palpable abdominal mass	SIOP-RTSG-2016	AV	Увеличение на 23,1% Increase by 23.1%	Нефрэктомия Nephrectomy	II	Carbo, VP, IFO/ Cyclo, Dox	Ложе опухоли Tumor bed	Жив, ПО Alive, CR	35,1
6	1,7	Мужской Male	Слева On the left	Увеличение объема живота Abdominal swelling	SIOP-RTSG-2016	AV	Увеличение на 181,3% Increase by 181.3%	Нефрэктомия Nephrectomy	I	Carbo, VP, IFO/ Cyclo, Dox	–	Жив, ПО Alive, CR	32,1
7	2,6	Мужской Male	Справа On the right	Пальпируемое образование в брюшной полости Palpable abdominal mass	SIOP-2001	AV	Увеличение на 17,6% Increase by 17.6%	Нефрэктомия Nephrectomy	I	AVD	–	Жив, ПО Alive, CR	57,8

В 9 (90%) из 10 случаев диагноз устанавливался на основании клинко-рентгенологических данных. В 1 случае (пациент №1) диагноз СКСП верифицирован путем инициального проведения открытой биопсии образования. В случае пациента №3 инициальное проведение пункционной биопсии опухоли не позволило установить корректный диагноз в связи с малым количеством забранного гистологического материала. Морфологическая картина биоптата опухоли была неоднозначной, что привело к неправильному гистологическому заключению «саркоматоидный вариант нефробластомы».

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
8	3,4	Мужской Male	Справа On the right	Увеличение объема живота Abdominal swelling	SIOP-RTSG-2016	AV	Сокращение на 35,8% Reduction by 35.8%	Нефрэктомия, R2-резекция Nephrectomy R2 resection	III	Carbo, VP, IFO/Cyclo, Dox	Ложе опухоли Tumor bed	Жив, ПО Alive, CR	36,3
9	1,6	Мужской Male	Справа On the right	Пальпируемое образование в брюшной полости Palpable abdominal mass	SIOP-RTSG-2016	AV	Увеличение на 24,2% Increase by 24.2%	Нефрэктомия Nephrectomy	II	Carbo, VP, IFO/Cyclo, Dox	Ложе опухоли Tumor bed	Жив, ПО Alive, CR	18,8
10	2,3	Мужской Male	Слева On the left	Увеличение объема живота Abdominal swelling	SIOP-RTSG-2016	AV	Увеличение на 38,3% Increase by 38.3%	Нефрэктомия Nephrectomy	III	Carbo, VP, IFO/Cyclo, Dox	ТОБ TAI	Жив, ПО Alive, CR	12,8

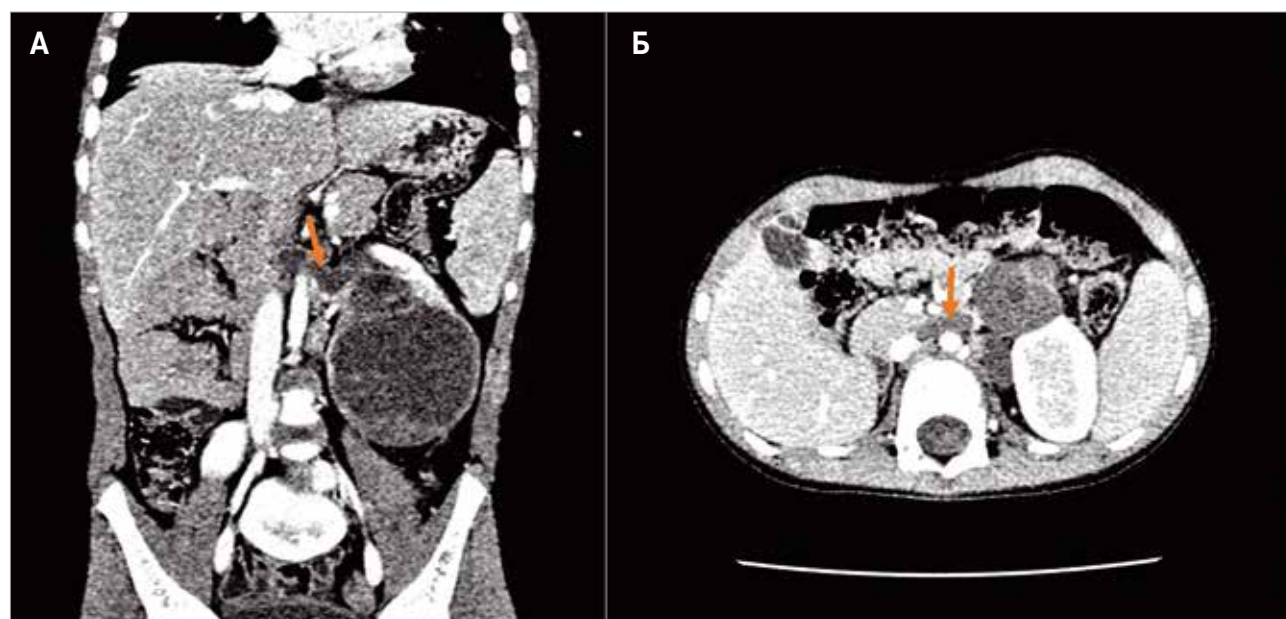
Примечание. ТОБ – тотальное облучение брюшной полости; ТОЛ – тотальное облучение легких; ПО – полный ответ; Carbo – карбоплатин; VP – этопозид; IFO – ифосфамид; Cyclo – циклофосфамид; DOX – доксорубин; HR – режим высокого риска
Note. TAI – total abdominal irradiation; TLI – total lung irradiation; CR – complete response; Carbo – carboplatin; VP – etoposide; IFO – ifosfamide; Cyclo – cyclophosphamide; DOX – doxorubicin; HR – high risk regimen

Рисунок 1

Компьютерные томограммы органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастным усилением: А – коронарный срез; Б – аксиальный срез. При переходе левой почечной вены в нижнюю полую вену определяется тромб (указан стрелками)

Figure 1

CT scans of the chest, abdomen and lesser pelvis with contrast enhancement: A – coronal plane; Б – axial plane. A thrombus is visualized at the junction of the left renal vein and the inferior vena cava (indicated by the arrows)



По данным рентгенологических исследований у 2 пациентов выявлен опухоль-ассоциированный тромбоз, у 1 из больных отмечалось распространение тромба в нижнюю полую вену (рисунок 1).

Терапия всех больных проводилась согласно рекомендациям протокола группы SIOP-RTSG: 1 пациент получал лечение по протоколу SIOP 93-01, 4 – по протоколу SIOP-2001, 5 – согласно протоколу SIOP-RTSG-2016.

Предоперационная ПХТ в режиме AV проведена 7 (70%) пациентам с локализованной формой заболевания, 6-недельный режим AVD – 1 (10%) больному (№2) с наличием инициальных метастазов. У пациента №2 с метастатическим поражением легких отмечалось также массивное поражение забрюшинных

лимфатических узлов, в связи с чем неоадьювантная ПХТ была продлена за счет 2 курсов интенсивной ПХТ в целях снижения риска развития интраоперационного разрыва опухоли. У пациента №1 с инициально морфологически верифицированным диагнозом СКСП в качестве неоадьювантной ХТ использовался режим для больных группы высокого риска согласно рекомендациям протокола SIOP 93-01 (3 курса терапии). У пациента №3 в региональном центре начато проведение режима AVD в связи с подозрением на наличие легочных метастазов, однако после пересмотра инициальных данных визуализации в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и исключения метастатического поражения легких неоадьювантная терапия модифицирована за счет сокра-

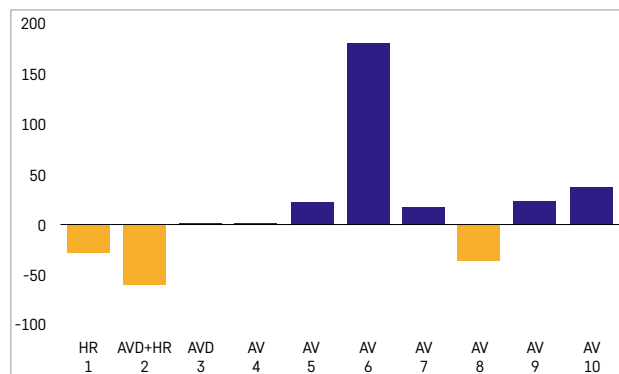
щения курса до 4 нед и отмены второго введения доксорубина.

При оценке ответа на проведенную предоперационную ПХТ получены следующие результаты: в большинстве случаев на фоне терапии в режиме AV (5/7 пациентов) наблюдалось увеличение образования. Сокращение образования в основном отмечалось у больных, получавших более интенсивную 3–4-компонентную терапию (рисунок 2).

Рисунок 2

Ответ на предоперационную ПХТ у пациентов с СКСП

Figure 2
Response to preoperative polychemotherapy (PCT) in patients with CCSK



Хирургическое лечение в объеме нефрэктомии проведено у всех больных (10/10). У пациента №2 операция носила макроскопически нерадикальный характер (R2-резекция) ввиду массивного поражения забрюшинных лимфатических узлов. В другом случае (пациент №8) по данным послеоперационной визуализации отмечалось наличие макроскопически остаточной опухоли, таким образом, объем резекции оценен как R2. Интраоперационные осложнения наблюдались только у пациента №10 в виде разрыва опухолевых кист в момент проведения нефрэктомии.

Оперативное вмешательство в объеме торако-томии, метастазэктомии выполнено пациенту №3 с сомнительными очагами в легких, что позволило исключить их метастатическое поражение, дезэскалировать объем адъювантной ПХТ и отказаться от проведения лучевой терапии. Единственному в нашей когорте пациенту (№2) с доказанными инициальными легочными метастазами, учитывая нивелирование очагов в легких после предоперационной ПХТ, в дальнейшем метастазэктомия не проводилась.

Таким образом, распределение больных по локальным стадиям было следующим: I стадия – 4 (40%), II стадия – 2 (20%), III стадия – 4 (40%) (к данной локальной стадии также отнесен 1 пациент с отдаленными метастазами). Причины постановки III стадии включали: в 2 случаях поражение регионарных лимфатических узлов, в 1 – положительные края резекции, в 1 – интраоперационный разрыв опухоли.

Адъювантная ХТ проводилась всем пациентам в соответствии с протоколами группы высокого риска: 7 (70%) больных получили 4–5-компонентный режим терапии, 3 (30%) – режим AVD. У пациента №3 с локальной стадией I, у которого было исключено метастатическое поражение легких, проведена послеоперационная ПХТ в режиме AVD.

Лучевая терапия проводилась всем пациентам, начиная со II стадии заболевания. Суммарно лучевая терапия проведена 6 (60%) пациентам. Тотальное облучение брюшной полости проводилось в 2 случаях. В первом случае (пациент №2) проводилось тотальное облучение брюшной полости в связи с массивным поражением забрюшинных лимфатических узлов, а также тотальное облучение легких, учитывая их метастатическое поражение. Во втором случае (пациент №10) выполнено тотальное облучение брюшной полости за счет интраоперационного разрыва опухолевых кист. Остальные пациенты получали лучевую терапию на область фланка со стороны инициального поражения.

У пациента №2 с IV стадией заболевания и массивным поражением забрюшинных лимфатических узлов после проведения R2-резекции наблюдалась локальная прогрессия через 18 мес от постановки диагноза. На момент последнего осмотра после проведения противорецидивной терапии ребенок был жив, при этом длительность наблюдения от момента постановки диагноза составила 70,7 мес.

У пациента №5 отмечалось подозрение на прогрессию заболевания в виде появления образования в области 9-го ребра справа через 22,5 мес от окончания специфической терапии, однако после гистологической верификации данное образование трактовано как остеохондрома (рисунок 3). Таким образом, прогрессия заболевания исключена.

Из 10 пациентов, включенных в настоящий анализ, 9 (90%) живы, 1 больной умер на фоне проведения интенсивной адъювантной цикловой ПХТ (после 7-го курса) от инфекционных осложнений, развившихся на фоне индуцированной аплазии кроветворения.

В настоящий момент 9 пациентов находятся в процессе динамического наблюдения после окончания терапии: живы без события – 8, жив после прогрессии – 1. Медиана наблюдения за пациентами составила 35,7 мес (разброс 12,0–70,7 мес). Трехлетняя БСВ и ОВ составили 78,8% (95% ДИ 52,5–100) и 90,0% (95% ДИ 71,4–100) соответственно (рисунок 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

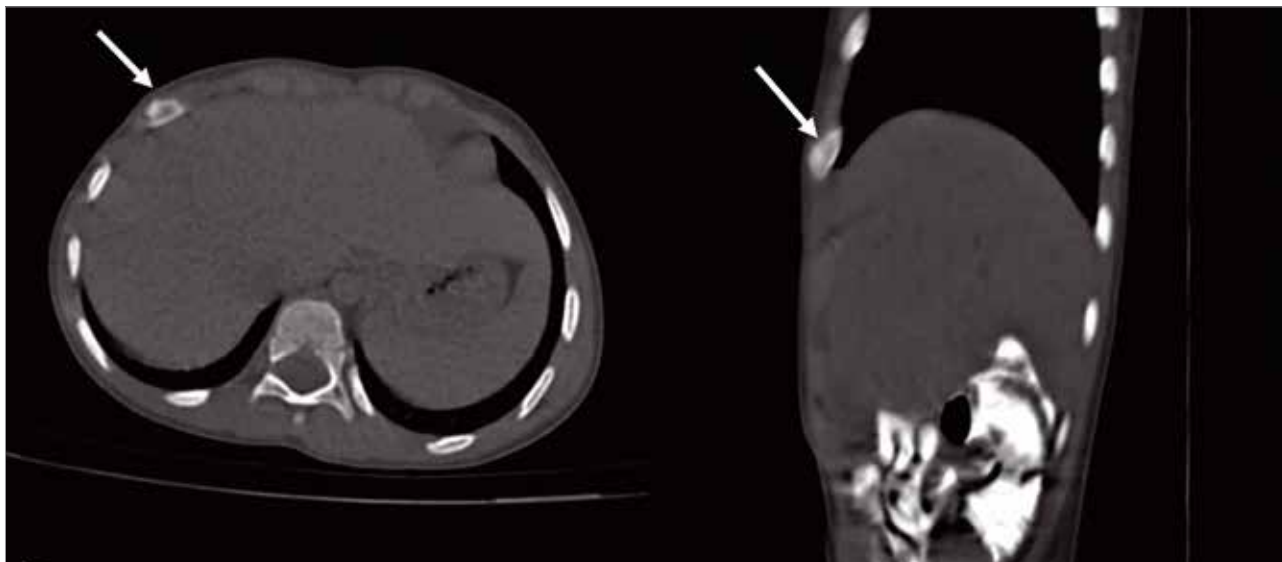
СКСП рассматривается как редкая первичная опухоль почек у детей раннего возраста, что диктует необходимость проведения дифференциальной

Рисунок 3

Компьютерные томограммы органов грудной клетки без контрастного усиления: А – аксиальный срез; Б – сагиттальный срез. Участок нарушения костной структуры переднего отрезка 9-го ребра справа (указан стрелками)

Figure 3

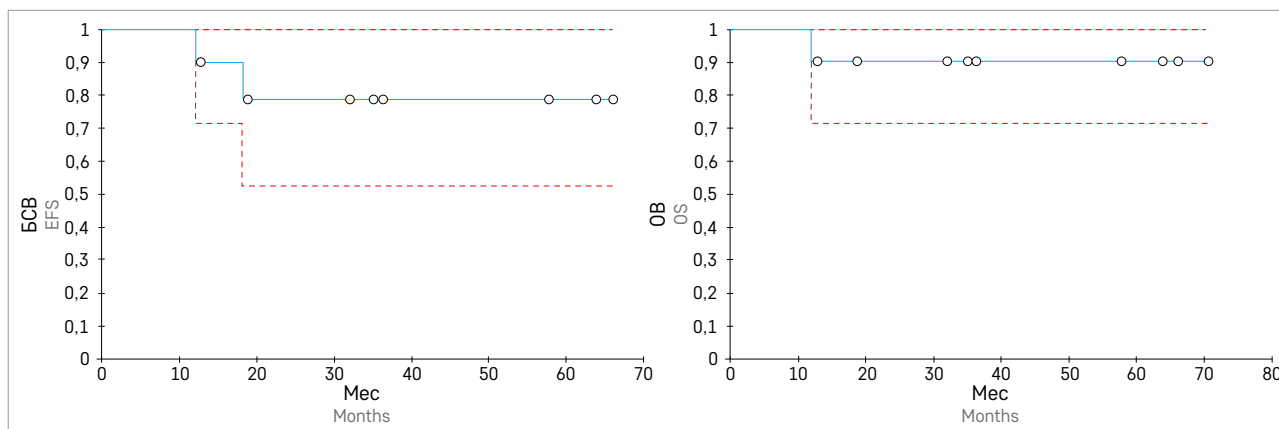
CT scans of the chest organs without contrast enhancement: A – axial plane; Б – sagittal plane. The area of bone damage in the anterior part of the 9th rib on the right (indicated by the arrows)

**Рисунок 4**

Показатели БСВ и ОВ пациентов с СКСП

Figure 4

Event-free (EFS) and overall (OS) survival of patients with CCSK



диагностики в первую очередь с нефробластомой. По данным крупного международного популяционного исследования, изучавшего эпидемиологию опухолей почек у детей и подростков, на долю СКСП пришлось 3% всех случаев новообразований почек у пациентов 0–14 лет за период 2001–2010 гг. ($n = 431$), стандартизованный показатель заболеваемости составил 0,02 на 100 тыс. детского населения [7].

СКСП характерна для детей в возрасте от 2 до 3 лет, на данный возрастной интервал приходится 50% случаев заболевания, при этом опухоль крайне редко встречается у детей первых 6 месяцев жизни. Медиана возраста на момент постановки диагноза составляет 36 месяцев [8]. В отличие от нефробластомы для СКСП характерно преобладание лиц мужского пола (соотношение мальчики:девочки

варьирует от 1,8:1 до 2,04:1) [7]. Билатеральное поражение при СКСП встречается крайне редко и, вероятно, имеет метастатический характер, а не первично-множественное течение [1].

Полученные нами результаты на репрезентативной когорте пациентов, получавших терапию согласно протоколам группы SIOP-RTSG, соответствуют международным данным [8]. В нашей группе больных медиана возраста на момент постановки диагноза СКСП составила 30,1 месяца, что сопоставимо с опубликованными ранее исследованиями. Не было отмечено ни одного пациента в возрасте младше 1 года. Интересным наблюдением явилось то, что все больные были представлены лицами мужского пола. Случаев с билатеральным поражением выявлено не было.

Клинические симптомы при СКСП неспецифичны и аналогичны клиническим проявлениям при нефробластоме в виде увеличения размеров живота, абдоминального болевого синдрома, макрогематурии, повышения артериального давления [1]. Наши собственные данные также свидетельствуют о неспецифической клинической симптоматике на момент постановки диагноза. Необходимо подчеркнуть, что период от момента возникновения первых симптомов и/или выявления опухоли до постановки диагноза был достаточно коротким и составил 0,8 мес (разброс 0,1–3,2 мес).

Отдаленные метастазы на момент постановки диагноза СКСП выявляются относительно редко, так, по данным Gooskens S. и соавт. [1], обобщивших международный опыт лечения этого вида опухоли, метастазы были отмечены лишь у 6% пациентов. При этом, по литературным данным, наиболее частыми инициальными локализациями метастазирования при СКСП являются лимфатические узлы (59%), кости (13%), легкие (10%) и печень (9%) [1]. В описанной нами группе пациентов лишь у 1 больного были отмечены отдаленные метастазы в легких на момент постановки диагноза, что составило 10%.

Гистологически СКСП характеризуется выраженным морфологическим разнообразием, включающим 9 гистологических паттернов, таких как классический, миксоидный, склерозирующий, клеточный и эпителиоидный, палисадный, веретеноклеточный, узорчатый (storiform) и анапластический [8]. Данные гистологические варианты не имеют прогностической ценности, но часто вызывают трудности при проведении дифференциальной диагностики СКСП и других опухолей почек у детей, таких как бластный и стромальный типы нефробластомы, врожденная мезобластная нефрома, саркома Юинга, злокачественная рабдоидная опухоль почки, а также почечно-клеточная карцинома.

Необходимо подчеркнуть, что морфологическая верификация диагноза СКСП требует обязательного пересмотра гистологического материала, который должен проводиться опытным патоморфологом в целях исключения вероятности ошибки. Анализ, проведенный R. Furtwangler и соавт. в 2013 г., показал, что в исследованиях SIOP 93-01 и SIOP-2001 27% диагнозов было установлено некорректно [9].

Важным для правильной постановки диагноза является проведение иммуногистохимического исследования. Маркерами, характерными для СКСП, является Cyclin D1 и BCOR [4]. При этом выявление экспрессии BCOR иммуногистохимическим методом не зависит от варианта молекулярно-генетических событий [10].

В настоящее время описаны молекулярно-генетические маркеры, включающие внутренние tandemные дупликации гена *BCOR* (*BCOR*-internal tandem duplication, *BCOR*-ITD) [4] и хромосомную транслокацию *t*(10;17), приводящую к образованию химерных генов *YWHAЕ-NUTM2*, что отличает СКСП от других опухолей почек детского возраста. Tandemные дупликации гена *BCOR* рассматриваются как основное молекулярно-генетическое событие при СКСП у детей, впервые описанное в 2015 г. 3 независимыми исследовательскими группами [11–13]. Частота выявления *BCOR*-ITD варьировала от 85 до 100% [11–13]. Транслокация *t*(10;17) (химерный ген *YWHAЕ-NUTM2*) выявляется в 6,4–12% случаев [14, 15], при этом клинически данное молекулярно-генетическое событие коррелирует с ранним возрастом, меньшей медианой объема опухоли и отсутствием I стадии заболевания [15]. *BCOR*-ITD и *YWHAЕ-NUTM2* рассматриваются как взаимоисключающие генетические события, но не объясняют все случаи заболевания СКСП [14]. Так, в качестве 3-го молекулярного события у пациентов с СКСП описан химерный ген *BCOR-CCBN3* [16].

Интересным является то, что как *BCOR*-ITD, так и химерный ген *YWHAЕ-NUTM2* описан у детей раннего возраста с опухолями мягких тканей, включая недифференцированную круглоклеточную саркому и примитивную миксоидную мезенхимальную опухоль младенцев [17], что указывает на общность патогенеза данных заболеваний с СКСП.

Большой интерес представляют результаты недавно опубликованного исследования, направленного на выявление корреляции иммунофенотипа и генотипа опухоли у пациентов с СКСП [18]. Авторами были проведены молекулярно-генетическое и иммуногистохимическое исследования архивных образцов СКСП от 68 пациентов. Было показано, что *BCOR*-ITD выявлялись у 54 (79%) пациентов, химерный ген *YWHAЕ-NUTM2* – лишь у 1 (1,5%), случаев с наличием химерного гена *BCOR-CCBN3* отмечено не было. Важной находкой явилось то, что 13 (19%) случаев характеризовались как трижды негативные, при которых анализируемые генетические события выявлены не были. Исходя из вышеперечисленного, была предложена панель из 3 иммуногистохимических маркеров (CCND1, TLE1, BCOR), позволяющая четко дифференцировать СКСП от других опухолей почек детского возраста. Один из указанных маркеров был положительным во всех анализируемых случаях СКСП. При этом важным наблюдением явилось то, что 10 (14,7%) случаев характеризовались как BCOR-негативные (наиболее часто трижды негативные), в то время как экспрессия TLE1 отмечалась в 94% случаев, а CCND1 во всех [18].

Принимая во внимание наличие у большинства пациентов с СКСП характерных молекулярно-генетических маркеров, перспективным представляется разработка методов жидкостной биопсии, основанной на анализе свободно циркулирующей опухолевой ДНК. Пилотные работы на ограниченном числе пациентов показали выполнимость данной методики, направленной на детекцию *BCOR-ITD*, что, однако, требует валидации на большем числе больных [19].

В описанной нами группе пациентов диагноз преимущественно устанавливался на основании клиничко-рентгенологических данных, учитывая внедренные в клиническую практику рекомендации группы SIOP-RTSG. В 2/10 случаях по решению лечащих врачей предпринималась попытка инициальной морфологической верификации: в первом случае проведение толстоигльной биопсии не позволило поставить корректный диагноз, что привело к постановке ложного диагноза (саркоматоидный вариант нефробластомы), во втором случае проведение открытой биопсии опухоли почки, с одной стороны, позволило установить диагноз СКСП, что предопределило в дальнейшем объем более интенсивной предоперационной ПХТ, с другой стороны, может рассматриваться как нарушение международных рекомендаций, поскольку привело к повышению локальной стадии до III и явилось одним из показаний к проведению лучевой терапии.

Характерным для нашей когорты пациентов являлось наличие большого объема опухоли на момент верификации диагноза (медиана объема образования составила 439 см³). При этом у 2 пациентов был выявлен опухоль-ассоциированный тромбоз, у 1 из которых отмечалось распространение на нижнюю полую вену. У 1 пациента было выявлено метастатическое поражение легких с массивным поражением регионарных лимфатических узлов.

Исторически СКСП относилась к более агрессивному типу опухолей почек и характеризовалась неблагоприятным прогнозом, однако внедрение современных протоколов терапии привело к улучшению результатов лечения [4].

Попытки лечения СКСП с использованием режимов ХТ, включающих 2 препарата (винкристин и актиномицин Д) не привели к улучшению выживаемости [8], при этом было показано, что включение в терапию доксорубицина в протоколах североамериканской Национальной группы по изучению опухоли Вильмса (National Wilms Tumor Study,) снизило кумулятивную вероятность рецидива заболевания, что указывает на необходимость использования более интенсивных программ терапии [8]. Последующие исследования показали эффективность при данном виде опухоли этопозид, карбоплатина и высоких кумулятивных доз циклофосфида [4].

В исследованиях европейской группы SIOP попытка добавления в послеоперационную терапию ифосфамида у пациентов с СКСП I стадии в протоколе SIOP 93-01 привела к увеличению 5-летней БСВ и ОВ (83% и 88% соответственно) по сравнению с пациентами с СКСП I стадии, получавшими послеоперационную терапию 3-компонентным режимом (винкристин, актиномицин Д и доксорубицин) в соответствии с протоколом SIOP-2001 [4].

Параллельно с интенсификацией системной терапии, оказывающей положительное влияние на прогноз заболевания, проводились исследования, направленные на снижение частоты отдаленных побочных эффектов лечения, в частности за счет снижения СОД ионизирующего излучения. Так, североамериканской группой была предпринята попытка редуцировать СОД до 10,8 Гр, что при этом не приводило к увеличению числа локальных рецидивов заболевания [20]. Кроме этого, было показано, что лучевая терапия может быть безопасно исключена из терапевтического плана у пациентов с I стадией СКСП [20]. Данная концепция в настоящее время внедрена в протокол SIOP-RTSG-2016 [4].

Согласно текущим рекомендациям RTSG-SIOP-2016, все пациенты с СКСП, начиная с I стадии заболевания, требуют проведения 5-компонентной интенсивной ХТ (карбоплатин, этопозид, доксорубицин, ифосфамид, циклофосфамид), обладающей потенциалом проникновения через гематоэнцефалический барьер (таблица 2) [4]. Интенсификация лечения за счет применения антрациклинов и алкилирующих препаратов значительно улучшила прогноз заболевания и привела к повышению ОВ пациентов. Также в целях снижения частоты отдаленных последствий лучевой терапии в протоколе RTG-SIOP-2016 в соответствии с текущей стратегией протокола COG редуцирована СОД до 10,8 Гр (таблица 2).

Проведенный нами анализ объема лечения когорты российских пациентов, получавших терапию согласно протоколам группы SIOP-RTSG, позволил сделать вывод о соответствии полученных результатов международным данным.

Предоперационная ПХТ была проведена всем больным, преимущественно (70% наблюдений) в режиме AV, при этом оценка ответа опухоли на неоадьювантную терапию продемонстрировала отсутствие значимого сокращения размеров опухоли у большинства пациентов. В частности, из 7 больных, которым проводился режим AV, сокращение размеров опухоли отмечено только в 1 (14,2%) случае. Частота ответа на предоперационную терапию была сопоставима с опубликованными данными. Так, анализ эффективности предоперационной ПХТ у пациентов в протоколах SIOP 93-01 и SIOP-2001 показал, что частичный ответ был отмечен в 21% случаев,

смешанный ответ – в 15%, стабилизация – в 31% и прогрессирование – в 33% [9].

Всем пациентам была выполнена нефрэктомия. Случаев резекции почки в нашей когорте выявлено не было, что обусловлено размерами образования. В нашей когорте пациентов отмечалось равное распределение между локальными стадиями (I стадия – 40%, II стадия – у 20%, III стадия – 40%), что соответствует международной литературе [9].

Согласно рекомендациям SIOP-RTSG, после подтверждения морфологического диагноза СКСП всем пациентам проводилась интенсивная ХТ, соответствующая группе высокого риска. Несмотря на интенсивность терапии у пациентов с единственной почкой, лечение было выполнимо во всех случаях, за исключением пациента, погибшего от инфекционных осложнений. Кроме этого, у пациента с IV стадией заболевания отмечались выраженные задержки в проведении адъювантной терапии, обусловленные истощением костномозгового резерва кроветворения, связанного с большой площадью облучения костного мозга на фоне тотального облучения легких и брюшной полости.

Как было показано выше, значительный удельный вес пациентов с СКСП требует проведения различной по объему дистанционной лучевой терапии, при этом общей тенденцией является попытка уменьшения СОД (10,8 Гр в протоколе SIOP-RTSG-2016).

Прогностические факторы, негативно влияющие на показатели БСВ, при СКСП включают возраст менее 12 месяцев и наличие отдаленных метастазов [9]. При этом пол пациента, объем опухоли и вариант первичного лечения (предоперационная ПХТ или инициальная операция) не приводили к существенным изменениям показателей БСВ и ОВ [9]. В нашей когорте больных неблагоприятное событие было отмечено только в 1 случае у пациента с IV стадией заболевания и локальной стадией III.

Полученные нами показатели 3-летней БСВ и ОВ, составляющие 78,8% и 90% соответственно, свидетельствуют об эффективности современных протоколов терапии по лечению СКСП и сопоставимы с данными международной литературы.

Необходимо отметить, что СКСП характеризуется возможностью развития отдаленных неблагоприятных событий, что, в частности, продемонстрировано в популяционном исследовании в Австрии [21], где было показано, что рецидивы заболевания выявлялись в 50% случаев у пациентов, достигших полного ответа на 1-ю линию терапии. При этом типичной локализацией рецидива заболевания являлась центральная нервная система (ЦНС). Медиана времени от момента постановки диагноза до развития рецидива составила 2,4 года (разброс от 1 года до

4 лет). Таким образом, данная публикация подчеркнула изменение локализации рецидивов заболевания у пациентов с СКСП на фоне интенсификации системной терапии. Если в ранних работах наиболее типичной локализацией рецидивов являлись кости, то последние исследования, напротив, отмечают превалирование поражения ЦНС. Данный факт, в частности, учитывался при разработке концепции протокола SIOP-RTSG-2016, поскольку добавление ифосфамида в терапию СКСП было обусловлено в том числе хорошей проницаемостью через гематоэнцефалический барьер.

Таким образом, учитывая вероятность позднего развития рецидивов с поражением ЦНС, пациенты с СКСП требуют длительного катamnестического наблюдения.

Интересным наблюдением в нашей когорте больных явилось то, что в 1 случае появление костных изменений после завершения ПХТ, трактованное как возможный системный рецидив, после морфологической верификации оказалось остеонхондромой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СКСП является редким видом опухоли почек детского возраста. Трудности морфологической диагностики диктуют необходимость обязательного подтверждения диагноза СКСП в лабораториях патоморфологии, специализирующихся на анализе опухолей почек у детей. Наши данные четко демонстрируют, что проведение программной терапии в рамках международных рекомендаций позволяет добиться высоких показателей ОВ и БСВ у пациентов с СКСП. Однако вероятность развития поздних рецидивов с поражением ЦНС диктует необходимость осуществления длительного катamnестического наблюдения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Smirnova L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9625-8625>

Teleshova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4042-0125>

Merkulov N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>

Mitrofanova A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9788-0504>

Tereshchenko G.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Akhaladze D.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

Nechesnyuk A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2537-6157>

Utalieva D.T. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-0007>

Usyckina A.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8313-9056>

Shamanskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Kachanov D.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Литература

- Gooskens S.L., Furtwängler R., Vujanic G.M., Dome J.S., Graf N., van den Heuvel-Eibrink M.M. Clear cell sarcoma of the kidney: a review. *Eur J Cancer* 2012; 48 (14): 2219–26. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.04.009
- Kidd J.M. Exclusion of certain renal neoplasms from the category of Wilms' tumor. *Am J Pathol* 1970; 59: 16a.
- Marsden H.B., Lawler W. Bone-metastasizing renal tumour of childhood. *Br J Cancer* 1978; 38: 437–41.
- Gooskens S.L., Graf N., Furtwängler R., Spreafico F., Bergeron C., Ramírez-Villar G.L., et al. Position paper: Rationale for the treatment of children with CCSK in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol* 2018; 15 (5): 309–19. DOI: 10.1038/nrurol.2018.14
- Vujanic G.M., Sandstedt B., Harms D., Kelsey A., Leuschner I., de Kraker J., et al. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38 (2): 79–82. DOI: 10.1002/mpo.1276
- Vujanic G.M., Gessler M., Ooms A.H.A.G., Collini P., Coulomb-l'Hermine A., D'Hooghe E., et al. Publisher Correction: The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol* 2019; 16 (9): 563. DOI: 10.1038/s41585-019-0191-5
- Nakata K., Colombet M., Stiller C.A., Pritchard-Jones K., Steliarova-Foucher E.; IICC-3 Contributors. Incidence of childhood renal tumours: An international population-based study. *Int J Cancer* 2020; 147 (12): 3313–27. DOI: 10.1002/ijc.33147
- Argani P., Perlman E.J., Breslow N.E., Browning N.G., Green D.M., D'Angio G.J., et al. Clear cell sarcoma of the kidney: a review of 351 cases from the National Wilms Tumor Study Group Pathology Center. *Am J Surg Pathol* 2000; 24 (1): 4–18. DOI: 10.1097/00000478-200001000-00002
- Furtwängler R., Gooskens S.L., van Tinteren H., de Kraker J., Schleiermacher G., Bergeron C., et al. Clear cell sarcomas of the kidney registered on International Society of Pediatric Oncology (SIOP) 93-01 and SIOP 2001 protocols: a report of the SIOP Renal Tumour Study Group. *Eur J Cancer* 2013; 49 (16): 3497–506.
- Argani P., Pawel B., Szabo S., Reyes-Múgica M., Timmons C., Antonescu C.R. Diffuse Strong BCOR Immunoreactivity Is a Sensitive and Specific Marker for Clear Cell Sarcoma of the Kidney (CCSK) in Pediatric Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2018; 42 (8): 1128–31. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001089
- Roy A., Kumar V., Zorman B., Fang E., Haines K.M., Doddapaneni H., et al. Recurrent internal tandem duplications of BCOR in clear cell sarcoma of the kidney. *Nat Commun* 2015; 6: 8891. DOI: 10.1038/ncomms8891
- Ueno-Yokohata H., Okita H., Nakasato K., Akimoto S., Hata J., Koshinaga T., et al. Consistent in-frame internal tandem duplications of BCOR characterize clear cell sarcoma of the kidney. *Nat Genet* 2015; 47 (8): 861–3. DOI: 10.1038/ng.3338
- Astolfi A., Melchionda F., Perotti D., Fois M., Indio V., Urbini M., et al. Whole transcriptome sequencing identifies BCOR internal tandem duplication as a common feature of clear cell sarcoma of the kidney. *Oncotarget* 2015; 6 (38): 40934–9. DOI: 10.18632/oncotarget.5882
- Kenny C., Bausenwein S., Lazaro A., Furtwängler R., Gooskens S.L., van den Heuvel Eibrink M., et al. Mutually exclusive BCOR internal tandem duplications and YWHAE-NUTM2 fusions in clear cell sarcoma of kidney: not the full story. *J Pathol* 2016; 238 (5): 617–20. DOI: 10.1002/path.4693
- O'Meara E., Stack D., Lee C.H., Garvin A.J., Morris T., Argani P., et al. Characterization of the chromosomal translocation t(10;17)(q22;p13) in clear cell sarcoma of kidney. *J Pathol* 2012; 227 (1): 72–80. DOI: 10.1002/path.3985
- Han H., Bertrand K.C., Patel K.R., Fisher K.E., Roy A., Muscal J.A., et al. BCOR-CCNB3 fusion-positive clear cell sarcoma of the kidney. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67 (4): e28151. DOI: 10.1002/pbc.28151
- Antonescu C.R., Kao Y.C., Xu B., Fujisawa Y., Chung C., Fletcher C.D.M., et al. Undifferentiated round cell sarcoma with BCOR internal tandem duplications (ITD) or YWHAE fusions: a clinicopathologic and molecular study. *Mod Pathol* 2020; 33 (9): 1669–77. DOI: 10.1038/s41379-020-0557-5
- Kenny C., Grehan D., Ulas M., Banga G.B., Coulomb A., Vokuhl C., et al. Immunophenotype-Genotype Correlations in Clear Cell Sarcoma of Kidney-An Evaluation of Diagnostic Ancillary Studies. *Pediatr Dev Pathol* 2020; 23 (5): 345–51. DOI: 10.1177/1093526620910658
- Ueno-Yokohata H., Okita H., Nakasato K., Hishiki T., Shirai R., Tsujimoto S., et al. Preoperative diagnosis of clear cell sarcoma of the kidney by detection of BCOR internal tandem duplication in circulating tumor DNA. *Genes Chromosomes Cancer* 2018; 57 (10): 525–9. DOI: 10.1002/gcc.22648
- Kalapurakal J.A., Perlman E.J., Seibel N.L., Ritchey M., Dome J.S., Grundy P.E. Outcomes of patients with revised stage I clear cell sarcoma of kidney treated in National Wilms Tumor Studies 1–5. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85 (2): 428–31. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.04.023
- Friesenbichler W., Lüftinger R., Kropshofer G., Henkel M., Amann G., Furtwängler R., et al. Clear cell sarcoma of the kidney in Austrian children: Long-term survival after relapse. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (5): e28860. DOI: 10.1002/pbc.28860

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-89-99

Особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей с онкологическими, онкогематологическими и тяжелыми иммунологическими заболеваниями. Опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Г.Г. Солопова, Е.В. Цыганова, А.В. Кондрашова, Г.Н. Гордеева, Е.В. Розанцева, С.В. Бегунова, К.А. Воронин, А.О. Копосова, Г.А. Новичкова

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

Учитывая недостаточное количество данных по течению COVID-19 у иммунокомпрометированных детей на территории Российской Федерации, в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Центр) было проведено исследование, посвященное изучению особенностей клиники, факторов риска и исходов новой коронавирусной инфекции у детей с онкогематологическими заболеваниями. В ретроспективно-проспективное, нерандомизированное и неинтервенционное исследование были включены дети до 18 лет с онкологическими, онкогематологическими заболеваниями, а также с первичными иммунодефицитными синдромами (ПИДС), проходившие лечение в Центре с апреля 2020 г. по октябрь 2021 г. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Инфекция COVID-19 была установлена методом полимеразной цепной реакции и классифицирована на бессимптомную, легкую, среднетяжелую, тяжелую и крайне тяжелую формы. В исследование включены 89 пациентов с медианой возраста 9,7 года и практически равным соотношением мальчиков и девочек (1,1:1). Преимущественно инфицирование пациентов происходило в семейном кластере (74%). Основными заболеваниями были гемобластозы (43,8%), солидные опухоли (33,7%), ПИДС (14,6%). Наиболее частыми клиническими проявлениями были лихорадка (29%) и респираторная симптоматика (47%). В 79% случаев новая коронавирусная инфекция протекала бессимптомно или в легкой форме, тогда как в 21% в среднетяжелой (16%) и тяжелой (5%) формах. Факторами, коррелирующими с развитием тяжелых форм заболевания, были лимфопения ($p < 0,001$) и проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) ($p = 0,002$). Излечение от новой коронавирусной инфекции отмечалось у 84% пациентов, 16% больных умерли, однако к смерти непосредственно от COVID-19 было отнесено 5,5% случаев. Высокий уровень смертности отмечался у пациентов со среднетяжелым/тяжелым течением COVID-19 (47% против 7%, $p < 0,001$), прогрессией/рецидивом основного заболевания (36,3% против 6%, $p = 0,02$), у получавших специфическую терапию в течение года до инфицирования SARS-CoV-2 (21% против 0%, $p = 0,02$), у реципиентов ТГСК (31,6% против 12,1%, $p = 0,02$), при сочетанном инфекционном процессе (33% против 9,2%, $p < 0,01$). Преимущественно COVID-19 у иммунокомпрометированных детей протекает в бессимптомной или легкой формах. Факторами, ассоциированными с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом, явились среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19, рецидив/прогрессия основного заболевания, проведение специфической терапии, в первую очередь ТГСК, в течение года до инфицирования SARS-CoV-2, сочетанный инфекционный процесс и лимфопения. Полученные в исследовании данные могут быть полезны при принятии решения о тактике ведения пациентов.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, COVID-19, дети, онкология, онкогематология, химиотерапия, иммуносупрессивная терапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Солопова Г.Г. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 89–99. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-89-99

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 15.11.2021
Принята к печати 06.12.2021

Контактная информация:

Солопова Галина Геннадьевна, канд. мед. наук, заместитель главного врача по инфекционному контролю ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: galina.solopova@fccho-moscow.ru

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 15.11.2021

Accepted 06.12.2021

The novel coronavirus disease (COVID-19) in children with cancer, hematologic malignancies, and severe immunodeficiencies. Results of monocenter study

G.G. Solopova, E.V. Tsyganova, A.V. Kondrashova, G.N. Gordeeva, E.V. Rozanceva, S.V. Begunova, K.A. Voronin, A.O. Kopusova, G.A. Novichkova

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

Correspondence:

Galina G. Solopova,

MD, PhD, head of infection prevention &

control department, Dmitry Rogachev

National Medical Research Center

of Pediatric Hematology, Oncology and

Immunology, Ministry of Healthcare

of the Russian Federation

Address: 1 Samory Mashela St.,

Moscow 117997, Russia

E-mail: galina.solopova@fccho-moscow.ru

Data on clinical manifestations of COVID-19 in immunocompromised patients in Russia is lacking, which prompted us to conduct a study to investigate clinical manifestations, risk factors, and outcomes of SARS-CoV-2 infection in children with oncological and hematological diseases treated at the D. Rogachev NMRCPHOI (Center). In this retrospective-prospective, non-randomized, non-interventional study we enrolled children under 18 years with cancer, hematologic malignancies, and primary immunodeficiencies (PIDs) who underwent treatment at the Center from April 2020 to October 2021. COVID-19 cases were confirmed by polymerase chain reaction testing and classified as asymptomatic, mild, moderate, severe and critical. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Center. The study included 89 patients with a median age of 9.7 years and almost equal gender distribution (the male-to-female ratio was 1.1:1). Most patients (74%) were infected in a family cluster. The main underlying diseases were: hemoblastoses (43.8%), solid tumors (33.7%), PIDs (14.6%). The most common clinical symptoms were fever (29%) and respiratory symptoms (47%). In 79% of cases, patients were asymptomatic or had mild symptoms; 21% of patients had moderate and severe disease (16% and 5%, accordingly). Risk factors associated with severe COVID-19 included lymphopenia ($p < 0.001$) and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) ($p = 0.002$). Full recovery was documented in 84% of the patients, 16% died, however COVID-attributed mortality was 5.5%. The highest mortality was in patients with moderate/severe COVID-19 (47% vs 7%, $p < 0.001$), in those with progression/relapse of the underlying disease (36.3% vs 6%, $p = 0.02$), in children who had received specific therapy within a year before the SARS-CoV-2 diagnosis (21% vs 0%, $p = 0.02$), among HSCT recipients (31.6% vs 12.1%, $p = 0.02$), and patients with concomitant infections (33% vs 9.2%, $p < 0.01$). Factors associated with poor prognosis were moderate or severe COVID-19, relapse/progression of the underlying disease, specific treatment (HSCT in particular) within 1 year before the SARS-CoV-2 diagnosis, concomitant infections, and lymphopenia. Data obtained in this study can help physicians with management decisions at this population of patients.

Key words: the novel coronavirus infection, SARS-CoV-2, COVID-19, children, oncology, hematologic malignancy, chemotherapy, immunosuppressive therapy, hematopoietic stem cell transplantation

Solopova G.G., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 89–99.

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-89-99

С конца 2019 г. в мире началась пандемия ранее неизвестной коронавирусной инфекции COVID-19, характеризующейся высоким уровнем контагиозности и смертности [1]. Согласно опубликованным данным, у иммунокомпрометированных больных, получающих химиотерапию (ХТ), иммуносупрессивную терапию (ИСТ), трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), а также у пациентов, имеющих хронические заболевания, риск развития тяжелых форм и неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции выше. Известно, что в сравнении со взрослой популяцией пациенты детского возраста переносили инфекцию SARS-CoV-2 в более легких формах, однако исследований, посвященных особенностям течения заболевания у иммунокомпрометированных детей, крайне мало [2]. По результатам ряда исследований, более высокий риск развития тяжелых форм COVID-19 отмечался у пациентов, получающих ИСТ, с хроническими сердечно-сосудистыми или легочными заболеваниями, а также у детей младше 1 года [3, 4]. Остается неясным, насколько наличие диагноза и статус ремиссии онкологического или онкогематологического заболевания, проводимая специфическая терапия (ХТ и ИСТ, ТГСК), в том числе в анамнезе, может влиять на тяжесть течения и исход новой коронавирусной инфекции.

Целью настоящего исследования являлась оценка особенностей клинических проявлений инфекции COVID-19 у иммунокомпрометированных

детей, определение факторов, ассоциированных с тяжестью течения, сроков персистенции, результатов лечения и исходов заболевания, а также изучение возможности формирования постинфекционного иммунитета у данной группы пациентов в сравнении с группой здорового контроля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное клиническое исследование являлось ретроспективно-проспективным, нерандомизированным, неинтервенционным. В исследование были включены дети до 18 лет с онкологическими, онкогематологическими заболеваниями, а также первичными иммунодефицитными синдромами (ПИДС). Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (Центр). Пациенты, поступившие в Центр, находились как на этапе первичной диагностики, так и на различных сроках специфической терапии (ХТ, ИСТ, ТГСК), в том числе после ее окончания. Диагноз новой коронавирусной инфекции устанавливали при обнаружении РНК вируса SARS-CoV-2 в ротоглотке, носоглотке или трахеобронхиальном аспирате. Исследования проводились методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени» при помощи реагентов АмплиСенс Cov-Bat-FL (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспо-

требнадзора). Выявление РНК вируса SARS-CoV-2 включало в себя 3 этапа: экстракцию РНК из биологического материала, реакцию обратной транскрипции в целях образования комплиментарной ДНК (кДНК) на матрице РНК и амплификацию участка кДНК (гена *Pol*) вируса SARS-CoV-2 с гибридизационно-флуоресцентной детекцией. Результаты интерпретировались с помощью программного обеспечения прибора Rotor-Gene Q. Исследование ПЦР проводили пациентам и сопровождающим лицам при госпитализации в Центр (двукратный забор материала в дни 0 и 3 от поступления), перед проведением ТГСК, при развитии респираторной симптоматики и/или лихорадки, а также при доказанном или возможном контакте с COVID-19.

У пациентов с установленным диагнозом новой коронавирусной инфекции в целях исследования гуморального ответа проводилось динамическое определение уровня антител: количественное измерение антител IgG к рецептор-связывающему домену шипа (спайк) методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах CMIA (тест-система SARS-CoV-2 IgG II Quant Reagent Kit, Abbott) на анализаторе ARCHITECT i1000SR, SARS-CoV-2. Для интерпретации результатов единицы измерения, установленные производителем, переводились в международные единицы (BAU/мл) в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения. Определение уровня антител IgG к нуклеокапсидному белку SARS-CoV-2 у переболевших пациентов проводили с помощью качественной тест-системы SARS-CoV-2 IgG Quant Reagent Kit (Abbott). Для интерпретации результатов использовалось пороговое значение 1,4 Index (S/C). Алгоритм проведения указанных лабораторных исследований отображен на рисунке 1.

Основные параметры включенных в исследование пациентов заносились в базу данных, разработанную в системе REDCap: эпидемиологические

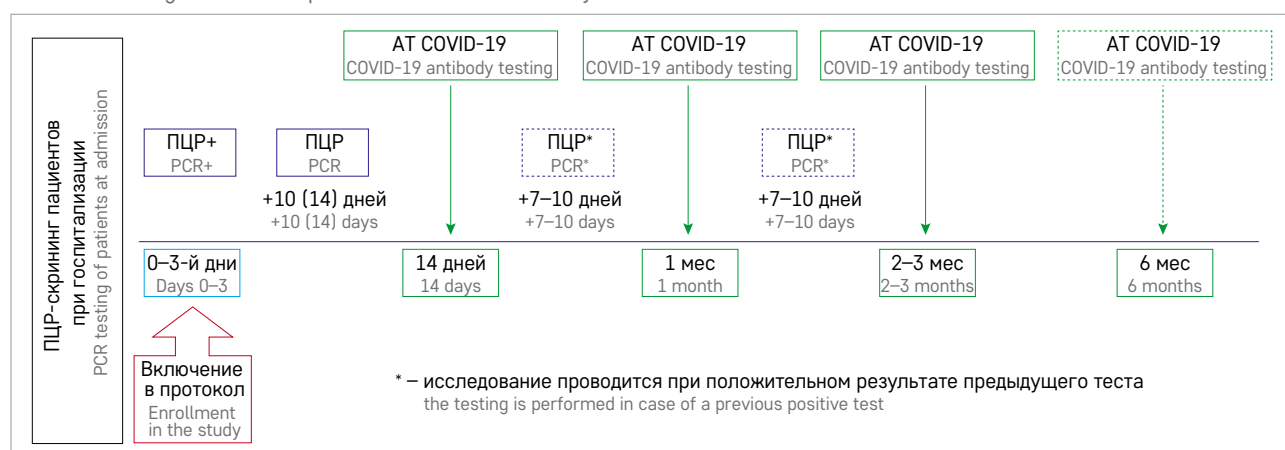
данные (пол, возраст, диагноз основного заболевания), клинические симптомы, результаты лабораторных исследований, данные о сопутствующей инфекции, предшествующая специфическая терапия (ХТ, ИСТ, ТГСК), терапия, назначенная в связи с развитием инфекции COVID-19, исход COVID-19, исход основного заболевания. Тяжесть течения COVID-19 у инфицированных лиц определялась в соответствии с критериями временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, версия 8 от 03.09.2020 [5]: легкое течение – температура тела < 38°C, респираторная симптоматика, слабость в отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения; среднетяжелое течение – температура тела > 38°C, одышка при физической нагрузке, $SpO_2 < 95\%$, изменения на компьютерной томограмме (КТ) органов грудной клетки (объем поражения минимальный или средний; КТ 1–2), С-реактивный белок сыворотки крови > 10 мг/л; тяжелое течение – $SpO_2 \leq 93\%$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт. ст., снижение уровня сознания, ажитация, нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление < 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/ч), КТ 3–4; крайне тяжелое течение – септический шок, полиорганная недостаточность, КТ 4, острый респираторный дистресс-синдром.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2010 и R 4.0 (R Foundation, Австрия). Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и разбросом (min–max), качественных признаков – абсолютными и относительными частотами, отношением шансов с 95% доверительным интервалом. Для оценки корреляции 2 количественных или порядковых признаков применялся индекс ранговой корреляции tau Кендалла. Для

Рисунок 1

План исследования пациентов, включенных в исследование. АТ – антитела

Figure 1
COVID-19 testing schedule for patients included in the study



сравнения 2 несвязанных групп по количественным признакам использовался тест Манна–Уитни. Сравнение несвязанных групп по качественным признакам проводили с использованием точного критерия Фишера и логистической регрессии. При проверке гипотез статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 89 иммунокомпрометированных пациентов из 45 регионов Российской Федерации с диагнозом: новая коронавирусная инфекция, установленным в период с апреля 2020 г. по октябрь 2021 г. Основные характеристики пациентов представлены в *таблице 1*. Медиана возраста пациентов составила 9,7 года с практически равным соотношением мальчиков и девочек (1,1:1). Корреляции между полом и возрастом, тяжестью течения и исходом заболевания выявлено не было. В половине случаев (50,5%) диагноз COVID-19 был установлен при поступлении пациентов в стационар (< 3 сут от момента госпитализации). У 49,5% положительный результат ПЦР-исследования был выявлен на сроках пребывания в стационаре > 4 сут, при этом в каждом втором случае (48%) заболевание развивалось в связи с инфицированием родителей или сопровождающих лиц. Таким образом, к заражению пациентов от родителей/сопровождающих лиц (вне или в стационаре) можно отнести 74% случаев, тогда как внутрибольничное заражение констатировано у 26% больных.

У 70 (79%) пациентов при идентификации SARS-CoV-2 болезнь протекала бессимптомно или в легкой форме (42% и 37% случаев соответственно), однако у 19 (21%) детей в среднетяжелой (16%) и тяжелой (5%) формах (*рисунок 2*). При детальном анализе тяжести течения новой коронавирусной

Рисунок 2

Распределение форм тяжести течения новой коронавирусной инфекции на момент постановки диагноза и в динамике

Figure 2
The distribution of COVID-19 cases by disease severity at baseline and over time

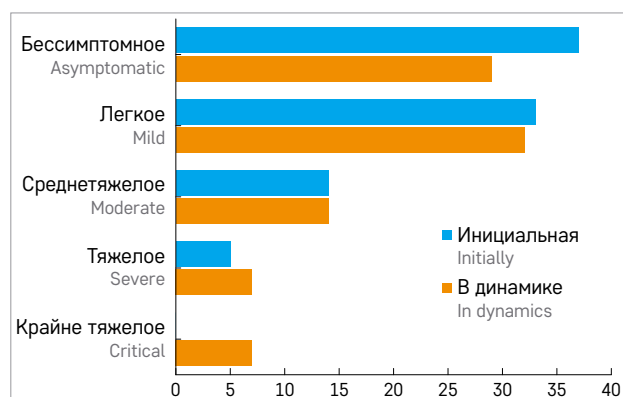


Таблица 1
Характеристики пациентов

Table 1
Patient characteristics

Параметр Parameter	Значение Value
Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	89
Медиана возраста, годы Median age, y.o.	9,7 (0,3–18,8)
Мальчики, <i>n</i> (%) Male, <i>n</i> (%)	46 (52)
Девочки, <i>n</i> (%) Female, <i>n</i> (%)	43 (48)
Основное заболевание, <i>n</i> (%) Underlying disease, <i>n</i> (%)	
Гемобластоз: Hemoblastosis:	39 (43,8)
острый лимфобластный лейкоз/лимфома acute lymphoblastic leukemia/lymphoma	30 (33,7)
острый миелоидный лейкоз acute myeloid leukemia	9 (10,1)
Солитарная опухоль: Solid tumour:	30 (33,7)
саркома Юинга Ewing sarcoma	7 (7,9)
остеосаркома osteosarcoma	5 (5,62)
медуллобластома medulloblastoma	5 (5,62)
нейробластома neuroblastoma	5 (5,62)
карцинома carcinoma	4 (4,5)
рабдомиосаркома rhabdomyosarcoma	2 (2,25)
нефробластома nephroblastoma	2 (2,25)
ПИДС PIDs	13 (14,6)
Гематологические заболевания: Hematologic diseases:	7 (7,9)
апластическая анемия, сверхтяжелая форма aplastic anemia, very severe	4 (4,5)
гистиоцитоз X, мультисистемная форма multisystem LCH	1 (1,12)
тромботическая тромбоцитопеническая пурпура thrombotic thrombocytopenic purpura	1 (1,12)
бета-талассемия, большая форма beta-thalassemia major	1 (1,12)
Статус онкогематологического заболевания, <i>n</i> (%) Oncologic/hematologic disease status, <i>n</i> (%)	
Ремиссия Remission	30 (39,5)
Прогрессия/рецидив Progression/relapse	26 (34,2)
Первый острый период First acute phase	20 (26,3)
Предшествующая специфическая терапия, <i>n</i> (%) Prior specific therapy, <i>n</i> (%)	
ХТ + ИСТ Chemotherapy + immunosuppressive therapy	(41,6)
ИСТ Immunosuppressive therapy	16 (18)
ХТ Chemotherapy	14 (15,7)
ТГСК: HSCT:	19 (21,3)
аллогенная allogeneic	17
аутологичная autologous	2
CAR-T-клетки CAR-T cells	3 (3,4)
Лабораторные показатели, медиана (разброс) Laboratory values, median (range)	
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л Neutrophils, 10 ⁹ /L	1,9 (0–8,8)
Лимфоциты, 10 ⁹ /л Lymphocytes, 10 ⁹ /L	1,4 (0–6,3)
С-реактивный белок, г/л C-reactive protein, g/L	3,05 (0,04–237,26)

Note. PIDs – primary immunodeficiency syndromes; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation.

инфекции было установлено, что развитие бессимптомной и легкой форм сопровождалось благоприятным прогнозом – в 87% случаев болезнь не принимала более тяжелого течения, общая выживаемость пациентов составила 93%. У больных со среднетяжелым и тяжелым течением отмечалось развитие отрицательной динамики и появление крайне тяжелых форм, что сопровождалось более низкой выживаемостью (53% против 93%, $p < 0,001$, рисунок 3).

Наиболее частыми клиническими проявлениями были лихорадка и респираторная симптоматика (рисунок 4). Рентгенографическое исследование было проведено у 71 пациента: преимущественным методом была КТ органов грудной клетки (90%), реже – рентген (10%). У подавляющего большинства пациентов с бессимптомным и легким течением (94%) объем поражения легочной ткани соответствовал КТ 0–1,

Рисунок 3

Общая выживаемость пациентов с COVID-19 в зависимости от тяжести течения заболевания (93% против 53%, $p < 0,001$, случаи смерти от COVID-19 отмечены маркером)

Figure 3

Overall survival in patients with COVID-19 according to disease severity (93% vs 53%, $p < 0.001$, COVID-19 deaths are indicated by triangles)

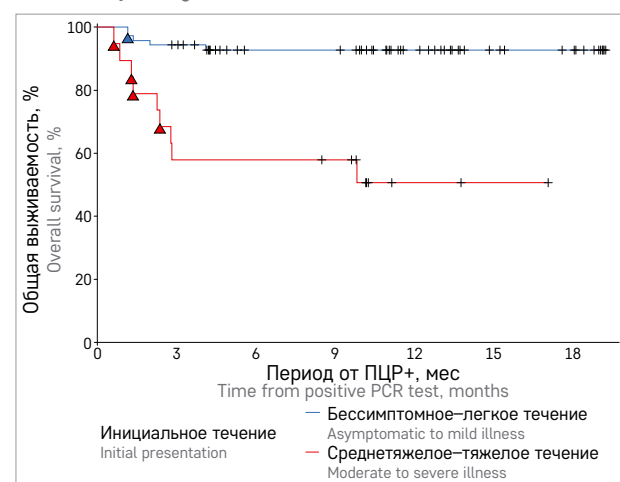
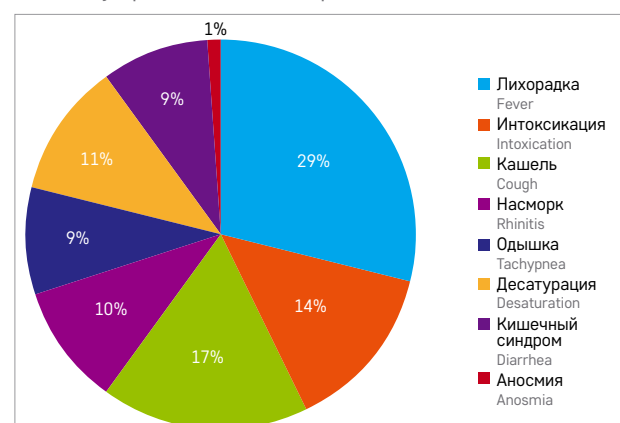


Рисунок 4

Клиническая симптоматика у пациентов с COVID-19

Figure 4

Clinical symptoms in COVID-19 patients



тогда как у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением – преимущественно КТ 2, 3 и 4 (36%, 27% и 10% соответственно).

При исследовании лабораторных показателей было установлено, что медиана количества нейтрофилов на момент развития COVID-19 составила $1,9 (0-8,8) \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов – $1,4 (0-6,3) \times 10^9/\text{л}$. При сопоставлении зависимости тяжести течения COVID-19 от значений нейтрофилов и лимфоцитов выявлена значимая корреляция тяжелых форм заболевания и лимфопении ($\tau = -0,28$; $p = 0,001$), зависимости от нейтропении в нашей выборке пациентов выявлено не было ($\tau = -0,08$; $p = 0,3$) (рисунки 5, 6). Медиана уровня С-реактивного белка при развитии новой коронавирусной инфекции составила $3,05 (0,04-237,26)$ г/л, при этом более высокие значения были зафиксированы при более тяжелых формах заболевания ($\tau = 0,21$; $p = 0,015$) (рисунок 7).

Рисунок 5

Корреляция тяжелых форм COVID-19 и лимфопении ($\tau = -0,28$; $p = 0,001$)

Figure 5

A correlation between lymphopenia and severe/critical COVID-19 ($\tau = -0.28$; $p = 0.001$)

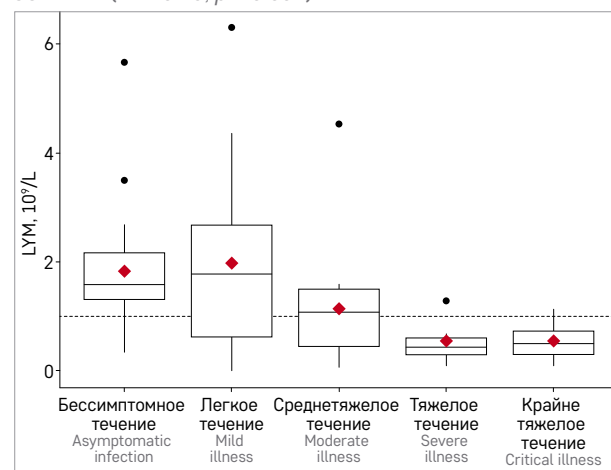
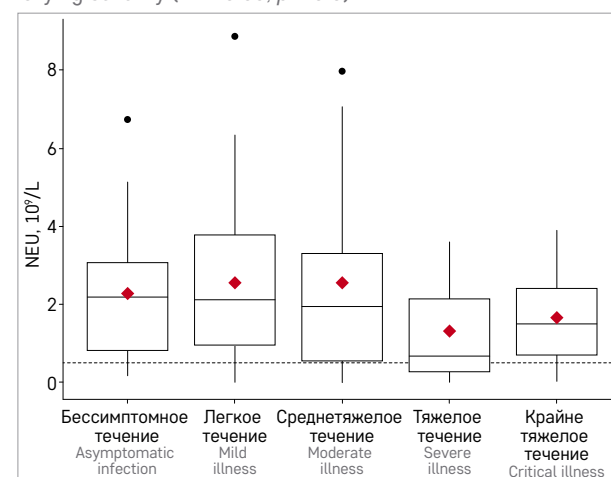


Рисунок 6

Уровень нейтрофилов у пациентов с указанной степенью тяжести COVID-19 ($\tau = -0,08$; $p = 0,3$)

Figure 6

Neutrophil counts in patients with COVID-19 symptoms of varying severity ($\tau = -0.08$; $p = 0.3$)



Основными заболеваниями у пациентов были гемобласты (43,8%), преимущественно острые лимфобластные лейкозы, солидные опухоли (33,7%), ПИДС (14,6%) и другие нозологии. На момент развития новой коронавирусной инфекции у пациентов с онкогематологическими заболеваниями был констатирован статус ремиссии (39,5%), рецидив или прогрессия (34,2%) или первый острый период (26,3%). Было выявлено, что при развитии COVID-19 на фоне прогрессии/рецидива основного заболевания выживаемость была достоверно ниже в сравнении с пациентами, находящимися в ремиссии или первом остром периоде: 63,7%, 90%, 100% соответственно ($p = 0,004$) (рисунок 8).

Рисунок 7

Корреляция значений С-реактивного белка и тяжести заболевания COVID-19 ($\tau = 0,21$; $p = 0,015$)

Figure 7

A correlation between C-reactive protein levels and the severity of COVID-19 ($\tau = 0,21$; $p = 0,015$)

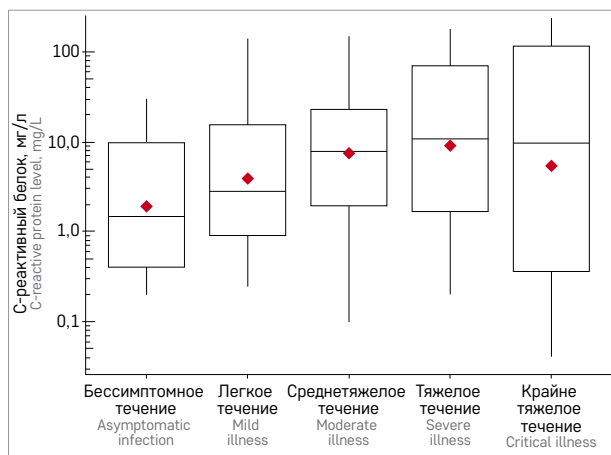
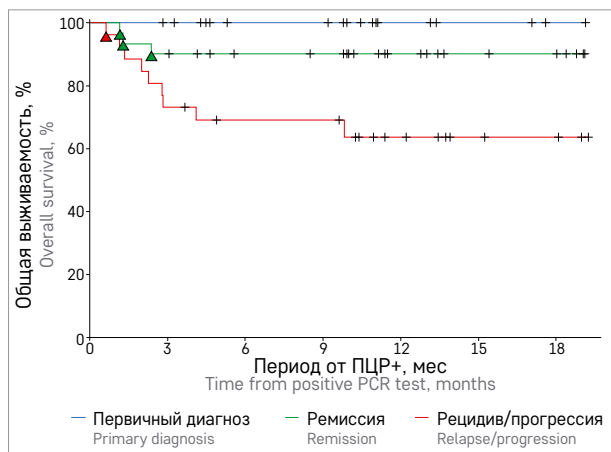


Рисунок 8

Общая выживаемость пациентов в зависимости от статуса заболевания: первичный диагноз, ремиссия, рецидив/прогрессия заболевания (100%, 90% и 63,7%, $p = 0,004$, случаи смерти от COVID-19 отмечены маркером)

Figure 8

Overall survival according to disease status: primary diagnosis, remission or relapse/progression (100%, 90%, 63.7%, accordingly; $p = 0.004$, COVID-19 deaths are indicated by triangles)



С целью систематизации разных видов проводимой специфической терапии было решено разделить пациентов на 2 группы: получавших ($n = 66$) и не получавших ($n = 23$) активную терапию в течение года до развития инфекции COVID-19. Медиана времени от окончания специфической терапии до развития новой коронавирусной инфекции у всех пациентов данной группы составила 6 (0–130) дней. В 1-й группе пациентов виды терапии были следующими: 1) комбинированная ХТ и ИСТ ($n = 36$), медиана периода от терапии до COVID-19 – 6,5 (0–107) дней; 2) ИСТ ($n = 16$), медиана – 19 (0–112) дней и ХТ ($n = 14$), медиана – 1,5 (0–130) дня. Во 2-ю группу были включены пациенты, никогда ранее не получавшие специфическую терапию ($n = 18$) или получавшие терапию более 1 года назад ($n = 5$), из которых 3 реципиента аллогенной ТГСК на сроках 1017, 1264 и 1699 дней от проведения трансплантации, 1 пациент – через 719 дней после CAR-T-клеточной терапии и 1 пациент – через 361 день от окончания комбинированной терапии. При изучении исходов коронавирусной инфекции было выявлено, что общая смертность в группе пациентов, получавших активную терапию в течение года до инфицирования SARS-CoV-2, составила 21%, тогда как во 2-й группе больных летальных исходов не было ($p = 0,02$). Развитие новой коронавирусной инфекции после проведения ТГСК зафиксировано у 21% пациентов (аллогенная, $n = 17$, аутологичная, $n = 2$) с медианой времени от трансплантации 190 (6–1699) дней. При этом у 7 пациентов сроки проведения ТГСК составили более 1 года, однако в 3 случаях проводилась ИСТ/ХТ, у 4 больных активной терапии не было более 1 года, но отмечалась гипопункция трансплантата и/или отсутствие полной иммунореактивности. У 3 (3,4%) пациентов инфекция COVID-19 развилась после введения CAR-T-клеток (7–719 дней). В исследовании было определено, что у реципиентов ТГСК достоверно чаще развивались среднетяжелая и тяжелая формы новой коронавирусной инфекции ($p = 0,001–0,002$) (таблица 2). Общая выживаемость реципиентов ТГСК с COVID-19 составила 68,4%, что было достоверно ниже в сравнении с остальными пациентами (68,4% против 87,9%, $p = 0,02$) (рисунок 9). У 8 из 17 реципиентов аллогенной ТГСК отмечалось течение реакции «трансплантат против хозяина». Достоверных различий в тяжести заболевания и исходе COVID-19 у реципиентов ТГСК в зависимости от наличия реакции «трансплантат против хозяина» выявлено не было ($p = 0,6$).

У 24 (27%) пациентов на момент диагностики COVID-19 отмечалось течение другого системного инфекционного процесса: в 42% – бактериальной, в 25% – грибковой, в 21% – вирусной и в 12% – смешанной этиологии. Смертность в группе

Таблица 2
Развитие тяжелых форм заболевания COVID-19 у реципиентов ТГСК

Table 2
Severe COVID-19 in HSCT recipients

Тяжесть течения заболевания The severity of disease	Отношение шансов Odds ratio	95% доверительный интервал 95% confidence interval	p
Бессимптомное Asymptomatic	3,15	0,94; 14,5	0,090
Легкое Mild	2,42	0,84; 6,93	0,10
Среднетяжелое Moderate	7,76	2,29; 28,1	0,001
Тяжелое Severe	31,8	4,90; 629	0,002

пациентов с сочетанным инфекционным процессом была достоверно выше и составила 33% против 9,2% ($p < 0,01$).

Медиана молекулярной детекции COVID-19 составила 13 дней с максимальной продолжительностью 97 дней. Период выделения SARS-CoV-2 у пациентов с более тяжелыми формами заболевания был достоверно более длительным (критерий log-rank, $p = 0,049$) (рисунки 10). В связи с развитием COVID-19 у 45 (50,5%) пациентов специфическая терапия основного заболевания была отложена: в 71% случаев на срок 2–4 нед, в 29% – более 4 нед. Части пациентов ($n = 22$), несмотря на развитие COVID-19, терапия была продолжена, при этом достоверного различия в уровне смертности по сравнению с пациентами с отложенным проведением терапии получено не было (4,5% и 6% соответственно).

Терапию новой коронавирусной инфекции не проводили 33 (37%) пациентам, преимущественно в случаях бессимптомного ($n = 26$) и легкого ($n = 7$) течения заболевания. В 73% случаев развития COVID-19 ($n = 56$) с различной частотой назначали антибактериальные препараты широкого спектра действия, плазму от реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции, тоцилизумаб, глюкокортикостероиды и ремдесевир, 8 (9%) пациентов были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для проведения искусственной вентиляции легких. Закономерно, при более тяжелых формах заболевания этиотропная и симптоматическая терапия назначалась чаще (таблица 3).

У пациентов, переболевших новой коронавирусной инфекцией проводилось исследование специфических антител IgG: к нуклеокапсидному и шиповидному (спайк) белкам. Достижение положительных значений уровня антител было зарегистрировано у половины исследованных пациентов, несмотря на проведение ИСТ и ХТ. Учитывая недостаточное количество завершённых наблюдений, невозможно достоверно утверждать, однако отмечено, что в сравнении с нуклеокапсидными антителами уровни

положительных значений антител к спайк-белку сохранялись в течение большего периода времени, в том числе через 6 мес от инфицирования SARS-CoV-2 (рисунки 11, 12).

Излечение от новой коронавирусной инфекции отмечалось у 75 (84%) пациентов, 14 (16%) детей умерли. Общая выживаемость пациентов в нашем исследовании составила 84% на момент 1 год от установления диагноза новой коронавирусной инфекции, медиана наблюдения составила 11 мес (рисунки 13). К смерти непосредственно от COVID-19 отнесено 5 (5,5%) случаев, время от диагноза коронавирусной инфекции до смерти составило 19, 35, 39, 41 и 72 дня. К другим причинам смерти 9 пациентов отнесли прогрессию основного заболевания ($n = 6$) и другие инфекции ($n = 3$) – прогрессия полиорганной недостаточности в сочетании с инвазивным микозом

Рисунок 9
Общая выживаемость реципиентов ТГСК (68,4% против 87,9%, $p = 0,02$, случаи смерти от COVID-19 отмечены маркером)

Figure 9
Overall survival among HSCT recipients (68.4% vs 87.9%, $p = 0.02$, COVID-19 deaths are indicated by triangles)

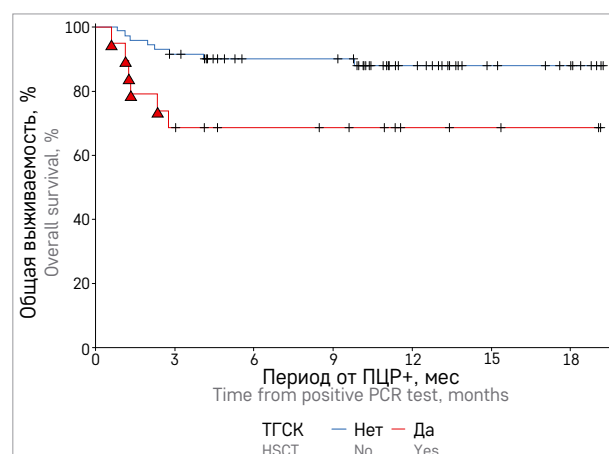


Рисунок 10
Длительность определения COVID-19 методом ПЦР в зависимости от тяжести заболевания

Figure 10
Duration of SARS CoV-2 PCR positivity according to disease severity

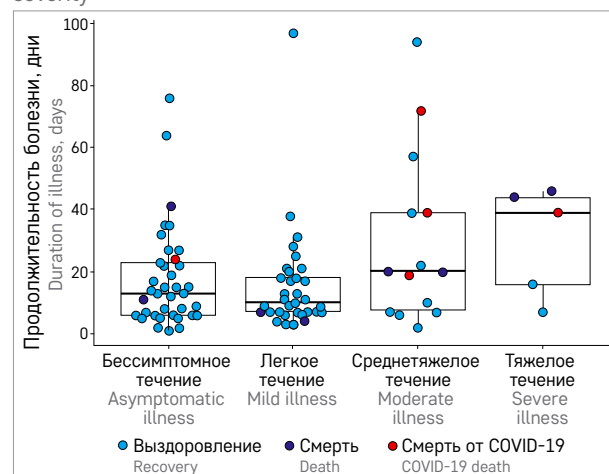


Таблица 3

Терапия COVID-19: сравнение частоты назначения в разных по тяжести группах пациентов

Table 3

Therapy for COVID-19. A comparison of the frequency of interventions in groups of patients with different disease severity

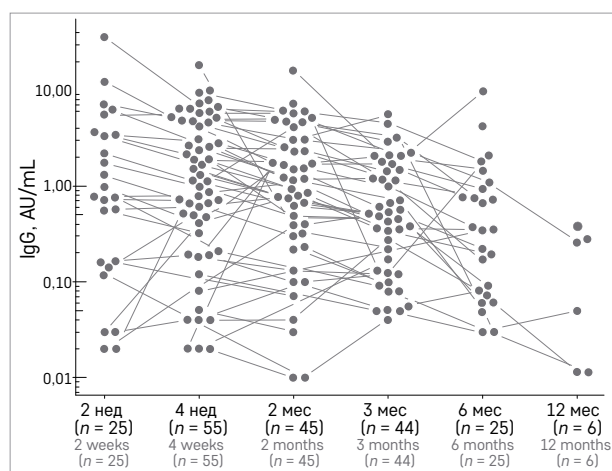
Терапия COVID-19 Therapy for COVID-19	Число пациентов в исследовании, n The number of the patients, n	Сравнение терапии в различных группах тяжести A comparison of treatments between the different severity groups	
		бессимптомное и легкое течение (n = 70) asymptomatic/mild (n = 70)	среднетяжелое и тяжелое (n = 19) moderate/severe (n = 19)
Антибактериальные препараты Antibacterial agents	46	21,4%	100%
Противовирусные препараты: Antiviral agents:			
ремдесевир remdesivir	14	8,5%	42%
гидроксихлорохин hydroxychloroquine	4	4,3%	5,2%
лопинавир/ритонавир lopinavir/ritonavir	1	1,4%	–
Плазма от реконвалесцентов Convalescent plasma	30	21,4%	80%
Тоцилизумаб Tocilizumab	19	8,5%	68%
Глюкокортикостероиды Glucocorticosteroids	19	11,4%	58%
Антикоагулянты Anticoagulants	9	4,3%	31,6%
Внутривенные иммуноглобулины Intravenous immunoglobulins	13	11,4%	26%
Искусственная вентиляция легких Mechanical ventilation	8	2,8%	31,6%

Рисунок 11

Динамика уровней нуклеокапсидных антител (Ед/мл)

Figure 11

SARS-CoV-2 nucleocapsid antibody levels over time (AU/mL)



легких у 2 пациентов, развитие грамтрицательного сепсиса на фоне генерализованной БЦЖ-инфекции и пневмоцистной пневмонии. Время от развития COVID-19 до смерти от других причин составило 26, 35, 41, 61, 69, 85, 86, 125 и 299 дней.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

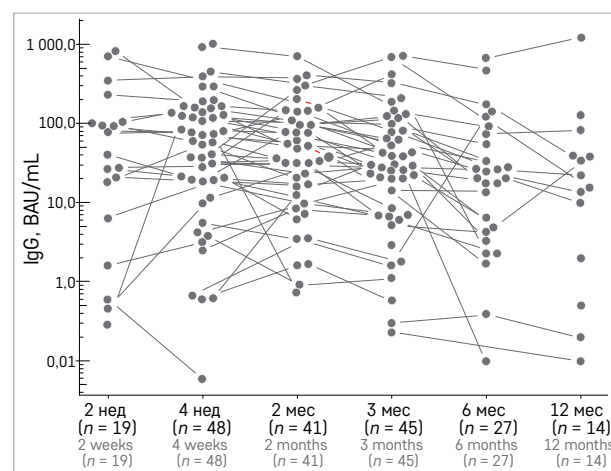
В исследование были включены иммунокомпromетированные пациенты с инфекцией COVID-19, подтвержденной путем молекулярной диагностики ПЦР, являющейся наиболее специфичным и чувствительным методом. В нашей работе показано, что в большинстве случаев инфицирование пациентов

Рисунок 12

Динамика уровня антител к спайк-белку (BAU/мл)

Figure 12

Spike protein antibody levels over time (BAU/mL)



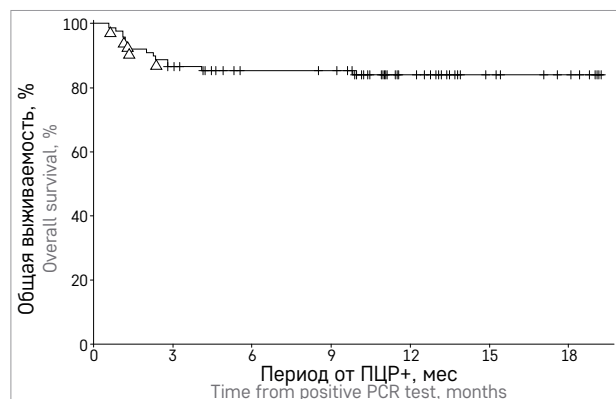
происходило в так называемом семейном кластере – вследствие контакта с родителями или ухаживающими лицами как до, так и во время пребывания в стационаре, что сопоставимо с данными других международных исследований [6–8]. Это можно объяснить несоблюдением родителями мер, необходимых для предотвращения распространения коронавирусной инфекции, в первую очередь вакцинации от COVID-19, в сравнении с персоналом Центра, для которого вакцинация является строго обязательной. Медиана периода выделения вируса составила 13 дней, однако у некоторых пациентов период детекции SARS-CoV-2 был очень длительным, о чем необходимо помнить, в том числе в связи с необходи-

Рисунок 13

Общая выживаемость пациентов (умерли, $n = 14$: COVID-19 – 5 (отмечены маркером), другие причины – 9)

Figure 13

Overall survival (total number of deaths: $n = 14$; COVID-19 deaths: $n = 5$ (indicated by triangles), deaths from other reasons: $n = 9$)



мостью соблюдения ограничительных и изоляционных мер по предотвращению внутрибольничного заражения COVID-19. Как и в других исследованиях, было установлено, что период выделения SARS-CoV-2 был короче у пациентов с бессимптомным и легким течением [8, 9]. Корреляции между полом, возрастом, тяжестью течения заболевания и исходами в нашем исследовании установлено не было.

Результаты анализа клинических проявлений в исследованной группе пациентов сопоставимы с данными международных исследований, согласно которым у детей чаще отмечалось бессимптомное течение и легкие формы новой коронавирусной инфекции, а основными клиническими проявлениями были лихорадка и респираторные явления [10–14]. Точный механизм, объясняющий легкое течение COVID-19 у детей в сравнении со взрослыми пациентами, остается неясным. Предположительно, у детей имеют значение такие особенности, как высокая активность врожденного иммунитета, способствующая быстрой элиминации вируса, и менее выраженная активность приобретенного иммунитета, за счет чего не происходит массивный гипервоспалительный ответ на новую коронавирусную инфекцию. Также влияние может оказывать формирование иммунологической «памяти» вследствие предшествующих контактов с типичными коронавирусами, широко циркулирующими в детской популяции [15, 16]. Однако, несмотря на преобладание легких форм COVID-19, у 21% пациентов отмечалось развитие среднетяжелого и тяжелого течения, для которых была характерна отрицательная динамика с появлением крайне тяжелых форм заболевания, а также достоверно более высокая смертность. При оценке тяжести COVID-19 в динамике у 16% пациентов отмечалось развитие тяжелой и крайне тяжелой форм

с необходимостью перевода в ОРИТ и проведения искусственной вентиляции легких в 9% случаев. К факторам, ассоциированным с тяжелым течением и неблагоприятным исходом инфекции, были отнесены следующие: прогрессия или развитие рецидива основного заболевания, проведение активной ХТ, ИСТ или ТГСК в течение года до развития новой коронавирусной инфекции, при этом у реципиентов ТГСК отмечалось развитие более тяжелых форм и наблюдался достоверно более высокий уровень смертности в сравнении с остальными пациентами. Также факторами, ассоциированными с тяжелым течением, были: сопутствующая инфекция, уровень лимфоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и инициальное развитие среднетяжелой и тяжелой форм новой коронавирусной инфекции. Связь вышеуказанных факторов риска с тяжелым течением, наиболее вероятно, объяснялась непосредственным вирусным поражением органов, в первую очередь легких, вследствие глубокого иммунологического дефицита у пациентов. Общая смертность пациентов в нашем исследовании составила 16%, тогда как смертность непосредственно от COVID-19 зафиксирована в 5,5% случаев. По данным литературы, частота развития тяжелых и крайне тяжелых форм новой коронавирусной инфекции у детей с онкогематологическими заболеваниями была различной и достигала 15% [17–19]. Среди факторов риска неблагоприятного течения и исхода COVID-19, выявленных в международных исследованиях, упоминались такие, как нейтропения, лимфопения, наличие сопутствующих хронических заболеваний и системных инфекций на момент развития новой коронавирусной инфекции [8, 20]. М. Hammad и соавт. установили, что наиболее часто критические состояния развивались у пациентов, получавших ХТ в течение 1 мес до инфицирования SARS-CoV-2 [21]. Исследования, проведенные в группах реципиентов ТГСК, также демонстрировали более частое развитие тяжелых форм COVID-19, перевод в ОРИТ с потребностью поддержания функции легких, а также более высокий уровень смертности, достигающий 25–32% [22]. Согласно данным крупнейших исследований, в том числе международного регистра случаев COVID-19 у онкогематологических педиатрических пациентов, созданного в госпитале St. Jude, инфекционно-опосредованная летальность составила 4% [23, 24]. Возможно, более высокий уровень смертности в нашем исследовании объяснялся особенностью выборки пациентов, поступавших в Центр после предшествующего лечения по месту жительства, с прогрессией или рецидивами заболеваний.

Половине пациентов из нашего исследования в связи с развитием COVID-19 было отсрочено проведение терапии: ХТ, ИСТ, ТГСК либо оперативных

вмешательств, что полностью сопоставимо с имеющимися данными других работ [8, 14, 21–23]. Преимущественно время задержки сроков запланированной терапии, как и в нашем исследовании, составляло 2–3 нед. Однако у части пациентов принималось решение не откладывать проведение специфической терапии (ХТ и/или ТГСК), что не было ассоциировано с увеличением уровня смертности. Таким образом, решение о начале/продолжении специфической терапии зависит от сопоставления потенциальной пользы лечения и рисков смерти от COVID-19. Наиболее вероятно, следует принимать во внимание наличие факторов риска, сопряженных с неблагоприятным прогнозом и исходом COVID-19. Таким образом, с учетом указанных выше особенностей течения новой коронавирусной инфекции у иммунокомпрометированных детей в большей части случаев лечение основного заболевания может быть продолжено [25–28]. Лечение новой коронавирусной инфекции должно проходить в соответствии с имеющимися алгоритмами и рекомендациями – в нашем исследовании применялись виды терапии, рекомендованные и доступные в тот или иной период времени [29, 30]. С учетом очень гетерогенной группы пациентов, как по основному диагнозу, факторам риска развития инфекционных осложнений, ассоциированных с типом проводимой специфической терапии, так и по сопутствующей патологии, сделать выводы об эффективности отдельных видов терапии COVID-19 не представляется возможным. Мы полагаем, что при назначении таких видов этиотропной и патогенетической терапии, как ремдесевир, плазма реконвалесцентов COVID-19, глюкокортикостероиды и тоцилизумаб была получена клиническая эффективность [31]. Для определения четких показаний к назначению и выбора наиболее оптимальной терапии новой коронавирусной инфекции у иммунокомпрометированных детей необходимо проведение дальнейших исследований.

ВЫВОДЫ

Проведение вакцинации персонала больниц и ухаживающих лиц/родителей иммунокомпрометированных детей, получающих ИСТ, ХТ и/или являющихся реципиентами ТГСК, строго рекомендовано и обязательно.

Необходимо молекулярное тестирование пациентов и ухаживающих лиц/родителей при поступлении в стационар и при наличии клинических показаний (лихорадка и/или респираторная симпто-

матика), а также строгое соблюдение изоляционных мер в целях предотвращения внутрибольничного распространения новой коронавирусной инфекции. Наиболее строгое соблюдение превентивных мер необходимо для пациентов с высоким риском неблагоприятного прогноза, в первую очередь при развитии рецидива/прогрессии основного заболевания и при проведении ТГСК.

Пациенты с бессимптомными и легкими формами COVID-19 имеют наиболее благоприятный прогноз и при отсутствии признаков дыхательной недостаточности не нуждаются в проведении КТ органов грудной клетки. Данные пациенты могут наблюдаться лечащими врачами дистанционно, например посредством телекоммуникаций, в целях тщательного контроля за их соматическим состоянием.

Пациенты со среднетяжелыми/тяжелыми формами, а также рецидивом или прогрессией основного заболевания, наличием сопутствующих инфекционных осложнений, реципиенты ТГСК, проведенной в течение года до инфицирования SARS-CoV-2, должны быть незамедлительно госпитализированы для проведения контроля и при необходимости – поддержания жизненно важных функций, а также терапии новой коронавирусной инфекции.

Решение о проведении специфической терапии у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, должно быть принято при сопоставлении потенциальной пользы и риска смерти от коронавирусной инфекции. В большинстве случаев специфическая терапия может быть проведена в запланированные сроки.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Коллектив авторов выражает благодарность и признательность всем сотрудникам ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России за самоотверженную и профессиональную работу в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке Гранта Президента Российской Федерации. Софинансирование – фонд «Наука – детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Solopova G.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1680-7269>
Tsyganova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4960-3593>
Kondrashova A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9568-8180>
Gordeeva G.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9698-3659>
Rozanceva E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5269-5508>
Begunova S.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9736-1712>
Voronin K.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>
Koposova A.O. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5606-4335>
Novichkova G.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Пандемия коронавируса заболевания (COVID-19). [Электронный ресурс] URL: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19>. Дата обращения 08.12.2021.
2. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Zh., Tong S. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020; 145 (6): 1–10.
3. Rajapakse N., Dixit D. Human and novel coronavirus infections in children: a review. *Paediatr Int Child Health* 2021; 41 (1): 36–55.
4. CDC COVID19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children – United States, February 12 – April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69 (14): 422–6.
5. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8 от 3.09.2020. [Электронный ресурс] URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf. Дата обращения 08.12.2021.
6. Hoang A., Chorath K., Moreira A., Evans M., Burmeister-Morton F., Burmeister F., et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine* 2020; 24: 100433.
7. Chan J.F.-W., Yuan S., Kok K.-H., To K., Chu H., Jang J., et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395: 514–23.
8. Haesler G.M., Amman R.A., Carlesse F., Groll A.H., Averbuch D., Costagnola E., et al. SARS-CoV-2 in children with cancer or following haematopoietic stem cell transplant: an analysis of 131 patients. *Eur J Cancer* 2021; 159: 78–86.
9. Lu Y., Li Y., Deng W., Liu M., He Y., Huang L., et al. Symptomatic infection is associated with prolonged duration of viral shedding in mild coronavirus disease 2019: a retrospective study of 110 children in Wuhan. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39 (7): e95–9.
10. Lu X., Zhang L., Du H., Jiang Zh., Li Y., Qu J., et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020; 382: 1663–5.
11. Kuczborska K., Książek J. Prevalence and Course of SARS-CoV-2 Infection among Immunocompromised Children Hospitalised in the Tertiary Referral Hospital in Poland. *J Clin Med* 2021; 10 (19): 4556.
12. Ji L.-N., Chao S., Wang Y.-J., Li X.-J., Mu X.-D., Lin M.-G., et al. Clinical features of pediatric patients with COVID-19: a report of two family cluster cases. *World J Pediatr* 2020; 16 (3): 267–70.
13. Wei M., Yuan J., Liu Y., Fu T., Yu X., Zhang Z.-J. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA* 2020; 323: 1313–4.
14. Connelly J.A., Chong H., Esben-shade A.J., Frame D., Failing C., Secord E., Walkovich K. Impact of COVID-19 on Pediatric Immuno-compromised Patients. *Pediatr Clin North Am* 2021; 68 (5): 1029–54.
15. Bailey Ch., Razzaghi H., Burrows E., Bunnell T., Camacho P., Christakis D., et al. Assessment of 135 794 Pediatric Patients Tested for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Across the United States. *JAMA Pediatrics* 2021; 175 (2): 176–84.
16. Zimmermann P., Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Arch Dis Child* 2021; 106: 429–39.
17. André N., Rouger-Gaudichon J., Brethon B., Phulpin A., Thebault E., Pertuisel S., Gardemer V. COVID-19 in pediatric oncology from French pediatric oncology and hematology centers: High risk of severe forms? *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67: e28392.
18. Hrusak O., Kalina T., Wolf J., Balduzzi A., Provenzi M., Rizzari C., Rizzari C., et al. Flash survey on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment. *Eur J Cancer* 2020; 132: 11–6.
19. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl* 2020; 26 (6): 832–4.
20. Parsons S., Tran V.L. The Trilogy of SARS-CoV-2 in Pediatrics (Part 1): Acute COVID-19 in Special Populations. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2021; 26 (3): 220–39. DOI: 10.5863/1551-6776-26.3.220
21. Hammad M., Shalaby L., Sidhom I., Sherief N., Abdo I., Soliman S., et al. Management and Outcome of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Pediatric Cancer Patients: A Single Centre Experience from a Developing Country. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021; 21 (11): e853–64.
22. Ljungman P., de la Camara R., Mikulska M., Tridello G., Aguado B., Zaharani M.A., et al. COVID-19 and stem cell transplantation; results from an EBMT and GETH multicenter prospective survey. *Leukemia* 2021; 35 (10): 2885–94.
23. St. Jude, SIOP Global COVID-19 registry. [Электронный ресурс] URL: <https://global.stjude.org/en-us/global-covid-19-observatory-and-resource-center-for-childhood-cancer/registry.html>. Дата обращения 08.12.2021.
24. Vijenthira A., Gong I., Fox T., Booth S., Cook G., Fattizzo B., et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood* 2020; 136 (25): 2881–92.
25. Hanna T.P., Evans G.A., Booth C.M. Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic. *Nat Rev Clin Oncol* 2021; 17 (5): 268–70.
26. Oz-Alcalay L., Elitzur S., Amitai N., Toledano H., Barzilai-Birenboim S., Avrahami G., et al. COVID-19 infection in pediatric patients treated for cancer. *Int J Clin Oncol* 2021; 1–7.
27. Stokes C.L., Patel P.A., Sabnis H.S., Mitchell S.G., Yildirim I.B., Pauly M.G. Severe COVID-19 disease in two pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67: e28432.
28. Hamdy R., El-Mahallawy H., Ebeid E. COVID-19 infection in febrile neutropenic pediatric hematology oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68: e28765.
29. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. [Электронный ресурс] URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Дата обращения 08.12.2021.
30. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13.1 от 17.11.2021. [Электронный ресурс] URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/058/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0-13.1-from-17-11-2021.pdf>. Дата обращения 08.12.2021.
31. Balashov D., Trakhtman P., Livshits A., Kovalenko I., Tereshenko G., Solopova G., et al. SARS-CoV-2 convalescent plasma therapy in pediatric patient after hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci* 2021; 60: 102983.

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 27.08.2021
Принята к печати 15.09.2021

Контактная информация:

Сацук Анастасия Владимировна,
заведующая отделом повышения
квалификации среднего медицинского
персонала ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: anastasya.satsuk@fccho-moscow.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-100-106

Распространенность гемоконтактных инфекций (гепатитов В и С, вируса иммунодефицита человека) среди пациентов детского возраста с онкогематологическими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями

А.В. Сацук^{1,2}, Г.Г. Солопова¹, С.В. Бегунова¹, Е.В. Розанцева¹, А.А. Плоскирева², В.Г. Акимкин²

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

²ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Пациенты с онкологическими и гематологическими патологиями являются группой высокого риска по заболеваемости гемоконтактными инфекциями в связи с высокой парентеральной и трансфузионной нагрузками. В целях оценки распространенности таких гемоконтактных инфекций, как гепатиты В, С и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), была проанализирована частота выявления их маркеров у пациентов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в период с 2014 по 2020 г. А также проведен сравнительный анализ между полученными данными и распространенностью указанных инфекций в общей численности детского населения страны. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Средняя частота выявления маркеров гепатита С среди пациентов Центра составила 1,7%, гепатита В – 0,2%, ВИЧ – 0,1%. Уровень распространенности маркеров гепатита С среди пациентов Центра превысил уровень распространенности маркеров хронического гепатита С среди детского и подросткового населения страны в 50 раз, гепатита В – в 6 раз. Пораженность ВИЧ-инфекцией пациентов Центра выше пораженности детского и подросткового населения страны в 3 раза. Определение ДНК/РНК вирусов гепатитов В, С и Anti-HBc у пациентов данного профиля является информативным и имеет значение в диагностике оккультных гепатитов, не поддающихся рутинным методам. На примере пациентов педиатрического онкогематологического и иммунологического профиля показана актуальность проблемы нозокомиальной передачи гемоконтактных инфекций. Наиболее интенсивно реализуется внутрибольничная передача гепатита С, что является существенной проблемой и требует внедрения программ профилактики при проведении парентеральных манипуляций, а также обеспечения безопасности донорской крови.

Ключевые слова: нозокомиальная гемоконтактная инфекция, инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи, инфекция, передающаяся от пациента к пациенту, гепатит В, гепатит С, вирус иммунодефицита человека, онкогематологические пациенты

Сацук А.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 100–106.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-100-106

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 27.08.2021

Accepted 15.09.2021

The prevalence of bloodborne infections (hepatitis B and C, human immunodeficiency virus) among pediatric patients with oncological and hematological diseases and immunodeficiencies

A.V. Satsuk^{1,2}, G.G. Solopova¹, S.V. Begunova¹, E.V. Rozantseva¹, A.A. Ploskireva², V.G. Akimkin²

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

²Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow

Correspondence:

Anastasia V. Satsuk,
Head of Department of Continuing Education
for Nurses, Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: anastasya.satsuk@fccho-moscow.ru

Patients with oncological and hematological diseases are at high risk of acquiring bloodborne infections due to multiple blood transfusions and frequent parenteral exposure. In order to evaluate the prevalence of bloodborne infections (i. e., hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus (HIV)), we analyzed data on the seroprevalence of these viruses in patients admitted to the D. Rogachev NMRCPHOI from 2014 to 2020. We also performed a comparative analysis between these data and the prevalence of these infections in the total child population in Russia. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the D. Rogachev NMRCPHOI. Among patients admitted to the D. Rogachev NMRCPHOI, the mean seroprevalence was 1.7% for hepatitis C, 0.2% for hepatitis B, and 0.1% for HIV. The seroprevalence of hepatitis B and C among our patients was 6 and 50 times higher than the prevalence among Russian children and adolescents, respectively. The prevalence of HIV among patients treated at the D. Rogachev NMRCPHOI was 3 times higher than that among the child and adolescent population in Russia. In patients with oncological and immunological diseases, the detection of HBV DNA, HCV RNA, and Anti-HBc is considered clinically useful and plays an important role in the diagnosis of occult hepatitis infections which cannot be identified with routine diagnostic tests. Our study with pediatric patients with oncological, hematological, and immunological diseases highlights the problem of nosocomial transmission of bloodborne pathogens. HCV transmission in medical facilities is the most pressing issue that requires the implementation of healthcare programs aimed at preventing parenteral transmission and at ensuring the safety of donated blood.

Key words: a nosocomial bloodborne infection, a healthcare-associated infection, an infection transmitted from patient to patient, hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus, patients with oncological and hematological diseases

Satsuk A.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 100–106.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-100-106

Пациенты со злокачественными новообразованиями являются группой высокого риска по заболеваемости гемоконтактными инфекциями. Пораженность гепатитом В (ВГВ) онкологических пациентов в доскрининговый период, когда не проводилось полноценное обследование доноров крови, достигала 90% [1]. С введением высокочувствительных методов обследования доноров гемотрансфузии в развитых странах утратили значение в передаче гемоконтактных инфекций. В развивающихся странах значение гемотрансфузий наряду с так называемыми небезопасными инъекциями (небезопасная техника выполнения инъекций и других инвазивных манипуляций) остается высоким в отношении передачи гемоконтактных инфекций и вносит существенный вклад в пораженность всего населения [2].

Серопревалентность гемоконтактных инфекций среди онкогематологических пациентов в разных странах варьирует в большом диапазоне и зависит от экономического уровня страны.

Распространенность гемоконтактных инфекций среди пациентов онкогематологического профиля в России в 1990-х годах имела высокий уровень: до 90,3% больных были инфицированы ВГВ и до 45,2% – гепатитом С (ВГС) [1]. В 2011–2014 гг. показатели существенно снизились: пораженность ВГВ варьировала от 12,6 до 26,5%, ВГС – от 0,8 до 4,5% [3–6].

Стоит отметить, что уровень серопревалентности может существенно увеличиваться (в 3–20 раз) при проведении исследований при первичном поступлении пациентов и через определенный период лечения [1, 7]. Интенсивность реализации внутрибольничной передачи гемоконтактных инфекций зависит от пораженности населения: чем выше пораженность населения, тем большее значение имеет внутрибольничная передача [2, 8]. Высокому риску заражения способствуют иммунодефицитное состояние пациентов, обусловленное основным заболеванием и спецификой терапии, массивная парентеральная нагрузка, в том числе трансфузионная и инфузионная [9, 10].

Наличие вирусного гепатита у онкогематологических пациентов отличается острым течением, хронизацией процесса и реактивацией при проведении химиотерапии (ХТ) и иммуносупрессивной терапии [11]. Выявление вирусного гепатита у онкогематологических пациентов существенно ухудшает прогноз основного заболевания, так как требует назначения противовирусной терапии, может явиться основанием для снижения дозы или отмены противоопухолевых препаратов, увеличения интервалов между курсами ХТ. Следствием вынужденного нарушения схем, тайминга ХТ, протоколов лечения является более высокая частота как рецидивов онкологического заболевания, так и смертности [12–16].

Нередко диагностика ВГВ у пациентов данного профиля затруднена, поскольку его течение отличается вариабельностью присутствия маркеров, наличием скрытых (окультных) форм и вирусных мутаций. Пациентам онкогематологического профиля требуется регулярное проведение расширенной диагностики и при необходимости – своевременной терапии [17].

Заражение ВГВ, ВГС или вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) существенно отягощает течение уже имеющегося онкологического заболевания, требует дополнительной диагностики, назначения противовирусной терапии и повышает риск летального исхода. Проблема передачи гемоконтактных инфекций при оказании медицинской помощи имеет большое значение в данной группе пациентов, особенно в педиатрической практике.

Цель настоящего исследования – провести анализ пораженности гемоконтактными инфекциями пациентов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и оценить состояние проблемы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данное ретроспективное исследование были включены пациенты от 0 до 18 лет с выявленными маркерами ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекции как на момент госпитализации в Центр, так и во время прохождения лечения. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Исследование пораженности ВГВ и ВГС проводили у пациентов, госпитализированных в Центр в период с 01.07.2014 по 31.10.2020, ВИЧ-инфекцией – с 01.01.2013 по 31.10.2020.

В исследование включены пациенты, поступающие в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева из клиник всех регионов страны в целях прохождения сложных и высокотехнологичных этапов диагностики и лечения, недоступных по месту жительства.

Обследование на ВГВ, ВГС и ВИЧ методами иммуноферментного анализа (ИФА) и иммунохемилюминесцентного анализа (ИХА) проводилось всем пациентам при поступлении в Центр, а также по клиническим показаниям уже госпитализированным больным. Молекулярно-биологическое исследование проводили детям с положительными результатами обследования методами ИФА и ИХА, а также по клиническим показаниям при отрицательных результатах данных анализов.

Маркеры ВГВ определяли методом ИФА и ИХА: HBsAg, Anti-HBcor. Использовались следующие тест-системы: Architect анти-HBc II реагент (производитель Abbot GmbH & Co., Германия), Architect HBsAg качественный II реагент (производитель

Abbot GmbH & Co., Германия), HBsAg-подтверждающий-ИФА-БЕСТ (производитель АО «Вектор-Бест», Россия), Architect HBsAg качественный II (производитель Abbot GmbH & Co., Германия). С 2019 г. в Центре также проводилось определение у пациентов анти-НВс (производитель Abbot GmbH & Co., Германия).

ВГС диагностировали при определении анти-НСV методами ИФА и ИХА с использованием тест-систем Architect анти-НСV реагент (производитель Abbot GmbH & Co., Германия) и Бест анти-ВГС-спектр (производитель АО «Вектор-Бест», Россия).

Обследование пациентов на ВИЧ проводилось методом ИХА путем определения антигена р24 и антител к HIV-1/HIV-2 с использованием Architect ВИЧ Ag/Ат Комбо реагент (производитель Abbot GmbH & Co., Германия), КомбиБест ВИЧ-1,2 АГ/АТ-авто (производитель АО «Вектор-Бест», Россия). При выявлении положительного результата проводили иммунный блоттинг в Федеральном научно-методическом центре по профилактике и борьбе со СПИДом.

РНК ВГС, ДНК ВГВ и РНК ВИЧ определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием набора реагентов АмплиСенс HCV/HBV/HIV-FL (производитель ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия).

Для оценки уровней распространенности гемоконтактных инфекций среди пациентов Центра проведено сравнение с данными пораженности населения России, представленными Референс-центром по мониторингу за вирусными гепатитами Роспотребнадзора, Информационными бюллетенями №39–45 «ВИЧ-инфекция» Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакетов компьютерных программ Microsoft Excel. Для достоверности различий качественных показателей использовали таблицы сопряженности с расчетом показателей χ^2 (доверительные интервалы – 95%). Для статистического анализа количественных признаков использовали t-критерий Стьюдента (уровень значимости – 0,05, вероятность ошибки, допустимой при проведении медицинских научных исследований, – $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

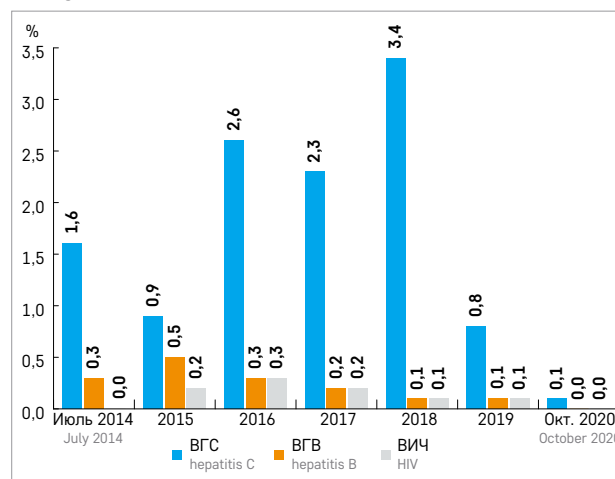
Распространенность маркеров гемоконтактных инфекций среди пациентов Центра за 6 лет (с июля 2014 г. по октябрь 2020 г.) была определена как высокая. Средняя частота выявления маркеров ВГС составила 1,7%, ВГВ – 0,2%, ВИЧ – 0,1% среди всех обследованных пациентов. На *рисунке 1* представлена частота выявления маркеров гемоконтактных инфекций среди пациентов по годам.

Рисунок 1

Частота выявления маркеров ВГС, ВГВ и ВИЧ среди пациентов НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с 2014 по 2020 г.

Figure 1

The seroprevalence of hepatitis C, hepatitis B and human immunodeficiency virus (HIV) among patients admitted to the D. Rogachev NMRCPhOI from 2014 to 2020



Гепатит С

В период с 01.07.2014 по 31.10.2020 выявлены 142 пациента с маркерами ВГС (анти-НСV и/или РНК НCV). Инфицированность пациентов составила 1668 на 100 000 соответствующего контингента. Частота обнаружения анти-НСV составила 1,6%, РНК НCV – 1,6% среди всех обследованных пациентов.

Одновременное определение маркеров ВГС иммунологическими и молекулярными методами провели у 101 пациента. При этом анти-НСV определили у 92 детей, информативность метода составила 91%, а РНК НCV – у 25 пациентов, информативность – 25%. У 9 пациентов РНК НCV определялась при отсутствии анти-НСV, доля таких пациентов составила 9% от обследованных обоими методами (*таблица 1*).

Было проведено сравнение уровней распространенности маркеров ВГС среди пациентов Центра и хронического гепатита С (ХГС) среди населения России в возрасте от 0 до 19 лет за период с 2014 по 2019 г. (*рисунк 2*). Средний уровень распространенности маркеров ВГС среди пациентов Центра за указанный период достоверно превышает средний уровень распространенности ХГС среди детского и подросткового населения России в 50 раз (1,93 против 0,04, $p < 0,05$).

Гепатит В

В период с 01.07.2014 по 31.10.2020 выявлены 16 пациентов с маркерами ВГВ (HBsAg и/или ДНК HBV). Таким образом, средняя частота обнаружения маркеров ВГВ у пациентов Центра составила 0,2%. Инфицированность больных составила 207 на 100 000 соответствующего контингента.

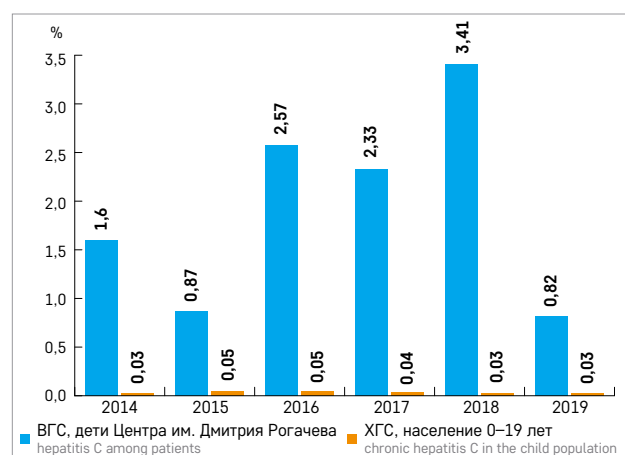
Таблица 1
Число пациентов с маркерами ВГС и характеристика маркеров

Table 1
The number of patients with hepatitis C markers and the characteristics of markers

Метод Method	Число пациентов, n Number of examined patients, n	Выявленные маркеры Identified markers	Количество Number	%
ИФА ELISA	8167	анти-HCV+ anti-HCV+	128	1,6
		анти-HCV+/РНК HCV не делали anti-HCV+/HCV RNA was not performed	36	
		анти-HCV+/РНК HCV- anti-HCV+/HCV RNA-	76	
		анти-HCV+/РНК HCV+ anti-HCV+/HCV RNA+	16	
ПЦР PCR	1901	РНК HCV+ HCV RNA+	30	1,6
		анти-HCV+/РНК HCV+ anti-HCV+/HCV RNA+	16	
		анти-HCV-/РНК HCV+ anti-HCV-/HCV RNA+	9	
		анти-HCV не делали/РНК HCV+ anti-HCV was not performed/HCV RNA +	5	
Всего обследовано пациентов Total number of examined patients	8313	Выявлено пациентов с маркерами ВГС Total number of patients with markers of hepatitis C	142	1,7

Рисунок 2
Частота выявления маркеров ВГС среди пациентов НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и пораженность ХГС населения России в возрасте от 0 до 19 лет в период с 2014 по 2019 г.

Figure 2
The seroprevalence of hepatitis C among patients admitted to the D. Rogachev NMRCPhOI and the prevalence of chronic hepatitis C in the Russian population aged 0 to 19 years, from 2014 to 2019



С 2019 г. в Центре начали определять маркер Anti-HBcor, что позволило в период с 01.01.2019 по 31.10.2020 дополнительно выявить 53 пациента. Средняя частота обнаружения маркеров ВГВ среди пациентов Центра в данный период при определении Anti-HBcor (HBsAg и/или ДНК HBV, и/или Anti-HBcor) составила 2,1% среди всех обследованных больных (рисунок 3). Инфицированность пациентов в данный период составила 2140 на 100 000 соответствующего контингента.

Одновременное определение маркеров ВГВ иммунологическими и молекулярными методами провели у 14 пациентов. При этом HBsAg определялся у 12 детей, информативность метода составила 86%, а ДНК HBV – у 11 пациентов, информативность – 79%. У 2 детей определялась ДНК вируса при отсутствии HBsAg, доля таких пациентов составила 14% от обследованных обоими методами (таблицы 2, 3).

Проведено сравнение уровней распространенности маркеров ВГВ среди пациентов Центра и хронического гепатита В (ХГВ) в сочетании с носительством вируса среди населения России в возрасте от 0 до 19 лет в период с 2014 по 2019 г. (рисунок 4). При анализе уровня распространенности ВГВ было выявлено 6-кратное превышение у пациентов Центра в сравнении с уровнем ХГВ населения России: 0,24% против 0,04% ($p < 0,05$).

Таблица 2
Число пациентов с маркерами ВГВ и характеристика маркеров

Table 2
The number of patients with markers of hepatitis B and the characteristics of markers

Метод Method	Число пациентов, n Number of examined patients, n	Выявленные маркеры Identified markers	Количество Number	%
ИФА ELISA	7997			
07.2014–2018	5308	HBsAg	12	0,2
2019–10.2020	2689	HBsAg	2	0,07
		Anti-HBcor	53	2,0
ПЦР PCR	1904	ДНК HBV HBV DNA	11	0,6
Всего обследовано пациентов Total number of examined patients	8303	Выявлено пациентов с маркерами ВГВ Total number of patients with markers of hepatitis B		
		без Anti-HBcor without Anti-HBcor	16	0,2
		с Anti-HBcor with Anti-HBcor	68	0,8
07.2014–2018	5648	HBsAg + ДНК HBV HBsAg + HBV DNA	13	0,2
2019–10.2020	2655	HBsAg + ДНК HBV + Anti-HBcor HBsAg + HBV DNA + Anti-HBcor	55	2,1

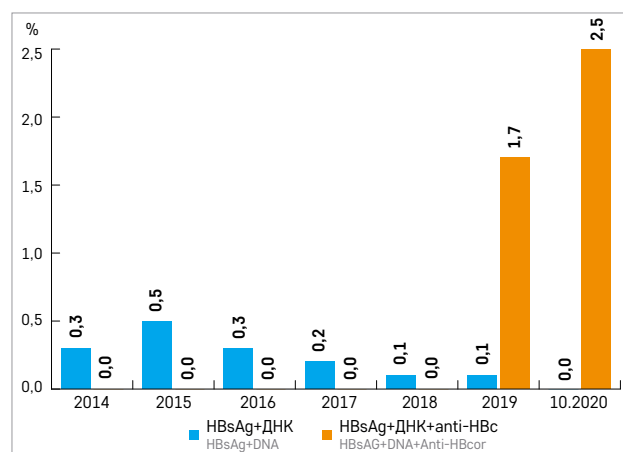
Таблица 3
Сочетание маркеров ВГВ

Table 3
The combination of markers of hepatitis B

Маркеры Markers	HBsAg+/ДНК не делали HBsAg+/DNA was not performed	HBsAg+/ДНК– HBsAg+/DNA–	HBsAg+/ДНК+ HBsAg+/DNA+	HBsAg–/ ДНК+ HBsAg–/DNA+	HBsAg+/ДНК–/ Anti-HBcor+ HBsAg+/DNA–/Anti- HBcor+	Изолированный Anti-HBcor+ Isolated Anti-HBcor+	Всего Total
Период Period	07.2014–2018						
Количество Number	2	–	9	2	–	–	13
Период Period	2019–10.2020						
Количество Number	–	2	–	–	1	52	55
Период Period	07.2014–10.2020						
Количество Number	2	2	9	2	1	52	68

Рисунок 3
Частота выявления маркеров ВГВ среди пациентов НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с 2014 по 2020 г.

Figure 3
The seroprevalence of hepatitis B among patients admitted to the D. Rogachev NMRCPhOI from 2014 to 2020



Вирус иммунодефицита человека

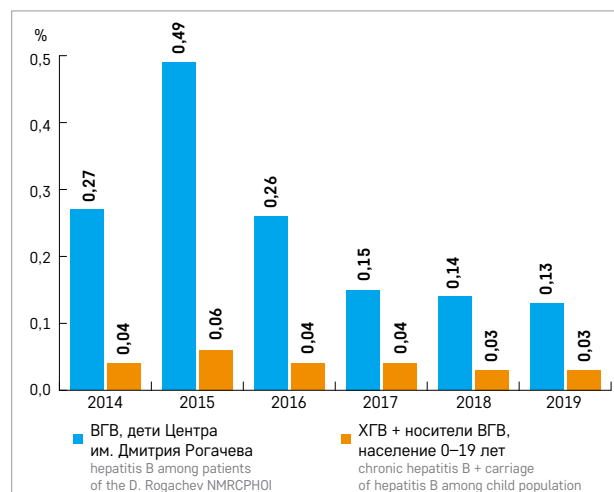
Среди 9338 пациентов, обследованных на ВИЧ, в том числе в иммуноблоттинге, в период с 01.01.2013 по 31.10.2020, у 10 человек обнаружены антитела к ВИЧ. Инфицированность пациентов в данный период составила 106 на 100 000 соответствующего контингента.

Среди пациентов с выявленными антителами к ВИЧ у 4 определили РНК ВИЧ, что составило 44% от числа детей, обследованных иммунологическими и молекулярными методами (таблица 4).

Сравнение распространенности ВИЧ-инфекции среди пациентов Центра продемонстрировало 3-кратное увеличение частоты по отношению к уровню пораженности детского и подросткового населения России в возрасте от 0 до 19 лет в период с 2013 по 2019 г. При этом распространенность ВИЧ-инфекции среди пациентов Центра ниже распространенности ВИЧ-инфекции среди всего населения страны в 5 раз (рисунок 5).

Рисунок 4
Частота выявления маркеров ВГВ среди пациентов НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в сравнении с ХГВ и носительством среди населения России в возрасте от 0 до 19 лет в период с 2014 по 2019 г.

Figure 4
The seroprevalence of hepatitis B among patients admitted to the D. Rogachev NMRCPhOI vs the prevalence of CHB and HBV carriage in the Russian population aged 0 to 19 years, from 2014 to 2019



Сочетанные инфекции

У детей НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с 2014 по 2020 г. чаще всего наблюдалось сочетание ВИЧ и ВГС – 7 пациентов, тогда как сочетание ВИЧ и ВГВ, а также ВГС и ВГВ – по 1 случаю.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пораженность пациентов Центра ВГС является наиболее высокой, она выше пораженности детского и подросткового населения страны в 50 раз ($p < 0,05$). Пораженность ВГВ и ВИЧ пациентов Центра также является высокой и превышает таковую среди детского и подросткового населения в 6 и 3 раза соответственно ($p < 0,05$).

В отношении ВГВ ранее описанная серологическая вариабельность проявления инфекции

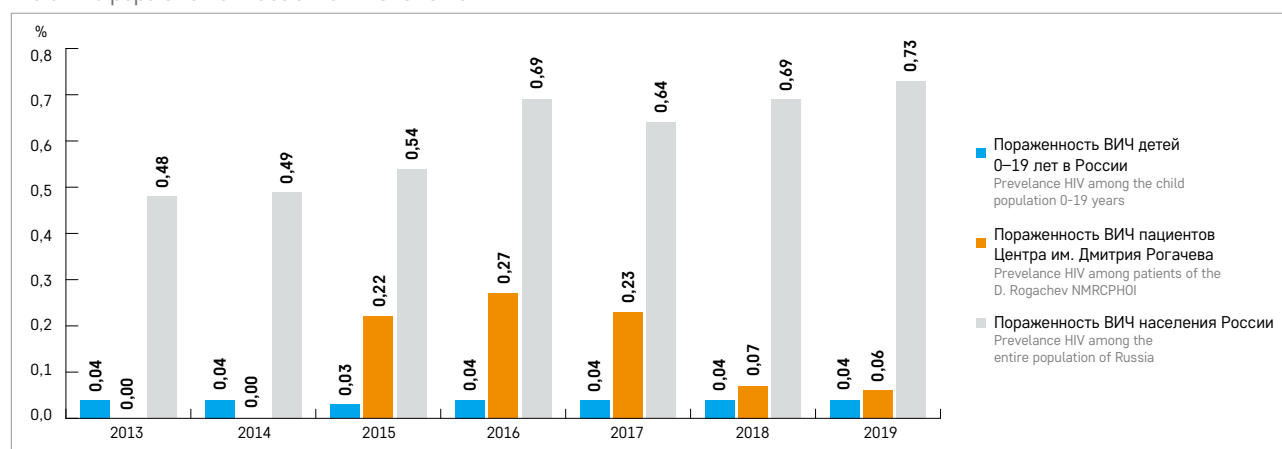
Таблица 4
Число пациентов с маркерами ВИЧ и характеристика маркеров

Table 4
The number of patients with HIV markers and the characteristics of markers

Метод Method	Число пациентов, n Number of examined patients, n	Выявленные маркеры Identified markers	Количество Number	%
ИФА, с 01.01.2013 ELISA, from 01 Jan 2013	8986	HIV Ag/Ab, в том числе в иммунном блотте HIV Ag/Ab, incl. in an immunoblot	10	0,1
ПЦР, с 01.07.2014 PCR, from 01 July 2014	1892	РНК HIV HIV RNA	4	0,2
Всего обследовано пациентов Total number of examined patients	9338	Выявлено пациентов с маркерами HIV Total number of patients with HIV markers	10	0,1

Рисунок 5
Частота выявления ВИЧ-инфекции среди пациентов НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, детского населения (от 0 до 19 лет) и всего населения России в период с 2013 по 2019 г.

Figure 5
The prevalence of HIV infection in patients admitted to the D. Rogachev NMRCPhOI, in the child population aged 0 to 19 years and in the entire population of Russia from 2013 to 2019



наблюдается и у пациентов Центра и выражается в выявлении таких изолированных маркеров, как ДНК HBV и Anti-HBcor [6]. Диагностика Anti-HBcor у онкогематологических пациентов имеет большое значение перед началом лечения основного заболевания в целях выявления скрытого ВГВ. При проведении комплексной диагностики с добавлением Anti-HBcor частота обнаружения маркеров ВГВ увеличилась в 10,5 раза. Указанная находка требует проведения отдельного исследования, так как определение данного маркера может свидетельствовать не только об occultном гепатите, но и иметь трансфузионно-опосредованную природу, поскольку обследование на Anti-HBcor не проводится рутинно у всех доноров крови.

Молекулярная диагностика ВГВ и ВГС у онкогематологических пациентов является информативной и по результатам нашего исследования позволила дополнительно выявить диагноз у 14% и 9% больных соответственно, что может быть связано с отсутствием иммунного ответа со стороны пациента либо с наличием мутантных штаммов вирусов. Молекулярные исследования целесообразно проводить при наличии клинических показаний, в том числе при отсутствии HBsAg и анти-HCV.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нозокомиальная передача парентеральных гемоконтактных инфекций в настоящее время является колоссальной проблемой, особенно у пациентов онкогематологического профиля, что наглядно продемонстрировано в нашем исследовании. Данный контингент пациентов ярко демонстрирует обозначенную проблему ввиду своей высокой подверженности заражению инфекциями. Реализация внутрибольничной передачи наиболее актуальна в отношении ВГС и требует внедрения профилактических программ для обеспечения безопасности парентеральных манипуляций и трансфузий компонентов крови.

Реактивация хронических и occultных гепатитов при проведении ХТ и иммуносупрессивной терапии у пациентов онкогематологического и иммунологического профилей требует расширенной диагностики инфекций, в том числе определение ДНК/РНК вируса и Anti-HBcor перед началом лечения. Определение таких маркеров является информативным и имеет большое значение в диагностике скрытых и хронических форм ВГВ и ВГС у пациентов данного профиля.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Коллектив авторов выражает благодарность сотрудникам бактериологической группы отделения инфекционного контроля ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, а также сотрудникам Референс-центра по мониторингу за вирусными гепатитами Роспотребнадзора.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Satsuk A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3293-2008>

Solopova G.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1680-7269>

Begunova S.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9736-1712>

Rozantseva E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5269-5508>

Ploskireva A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3612-1889>

Akimkin V.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Литература

1. Константинова Т.С. Вирусные гепатиты у больных с острыми лейкозами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург; 2000.
2. Mohamoud Y.A., Mumtaz G.R., Riome S., Miller D., Abu-Raddad L.J. The epidemiology of hepatitis C virus in Egypt: a systematic review and data synthesis. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 288. DOI: 10.1186/1471-2334-13-288
3. Семененко Т.А., Ярош Л.В., Баженов А.И., Никитина Г.Ю., Клейменов Д.А., Эльгорт Д.А. и др. Эпидемиологическая оценка распространенности «скрытых» форм и HBsAg-мутантов вируса гепатита В у гематологических больных. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2012; 67 (6): 9–14.
4. Игнатова Е.Н., Туполева Т.А., Овчинникова Е.Н., Романова Т.Ю., Ярославцева Н.Г., Филатов Ф.П. и др. Влияние современных подходов к лабораторному обследованию доноров крови и ее компонентов на инфицированность вирусом гепатита В у больных с заболеваниями системы крови. *Терапевтический архив* 2017; (11): 27–34.
5. Ярош Л.В., Семененко Т.А., Филатов Ф.П., Гаранжа Т.А., Туполева Т.А., Эльгорт Д.А. и др. Вирусные гепатиты с парентеральным путем передачи у пациентов гематологического центра. *Инфекционные болезни* 2015; 13 (4): 5–9.
6. Семененко Т.А., Никитина Г.Ю., Птушкин В.В., Ярош Л.В., Кожевникова Г.М., Полонский В.О., Суслев А.П. Распространенность скрытых и мутантных форм гепатита В у пациентов гематологических отделений многопрофильного стационара. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2016; (1): 56–62.
7. Гармаева Т.Ц. Вирусные гепатиты В и С у больных заболеваниями системы крови: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2012. 45 с.
8. Pozzetto B., Memmi M., Gargaud O., Roblin X., Berthelot P. Health care-associated hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (46): 17265–78. DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17265
9. Malaguarnera M., Gargante M.P., Risino C., Ranno S., Berretta M., Cannizzaro M.A., et al. Hepatitis C virus in elderly cancer patients. *Eur J Intern Med* 2006; 17 (5): 325–9. DOI: 10.1016/j.ejim.2006.02.004
10. Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Особенности распространения трансфузионных вирусных гепатитов в контингенте больных, отличающихся высоким риском инфицирования. *Биомедицина (Баку)* 2005; (4): 43–5.
11. Wang B., Mufti G., Agarwal K. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with hematologic disorders. *Haematologica* 2019; 104 (3): 435–43. DOI: 10.3324/haematol.2018.210252
12. Чеботкевич В.Н., Бессмельцев С.С., Данильченко В.В., Кайтанджан Е.И., Бурылев В.В., Киселёва Е.Е., Чечеткин А.В. Вирусный гепатит В у онкогематологических больных (обзор литературы). *Журнал инфектологии* 2017; 9 (4): 24–30.
13. Еналеева А.А., Сидоренко Л.В., Карелин А.Ф. Эпидемиологические аспекты гепатитов В и С в детских отделениях гематологии и онкологии (обзор литературы). *Педиатрический вестник Южного Урала* 2016; (2): 86–91.
14. Материалы 16-го Российского онкологического конгресса. Гематологическая секция «Вирусные гепатиты у онкогематологических больных: проблемы и решения» (ноябрь 2012 г., Москва). *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2013; 6 (1): 115–25.
15. Berberoğlu S. The seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus infections in paediatric oncology patients in Turkey. *Postgrad Med J* 1996; 72 (852): 609–11. DOI: 10.1136/pgmj.72.852.609
16. Eren O.O., Artac M., Boruban M.C., Yavas O., Arslan U., Basaranoglu M. Chemotherapy-induced Hepatitis B virus reactivation in HbsAg positive cancer patients: a single center experience. *Med Oncol* 2009; 26 (4): 386–92. DOI: 10.1007/s12032-008-9133-4
17. Said Z.N., El-Sayed M.H., El-Bishishi I.A., El-Fouhil D.F., Abdel-Rheem S.E., El-Abedin M.Z., Salama I.I. High prevalence of occult hepatitis B in hepatitis C-infected Egyptian children with haematological disorders and malignancies. *Liver Int* 2009; 29 (4): 518–24. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.01975.x

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 10.05.2021
Принята к печати 15.06.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-108-115

Клинические варианты стеноза пищевода на фоне течения инфекционного эзофагита у детей

С.Г. Подлипаева, И.В. Захаров, Ю.А. Дмитриева, Т.С. Шубина, И.В. Серкова,
Д.В. Юхачева, А.В. Кузнецова, А.Ю. Щербина, Д.Г. Ахаладзе

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

Контактная информация:

Подлипаева Светлана Геннадьевна,
врач-эндоскопист отделения онкологии
и детской хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: svetlana.podlipaeva@
fccho-moscow.ru

Инфекционные поражения пищевода отмечаются, как правило, у иммунокомпрометированных пациентов. Инфекционный эзофагит может быть как одним из первых проявлений первичного иммунодефицитного состояния, так и осложнением на фоне иммуносупрессивной терапии у пациентов с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Тяжелым осложнением инфекционных эзофагитов является формирование стенозов пищевода. Терапевтическая тактика ведения пациентов с данной патологией продолжает обсуждаться. Целью настоящей публикации является демонстрация собственного опыта ведения пациентов с инфекционными стенозами пищевода. Проанализированы этиология, особенности клинической и эндоскопической картины, а также эффективность медикаментозной терапии и эндоскопических методов лечения. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: эзофагит, инфекционный стеноз пищевода, первичные иммунодефициты, баллонная дилатация, дети

Подлипаева С.Г. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 108–115. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-108-115

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 10.05.2021
Accepted 15.06.2021

Clinical variants of esophageal stenosis caused by infectious esophagitis in children

S.G. Podlipaeva, I.V. Zakharov, Yu.A. Dmitrieva, T.S. Shubina, I.V. Serkova, D.V. Yuhacheva, A.V. Kuznetsova,
A.Yu. Shcherbina, D.G. Akhaladze

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

Correspondence:

Svetlana G. Podlipaeva, an endoscopist
at the Department of Oncology and
Pediatric Surgery, Dmitry Rogachev
National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology, Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: svetlana.podlipaeva@
fccho-moscow.ru

Infectious esophagitis (IE) is commonly seen in immunocompromised patients. IE may be the first symptom of immunodeficiency state, also can be complication of immunosuppressive therapy in patients with hematological and oncological diseases. Severe complication of IE is esophageal stenosis. Patient management tactics continue to be discussed. A purpose of our publication is to demonstrate our experience in the management of patients with infectious esophageal stenosis. The etiology, features of the clinical and endoscopic picture, as well as the effectiveness of drug therapy and endoscopic methods of treatment have been analyzed. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the D. Rogachev NMRCPHOI. In each case, parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: esophagitis, infectious esophageal stenosis, primary immunodeficiencies, balloon dilatation, children

Podlipaeva S.G., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 108–115.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-108-115

Инфекционные эзофагиты (ИЭ) встречаются, как правило, у иммунокомпрометированных пациентов. Эзофагит может быть как одним из первых проявлений первичного иммунодефицитного состояния, так и осложнением на фоне иммуносупрессивной терапии (ИСТ) у пациентов с гематологическими и онкологическими заболеваниями [1, 2]. Развитие ИЭ у лиц с интактной иммунной системой наблюдается достаточно редко и может сопровождать такие хронические заболевания пищевода, как склеродермия или ахалазия кардии, а также возникать на фоне длительного приема ингаляционных стероидов [2, 3]. Клиническая картина ИЭ, как правило, неспецифична и характеризуется дисфагией, одинофагией, иногда

могут отмечаться лихорадка и боль за грудиной. В редких случаях ИЭ могут осложняться формированием стеноза пищевода, кровотечением и образованием свищей [1–9]. Терапевтическая тактика ведения детей с инфекционными стенозами пищевода продолжает обсуждаться.

Целью настоящей публикации является демонстрация собственного опыта ведения детей с течением ИЭ, осложненных стенозом пищевода.

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Мальчик с диагнозом «первичный иммунодефицит недифференцированный, осложненный кризовым течением аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА)». Болен с 6-месячного возраста, когда манифестировали клиничко-лабораторные симптомы АИГА, что потребовало назначения различных комбинаций ИСТ (глюкокортикоиды, сиролимус, микофенолат мофетил, ритуксимаб, циклофосфамид, бортезомиб), а также высокодозной терапии внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ).

Поступил в клинику в возрасте 2 лет 8 месяцев с жалобами на повышение температуры до фебрильных цифр, отказ от еды, беспокойство после приема пищи.

По данным эндоскопического исследования на момент поступления в стационар выявлены диффузная гиперемия и множественные кратерообразные эрозии до 5 мм с налетом фибрина по всем стенкам пищевода, неравномерность сосудистого рисунка, контактная кровоточивость слизистой. В смывах со слизистых оболочек ротовой полости и бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлен вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, в БАЛ дополнительно выделено 9 тыс копий/мл цитомегаловируса (ЦМВ) при виремии менее 500 копий/мл. Клиническая ситуация расценена как вирусное поражение слизистой оболочки пищевода, была инициирована противовирусная терапия (ацикловир, ганцикловир), на фоне чего в течение суток достигнута положительная динамика в виде уменьшения явлений дисфагии. После стабилизации состояния ребенок был выписан домой.

В возрасте 2 лет 10 месяцев повторно выполнено эндоскопическое исследование (*рисунок 1*),

по результатам которого на 15 см от резцов был выявлен циркулярный рубцовый стеноз пищевода диаметром менее 5 мм. Слизистая оболочка пищевода в зоне сужения без признаков воспаления. При рентгенографии пищевода с бариевой взвесью верифицировано стенотическое сужение до 3,5 мм протяженностью до 2 мм в средней трети. С учетом эндоскопической и рентгенологической картины было принято решение о проведении баллонной дилатации пищевода.

На первом этапе был использован баллон 2,5 мм 36 Ch с давлением 1,0 атм. и экспозицией 2 мин. При бужировании была отмечена умеренная кровоточивость. Последующие процедуры были выполнены по струне с постепенным увеличением диаметра бужа до 36 Fr, время экспозиции 2 мин. В общей сложности было выполнено 12 сеансов с периодичностью 2 раза в неделю, что позволило достичь расширения просвета пищевода до 8 мм. Ребенок был выписан домой с рекомендацией продолжения ИСТ (сиролимус), противовирусной (ацикловир) и сопроводительной (ингибиторы протонной помпы, антациды, прокинетики) терапии, а также регулярной заместительной терапии ВВИГ.

При контрольном эндоскопическом исследовании через 4 мес в отсутствие жалоб диспепсического характера в нижней трети пищевода на 20 см от резцов выявлено сохранение стеноза с сужением просвета до 7 мм. Повторно было выполнено двукратное бужирование по струне бужами 30, 33 и 36 Fr с интервалом в 1 мес. При последующем эндоскопическом контроле в течение года просвет пищевода оставался сохранным. В возрасте 4 лет ребенку проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. В течение 5 лет наблюдения в посттрансплантационном периоде клинических проявлений рецидива стеноза отмечено не было.

Рисунок 1

Эндоскопическая картина стеноза пищевода (А) и баллонной дилатации (Б) пациента №1

Figure 1

Endoscopic images of esophageal stenosis (A) and balloon dilatation (B) in patient №1



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

Мальчик с диагнозом «первичный иммунодефицит: хронический кожно-слизистый кандидоз (мутация в гене *STAT1* с.800 C>T, р.Ala267Val в гетерозиготном состоянии)» первично госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в возрасте 11 лет.

В анамнезе с 1 года жизни у ребенка отмечался рецидивирующий кандидоз кожи и ногтевых пластин (рисунок 2), проводимая местная и системная противогрибковая терапия характеризовалась нестойким положительным эффектом. В возрасте 10 лет у пациента появились жалобы на затруднения при глотании и поперхивание твердой пищей. Присоединение в последующем рвоты во время приема пищи стало основанием для госпитализации в стационар по месту жительства. При первичном эндоскопическом исследовании был выявлен рубцовый стеноз пищевода в верхней трети. При морфологическом исследовании в биоптатах были обнаружены вегетативные формы грибов рода *Candida*. Проводилась противогрибковая терапия флуконазолом, вориконазолом, микафунгином без значимого эффекта.

По данным контрольной эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева на расстоянии 15 см от резцов определено рубцовое

сужение пищевода до 3 мм с густым налетом фибрина (рисунок 3А, Б). Протяженность стеноза была определена ультратонким бронхоскопом и составила 10 мм. Терапевтическая тактика в отделении включала проведение системной противогрибковой терапии препаратом каспофунгин с последующим переходом на вориконазол, а также применение альгинатов. С учетом нарушений нутритивного статуса, соответствующих тяжелой хронической белково-энергетической недостаточности, проводилась нутритивная поддержка гиперкалорийными полимерными смесями.

Повторная ЭГДС (рисунок 3В) через месяц от начала лечения продемонстрировала положительную динамику в виде уменьшения количества фибринового налета, контактной кровоточивости, гиперемии. На этом фоне были проведены 2 процедуры баллонной дилатации пищевода баллоном длиной 55 мм, диаметром 6–7–8 мм, время экспозиции 2 мин, интервал в 3 дня.

При контрольном обследовании (рисунок 4) через 10 дней определена положительная динамика в виде разрешения стеноза (пищевод оставался свободно проходим для аппарата диаметром 9,2 мм), уменьшения степени выраженности воспалительных изменений выше и ниже зоны сужения. На фоне нутритивной поддержки было достигнуто стойкое улучшение нутритивного статуса.

Рисунок 2

Поражение ногтевых пластин ребенка (А, Б) и матери (В)

Figure 2

Nail infection in the patient (А, Б) and the mother (В)



Рисунок 3

Эндоскопическая картина пищевода пациента №2: А – при поступлении; Б – через неделю и В – через месяц от первичной ЭГДС

Figure 3

Endoscopic images of the esophagus in patient №2: А – at admission; Б – a week later, and В – at 1 month after the baseline esophagogastroduodenoscopy (EGD)



Рисунок 4

Эндоскопическая картина пищевода пациента №2 после 3 сеансов баллонной дилатации

Figure 4

An endoscopic image of the esophagus in patient №2 after 3 sessions of balloon dilatation



Диспепсические жалобы после процедур баллонной дилатации у ребенка были полностью купированы. В стабильном состоянии пациент был выписан домой с рекомендацией постоянного приема противогрибковых препаратов (вориконазол) с профилактической целью, а также ИСТ (яквинус). При катamnестическом наблюдении в течение года данных за рецидив грибкового эзофагита и стеноза пищевода получено не было.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №3

Девочка с диагнозом «нейробластома забрюшинного пространства, 4-я стадия. Лечение по протоколу NB-2004. Лапаротомия, субтотальное удаление опухоли от 11.12.2014. Синдром короткой кишки. Состояние после многократных операций, в том числе аутологичной реконструкции кишечника по STEP» поступила в возрасте 6 лет в экстренном порядке с жалобами на фебрильную лихорадку, многократную рвоту, нарушение сознания до умеренного оглушения. Клинико-анамнестические данные и результаты проведенного обследования позволили диагностировать у ребенка синдром опсоклонус-миоклонус, была начата терапия дексаметазоном с положительным эффектом.

На 4-е сутки госпитализации в связи с сохранением упорного эметического синдрома было выполнено эндоскопическое исследование (рисунок 5), по результатам которого выявлены гиперемия слизистой оболочки пищевода на всем протяжении, множественные, местами сливающиеся между собой эрозии полигональной формы, покрытые налетом фибрина, отсутствие сосудистого рисунка. Просвет пищевода был сужен за счет рубцово-воспалительных изменений, проходим для аппарата 8,0 мм с легким усилием. Обращала на себя внимание контактная ранимость слизистой, на расстоянии 20 см от резцов

отмечалась ригидность стенки пищевода за счет отека.

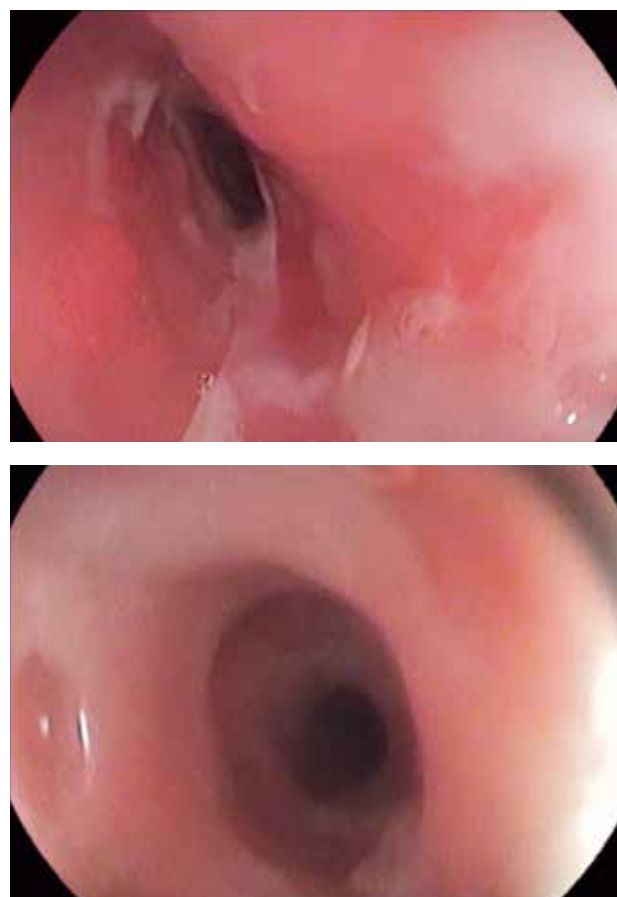
По данным микробиологического исследования биоптатов слизистой оболочки пищевода обнаружен рост *Enterococcus faecalis* – 10^3 КОЕ/мл, *Candida glabrata* – 10^3 КОЕ/мл. Методом ПЦР в биоптатах слизистой пищевода выявлен вирус Эпштейна–Барр – 432 копии/мл, ВПГ 6-го типа – 1160 копий/мл. С учетом результатов проведенных исследований была инициирована противогрибковая (флуконазол, микафунгин), противовирусная (ацикловир), антибактериальная (меропенем, метронидазол) терапия. На 10-й день лечения была проведена рентгеноскопия пищевода с водорастворимым контрастом, по результатам которой определены свободная проходимость пищевода, наличие утолщенных складок слизистой оболочки в нижней трети. При проведении водно-сифонной пробы выявлены желудочно-пищеводный рефлюкс до верхней трети пищевода, скользящая аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. С учетом полученных данных назначена сопроводительная терапия (ингибиторы протонной помпы, прокинетики) совместно с противогрибковой и противовирусной терапией. Контрольное эндоско-

Рисунок 5

Эндоскопическая картина пищевода пациента №3 при первичном осмотре

Figure 5

Endoscopic images of the esophagus in patient №3 at the baseline



пическое исследование через месяц продемонстрировало уменьшение воспалительных изменений со стороны слизистой и свободную проходимость пищевода в зоне ранее выявленного сужения (рисунк 6).

Рисунок 6

Эндоскопическая картина пищевода пациента №3 при контрольном осмотре через 1 мес

Figure 6

An endoscopic image of the esophagus in patient №3 taken at a follow-up investigation a month later



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №4

Девочка, 5 лет, с диагнозом «острый лимфобластный лейкоз, В2-иммуновариант, без поражения центральной нервной системы, 1-я клинико-гематологическая MRD-негативная ремиссия». Терапия индукции по протоколу MB-2015 была прервана на 11-е сутки в связи с развитием септического шока, симптоматического эпилептического статуса, острого панкреатита, кишечного кровотечения. В течение месяца ребенок находился в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по месту жительства с последующим переводом в ОРИТ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В течение 30 сут девочка находилась на искусственной вентиляции легких,

Рисунок 7

Эндоскопическая картина пищевода пациента №4: А – при первичном осмотре; Б – при контрольном осмотре через 3 мес после последнего бужирования

Figure 7

Endoscopic images of the esophagus in patient №4: А – at the baseline; Б – at a follow-up investigation performed at 3 months after the last bougienage session



проводилась комбинированная противомикробная терапия (эртапенем, цефтриаксон, линезолид, метронидазол), энтеральное питание осуществлялось через назогастральный зонд. После стабилизации состояния ребенок был переведен в отделение онкогематологии, где на этапе реиндукции была продолжена массивная противомикробная (меропенем, левофлоксацин, амикацин, тигециклин, каспофунгин) и сопроводительная (антациды, препараты урсодезоксихолевой кислоты) терапия. На 3-й неделе консолидации в связи с положительным результатом иммуноферментного анализа крови к грибам рода *Candida* пациентка была обследована на инвазивный микоз. По данным мультиспиральной компьютерной томографии грудной клетки и придаточных пазух носа данных за грибковое поражение получено не было, однако по данным магнитно-резонансной томографии брюшной полости были выявлены микроабсцессы печени. Клиническая ситуация была расценена как течение инвазивного микоза (кандидоза) с поражением печени, в связи с чем была инициирована терапия микафунгином на фоне продолжения специфической химиотерапии. На 5-й неделе консолидации у ребенка появились жалобы на трудности при проглатывании слюны и пищи. Было выполнено эндоскопическое исследование (рисунк 7А), по результатам которого на фоне неизменной слизистой оболочки выявлены 3 стриктуры пищевода в верхней и средней третях, с трудом проходимые для эндоскопа диаметром 5 мм.

По данным рентгеноскопии пищевода с барием подтверждено наличие стриктуры протяженностью до 2/3 длины пищевода (рисунк 8).

Было принято решение о проведении бужирования стриктур по струне. Пациентке было выполнено 4 процедуры бужами 24, 27, 30 и 33 Fr с интервалом 1 раз в неделю. После 3 бужирований удалось восстановить просвет пищевода до 8 мм, после



4-й процедуры достигнута проходимость для аппарата диаметром 9,2 мм. При контрольной ЭГДС (рисунки 7Б) через 3 мес выявлено нарастание стеноза до 5 мм, однако в отсутствие жалоб у ребенка и в связи с проведением массивной полихимиотерапии от выполнения повторного бужирования было решено воздержаться. В настоящий момент ребенок продолжает получать лечение основного заболевания, клинические симптомы стеноза пищевода отсутствуют.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ИЭ редко встречается у пациентов с интактной иммунной системой и, как правило, является осложнением первичных или вторичных иммунодефицитных состояний [1–4, 6–10].

Наиболее часто развитие ИЭ ассоциировано с инфекцией, вызванной грибами рода *Candida*, ВПГ и

Рисунок 8

Рентгеноскопия пищевода пациента №4 с контрастом

Figure 8

A contrast esophagogram in patient №4



Рисунок 9

Классическая эндоскопическая картина ИЭ: А – кандидоз пищевода; Б – ВПГ-эзофагит; В – ЦМВ-эзофагит (<https://endoexpert.ru/atlas/113>)

Figure 9

The typical endoscopic appearance of various types of infectious esophagitis: А – esophageal candidiasis; Б – esophagitis caused by the herpes simplex virus (HSV); В – cytomegalovirus (CMV) esophagitis (<https://endoexpert.ru/atlas/113>)



ЦМВ, при этом эндоскопическая картина ИЭ может быть специфичной для каждой из перечисленных нозологий (рисунки 9). Так, для кандидоза пищевода характерен творожистый налет в виде единичных или сливных приподнятых бляшек с гиперемией и эрозивно-язвенным поражением слизистой оболочки. При ЦМВ-ассоциированном эзофагите обычно наблюдаются большие одиночные линейные или продольные язвы в дистальном отделе пищевода. Для ВПГ-инфекции характерны «вулканоподобные язвы» в нижней и средней третях пищевода [2]. Этиологическим фактором развития инфекционного эзофагита у половины наших пациентов были грибы рода *Candida*, у 1 ребенка – коинфекция ВПГ и ЦМВ. Еще в 1 случае эзофагит сформировался на фоне ассоциированной вирусно-бактериальной и грибковой инфекции. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице.

Эндоскопическая картина носила специфичный характер только у 1 больного с герпетическим эзофагитом (пациент №1), в остальных случаях решающую роль в верификации этиологии эзофагита играли данные микробиологического и ПЦР-исследований смывов и биоптатов слизистой, полученных в ходе эндоскопического исследования.

Анализ клинической картины позволил обратить внимание на подострое течение грибкового эзофагита у наших пациентов, продемонстрировавших характерные симптомы заболевания уже на стадии формирования рубцового стеноза. У пациентов с вирусным поражением пищевода жалобы на дисфагию, тошноту и рвоту были отмечены на ранних этапах формирования эзофагита.

В литературе имеются данные в отношении особенностей течения ИЭ у пациентов с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта. Так, в работе Hoversten и соавт. был проведен анализ течения герпетического эзофагита у иммунокомпрометированных пациентов и больных, имеющих сопутствующую патологию пищеварительной системы. Основная группа включала пациентов со злокаче-

ственными новообразованиями, первичными иммунодефицитными состояниями, а также больных, принимавших ИСТ в течение 6 мес до момента постановки диагноза. Авторы обратили внимание на то, что пациенты основной группы имели стойкую симптоматику, несмотря на противовирусную терапию, что требовало двукратного увеличения дозы препаратов и более продолжительного лечения. Пациенты с сопутствующей патологией пищевода в виде гастроэзофагеальной рефлюксной болезни имели более высокую вероятность сочетанного инфекционного поражения пищевода, ассоциированного с грибами рода *Candida* и ВПГ [1]. Нами были получены аналогичные данные: у пациентки, имеющей скользящую аксиальную грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, было верифицировано ассоциированное вирусно-бактериально-грибковое поражение пищевода.

Формирование стеноза пищевода у пациентов с ИЭ может быть обусловлено воспалительной инфильтрацией или рубцовыми изменениями в стенке органа [1–3, 6–9]. Ввиду редкости обсуждаемой патологии в литературе отсутствуют единые рекомендации по ведению данных пациентов. Большинство авторов считают, что в педиатрической практике предпочтительным является консервативное ведение больных. Оперативное лечение может быть пока-

зано только при неэффективности эндоскопических методов [4, 5, 10]. Стоит отметить, что единое мнение в отношении частоты дилатаций и желаемого диаметра просвета пищевода также отсутствует [5]. Ряд авторов рекомендуют курс эндоскопического лечения (бужирование или дилатация пищевода) в составе 4–5 сеансов с интервалом в 3–4 дня с последующим бужированием с частотой 1 раз в неделю до стабилизации результата. Для предупреждения повторного стеноза поддерживающее эндоскопическое лечение рекомендовано проводить в течение 3–6 мес с последующими процедурами дилатации 1 раз в год [4]. Исследователи обращают внимание на то, что длительность и специфика лечения всегда зависят от индивидуальных особенностей пациента и картины заболевания. Основным опытом ведения пациентов со стенозами пищевода основан на лечении больных с коррозионными поражениями или врожденными аномалиями [4]. Также стоит отметить, что в рекомендациях по гастроинтестинальной эндоскопии в педиатрии обозначено, что расширение просвета пищевода при доброкачественных стриктурах должно проводиться только при наличии у пациента симптомов стеноза [10]. В качестве медикаментозной терапии рецидивирующих стриктур обсуждается возможность местного и системного использования

Таблица
Характеристика пациентов

Table
Characteristics of the patients

Параметр Parameter	Пациент №1 Patient 1	Пациент №2 Patient 2	Пациент №3 Patient 3	Пациент №4 Patient 4
Клинические симптомы Clinical symptoms	Лихорадка, дисфагия Fever, dysphagia	Дисфагия Dysphagia	Эметический синдром, лихорадка Emetic syndrome, fever	Дисфагия Dysphagia
Эндоскопическая картина Endoscopic findings	Первичная ЭГДС: диффузная гиперемия и множественные кратерообразные эрозии до 5 мм с налетом фибрина по всем стенкам пищевода Baseline EGD: diffuse hyperemia and multiple crater-like erosions covered by fibrin, up to 5 mm in diameter, found throughout the esophagus Через 2 мес – стеноз пищевода на 15 см от резцов 2 months later: an esophageal stricture located at 15 cm from the incisor teeth	На расстоянии 15 см от резцов рубцовое сужение пищевода до 3 мм с густым налетом фибрина An esophageal stricture due to scarring, 3 mm in diameter, located at 15 cm from the incisor teeth; a thick layer of fibrin	Множественные сливающиеся эрозии полигональной формы с налетом фибрина. Сужение просвета пищевода до 8 мм Multiple confluent polygonal erosions covered by fibrin. An esophageal stricture 8 mm in diameter	Рубцовое сужение пищевода до 5 мм на 10 см от резцов An esophageal stricture due to scarring, 5 mm in diameter, located at 10 cm from the incisor teeth
Выявленный возбудитель Infectious agent	ВПГ 1-го и 2-го типов, ЦМВ в БАЛ HSV-1 & HSV-2, CMV in BAL	Грибы рода <i>Candida</i> <i>Candida</i> yeast	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Candida glabrata</i> , вирус Эпштейна–Барр, ВПГ 6-го типа <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Candida glabrata</i> , Epstein-Barr virus, HHV-6	Грибы рода <i>Candida</i> <i>Candida</i> yeast
Терапия Treatment	Противовирусная (ацикловир, ганцикловир) Antiviral (acyclovir, ganciclovir)	Противогрибковая (каспофунгин, вориконазол) Antifungal (caspofungin, voriconazole)	Противогрибковая (флуконазол, микофунгин), противовирусная (ацикловир), антибактериальная (меронем, метронидазол) Antifungal (fluconazole, micafungin), antiviral (acyclovir), antibacterial (Meronem, metronidazole)	Противогрибковая (микафунгин) Antifungal (micafungin)
Эндоскопические методы лечения Endoscopic treatment methods	1-й сеанс: баллонная дилатация, 2-й и последующие сеансы: бужирование по струне. Всего 12 сеансов Session 1: balloon dilatation, session 2 and subsequent sessions: wire-guided bougienage. Twelve sessions in total	Баллонная дилатация (2 сеанса) Balloon dilatation (2 sessions)	–	Бужирование по струне (4 сеанса) Wire-guided bougienage (4 sessions)

глюкокортикостероидов, а также местное применение митомидина С [5].

В нашем исследовании эндоскопическое лечение было проведено 3 пациентам с инфекционными стенозами, в 1 случае стеноз пищевода был сформирован за счет воспалительной инфильтрации на фоне течения ассоциированного вирусно-бактериального и грибкового эзофагита и купирован на фоне проведенной терапии.

Отдельные публикации указывают на то, что ИЭ не всегда требует лечения и в ряде случаев может разрешиться самостоятельно [1, 2]. При этом Нуип и соавт. в описании клинического случая стеноза пищевода на фоне тяжелого кандидозного эзофагита у 31-летней женщины с сопутствующим гипотиреозом указали на важность своевременной диагностики и лечения кандидоза ввиду риска рецидивирующего течения эзофагита с формированием стенозов пищевода [6].

Лее и соавт. описали клинический случай гликогеноза типа 1b с рецидивирующим кандидозным эзофагитом. С 5-летнего возраста у пациента на фоне нейтропении был диагностирован кандидоз пищевода, характеризовавшийся рецидивирующим течением на фоне проводимой антибактериальной и противогрибковой терапии с применением препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. В возрасте 11 лет у пациента впервые был выявлен рубцовый стеноз пищевода, потребовавший трехкратного проведения баллонной дилатации с положительным эффектом. В возрасте 23 лет был диагностирован рестеноз пищевода до 5 мм, что потребовало проведения повторной дилатации, позволившей достичь восстановления

просвета пищевода и стабилизации состояния на протяжении последующего года катamnестического наблюдения [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИЭ у пациентов с компрометированной иммунной системой могут осложняться развитием стенозов пищевода. Тактика ведения таких пациентов должна определяться индивидуально и включать лечение основного заболевания, этиотропную терапию и эндоскопические методы лечения. Нами продемонстрирована эффективность процедур бужирования и баллонной дилатации у пациентов с вирусным и грибковым поражением пищевода. Периодичность бужирования определялась нами индивидуально с учетом тяжести состояния ребенка. В результате адекватного лечения основного заболевания, применения системной противoinфекционной и противовирусной терапии и эндоскопических методов лечения удалось добиться стойкого положительного эффекта.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Podlipaeva S.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4056-7293>

Zakharov I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7779-1969>

Dmitrieva Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0668-7336>

Shubina T.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3203-9730>

Yukhacheva D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9078-8206>

Shcherbina A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Akhmaladze D.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

Литература

1. Hoversten P., Kamboj A.K., Wu T.T., Katzka D.A. Variations in the Clinical Course of Patients with Herpes Simplex Virus Esophagitis Based on Immunocompetence and Presence of Underlying Esophageal Disease. *Dig Dis Sci* 2019; 64 (7): 1893–900.
2. Patel N.C., Caicedo R.A. Esophageal infections: an update. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27 (5): 642–8.
3. Katzka D.A. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 2 Volume Set Medications, Trauma, and Infection. Tenth Edit. Elsevier Inc; 2020.
4. Ghiselli A., Bizzarri B., Ferrari D., Manzali E., Gaiani F., Fornaroli F., et al. Endoscopic dilation in pediatric esophageal strictures: a literature review. *Acta Biomed* 2018; 89 (8-S): 27–32. DOI: 10.23750/abm.v89i8-S.7862
5. Dall'Oglio L., Caldaro T., Foschia F., Faraci S., Federici di Abriola G., Rea F., et al. Endoscopic management of esophageal stenosis in children: New and traditional treatments. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8 (4): 212–9.
6. Hyun J.J., Chun H.J., Keum B., Seo Y.S., Kim Y.S., Jeon Y.T., et al. *Candida* esophagitis complicated by esophageal stricture. *Endoscopy* 2010; 42 (Suppl 2): E180–1.
7. Lee K.J., Choi S.J., Kim W.S., Park S.S., Moon J.S., Ko J.S. Esophageal Stricture Secondary to Candidiasis in a Child with Glycogen Storage Disease 1b. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2016; 19 (1): 71–5.
8. Sheth A., Boktor M., Diamond K., Lavu K., Sangster G. Complete esophageal obliteration secondary to cytomegalovirus in AIDS patient. *Diseases Esophagus* 2010; 23 (6): E32–4.
9. Wang H.W., Kuo C.J., Lin W.R., Hsu C.M., Ho Y.P., Lin C.J., et al. Clinical Characteristics and Manifestation of Herpes Esophagitis: One Single-center Experience in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (14): e3187.
10. Thomson M., Tringali A., Dumonceau J.M., Tavares M., Tabbers M.M., Furlano R., et al. Paediatric Gastrointestinal Endoscopy: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition and European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64 (1): 133–53.

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 27.08.2021
Принята к печати 15.09.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-116-124

Симультанные билатеральные торакотомии у пациентов с остеосаркомой и двусторонним метастатическим поражением легких: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

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

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

Контактная информация:

Ускова Наталья Геннадьевна,
врач-детский хирург отделения онкологии
и детской хирургии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: nataliayuskova@gmail.com

Остеосаркома (ОС) – самая частая первичная опухоль костей у детей и взрослых. Выявление отдаленных метастазов на момент постановки диагноза ОС имеет место у 15–20% пациентов. Более чем в 80% случаев метастазы локализируются в легких и наиболее часто являются причиной болезнью-ассоциированной смерти пациентов с ОС. Излечение от ОС возможно только в случае достижения полной хирургической ремиссии в легких путем проведения оперативного вмешательства с мануальной пальпацией, обнаружением и удалением всех определяемых метастазов. Среди специалистов, занимающихся торакальной хирургией, общепринятым является проведение клиновидной резекции паренхимы с патологическими очагами, позволяющей сохранить больший объем ткани легкого, по показаниям – выполнение лобэктомии или пульмонэктомии. При этом единого мнения в отношении выбора оперативного доступа при проведении метастазэктомии нет. В настоящее исследование включены 24 пациента, которым в период с февраля 2018 г. по май 2021 г. в отделении онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проведены симультанные билатеральные торакотомии. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Восемнадцати пациентам операция проведена первично в рамках комбинированного протокольного лечения, 6 – в рецидиве заболевания. У 66,7% пациентов, оперированных первично, по результатам компьютерной томографии и последующих операций количество очагов было недооценено. Только у 3 пациентов и в 21,1% удаленных метастазов выявлена IV степень посттерапевтического патоморфоза. Медиана срока возобновления системного противоопухолевого лечения после билатеральной торакотомии составила 12 дней. У 2 пациентов отмечалась метастатическая прогрессия в легких на терапии и непосредственно после завершения протокольного лечения. При катанестическом наблюдении 2 пациента умерли от прогрессии ОС, 3 – живы с признаками болезни. У 33,3% пациентов, оперированных первично, развились метастатический ($n = 6$) и локальный ($n = 1$) рецидивы.

Ключевые слова: остеосаркома, метастазы в легких, очаги, компьютерная томография, хирургия метастазов, торакотомия, билатеральная торакотомия, дети, подростки

Ускова Н.Г. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.
2021; 20 (4): 116–124. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-116-124

Simultaneous bilateral thoracotomy in patients with osteosarcoma and bilateral pulmonary metastases: the experience of the D. Rogachev NMRCPHOI

N.G. Uskova, D.G. Akhaladze, N.N. Merkulov, S.R. Talypov, G.S. Rabayev, K.D. Avetisyan, M.V. Tikhonova, E.I. Konopleva, A.N. Remizov, A.S. Slinin, A.I. Karachunskiy, N.S. Grachev

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

Osteosarcoma (OS) is the most common primary bone tumor in children and adults. In 15–20% of patients, distant metastases are detected at the time of diagnosis of OS. In more than 80% of cases, metastases are located in the lungs and are the most common disease-related cause of death in OS patients. OS can only be cured if complete surgical remission (CSR) in the lungs is achieved through surgery involving palpation, identification and resection of all detected metastases. Among thoracic surgeons, it is common practice to perform wedge resection of the affected lung parenchyma as it spares more healthy lung tissue. Lobectomy or pneumonectomy can be carried out if either is indicated in the patient. There is, however, no consensus on the best surgical approach for metastasectomy. Our study includes 24 patients who underwent simultaneous bilateral thoracotomy at the Department of Oncology and Pediatric Surgery of the D. Rogachev NMRCPHOI in the period from February 2018 to May 2021. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the D. Rogachev NMRCPHOI. Eighteen patients underwent primary surgery as part of combination protocol treatment, and six patients were surgically treated for relapse. In 66.7% of the patients treated with upfront surgery, the number of lesions was underestimated, as evident from computed tomography images and intraoperative findings. Post-treatment necrosis grade IV was detected only in 3 patients, in 21.1% of the resected metastases. The median time from bilateral thoracotomy to systemic anti-cancer therapy reinitiation was 12 days. Two patients experienced progression of metastatic disease in the lungs during and immediately the protocol treatment. At the last follow-up, 3 patients were alive with evidence of disease, and 2 patients had died of OS progression. A total of 33.3% of the patients who had had primary surgery developed metastatic ($n = 6$) and local ($n = 1$) relapses.

Key words: osteosarcoma, pulmonary metastases, lesions, computed tomography, surgical treatment of metastasis, thoracotomy, bilateral thoracotomy, children, adolescents

Uskova N.G., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 116–124.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-116-124

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 27.08.2021

Accepted 15.09.2021

Correspondence:

Natalya G. Uskova,
a pediatric surgeon at the Department of Oncology and Pediatric Surgery, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: nataliayuskova@gmail.com

Вывявление отдаленных метастазов у пациентов с ОС на момент постановки диагноза имеет место в 15–20% случаев [1–4]. Приблизительно у половины из них диагностируются синхронные или метастатические метастазы в легких [5]. Пятилетняя общая выживаемость после полной резекции метастатических очагов в легких варьирует от 32 до 39%, при невозможности проведения полной резекции – от 0 до 2% [6, 7].

Оперативное лечение является основным и единственным методом локального контроля метастазов ОС в легких. Только при достижении полной хирургической ремиссии в легких, заключающейся в удалении всех определяемых метастатических очагов, можно достичь долгосрочной бессобытийной выживаемости.

При билатеральном поражении легких «золотым стандартом» хирургического лечения принято считать последовательную (этапную или метастатическую) торакотомию. Но вопрос выбора оперативного доступа нельзя считать закрытым в связи с наличием ряда публикаций, освещающих проведение как срединной стернотомии и стерноторакотомии, так и симультанных (синхронных) билатеральных торакотомий [5, 8–16].

Целью настоящего исследования явилась оценка целесообразности проведения симультанных

билатеральных торакотомий при двустороннем метастатическом поражении легких у пациентов с ОС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 24 пациента детского и подросткового возраста с ОС длинных костей конечностей и двусторонним метастатическим поражением легких, которым в период с февраля 2018 г. по май 2021 г. в отделении онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проведены первичные симультанные билатеральные торакотомии. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Метастатическое поражение легких выявлено как на этапе первичной диагностики, так и в рецидиве заболевания. Все пациенты получали комбинированное специфическое противоопухолевое лечение ОС по протоколу EURAMOS, больным с подтвержденным метастатическим рецидивом назначалась терапия 2-й линии высокодозным ифосфамидом. Полихимиотерапия (ПХТ) проводилась как в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, так и в региональных специализированных стационарах, работающих в кооперации с Центром им. Дмитрия Рогачева в рамках междисциплинарного взаимодействия в изучении

опухолей костей. Этапы локального контроля и оперативное лечение метастазов в легких проводились в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Основным способом удаления выявленных интраоперационно очагов являлась атипичная клиновидная резекция легкого с использованием монополярной коагуляции в пределах визуально неизменной паренхимы с последующим ушиванием дефекта легкого. Целями патоморфологического исследования удаленных очагов являлись верификация гистогенеза патологического процесса, оценка радикальности удаления каждого метастатического очага путем поиска опухолевых клеток в крае резекции, соответствующем зоне коагуляции, и оценка степени выраженности посттравматического патоморфоза каждого метастаза по A. Huvos [17]:

- I степень: минимальные, преимущественно внутриклеточные, изменения в опухоли, общая площадь некротизированной опухолевой паренхимы не превышает 50%;
- II степень: некроз или организация некротизированной опухоли составляет 50–90% ее объема при наличии жизнеспособных участков;
- III степень: некроз или явления организации распространяются более чем на 90% объема опухоли при сохранении единичных опухолевых клеток или их групп, в том числе с выраженными дистрофическими изменениями;
- IV степень: тотальный некроз или организация опухоли без гистологически выявленных жизнеспособных опухолевых клеток.

В катмнезе оценивался ряд временных параметров: под общей длительностью наблюдения за пациентами подразумевался период времени от даты гистологической верификации диагноза до даты последнего осмотра или даты смерти пациента; под длительностью наблюдения до события – период времени от даты гистологической верификации диагноза до даты события. Под событием подразумевались прогрессия заболевания на фоне проведения лечения и рецидив заболевания (локальный или локорегионарный, или метастатический) после завершения протокольного лечения. Под длительностью наблюдения до рецидива в легких подразумевался период времени от даты проведения билатеральной торакотомии до даты возникновения метастатического рецидива с поражением легких или даты последнего осмотра, или даты смерти пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распределение по полу было следующим: мальчики – 11, девочки – 13. Возраст на момент операции составил от 7 лет 10 месяцев до 17 лет 10 месяцев, медиана – 13 лет 9 месяцев. Семнадцати пациентам

с IVA стадией и 1 больному с IVB стадией заболевания по классификации American Joint Committee on Cancer (AJCC) хирургическое вмешательство было проведено в рамках протокола EURAMOS. Характеристика пациентов представлена в *таблице 1*. По поводу рецидива заболевания после завершения протокольного лечения оперированы 6 пациентов.

У всех 24 больных по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) с внутривенным контрастным усилением инициально и перед планируемым оперативным вмешательством на легких выявлено билатеральное метастатическое поражение: в 19 легких (14 пациентов) выявлены множественные очаги (от 4 до 8), в 29 легких (18 пациентов) – единичные очаги (от 1 до 3). Размер большинства очагов составил от 1,5 до 5 мм, также выявлено по 1 очагу 6 мм, 7,5 мм, 10 мм, 11 мм, 13 мм, 15 мм, 25 × 15 мм и единичный кальцинированный очаг в диафрагме размерами 67 × 33 × 66 мм. Всем пациентам проведены симультанная билатеральная торакотомия и атипичная клиновидная резекция легких. Нижняя лобэктомия выполнена 1 пациенту, резекция диафрагмы с пластикой синтетическим материалом – 1 пациенту.

Длительность обеих операций суммарно составила от 170 до 460 мин, медиана – 265 мин. Кровотеря суммарно справа и слева не превысила 200 мл. У 2 (8,3%) пациентов при проведении оперативного вмешательства отмечалось возникновение кровотечения, которое было купировано интраоперационно и не привело к нарушению тайминга и задержке проведения очередного курса ПХТ. Все 24 пациента в раннем послеоперационном периоде находились в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), из них 4 были экстубированы на операционном столе и переведены в ОРИТ, 20 – переведены в ОРИТ на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Двадцать три пациента находились в ОРИТ 1 сут, 1 (4,2%) – 6 сут в связи с развитием в послеоперационном периоде двусторонней полисегментарной пневмонии и дыхательной недостаточности III степени, потребовавшей повторной интубации и ИВЛ, что в последующем привело к нарушению тайминга и задержке проведения очередного курса ПХТ.

По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований из 18 пациентов, оперированных первично в рамках протокольного лечения, у 12 подтверждено метастатическое поражение легких, у 6 исключено (выявлены участки склероза, фиброза, эмфиземы, гиперплазии бронхоассоциированной лимфоидной ткани, очаги кровоизлияний, а также инородные тела в просвете бронха у 1 пациента). У всех 6 больных, оперированных в рецидиве, подтверждено вторичное поражение легких.

Таблица 1
Характеристика первичных пациентов

Table 1
Characteristics of the patients treated with upfront surgery

№	Пол Gender	Локализация опухоли Tumor location	Гистологический тип ОС Histologic type of OS	Стадия (AJCC) Stage (AJCC)	Возраст на момент торакотомии Age at the time of thoracotomy	Динамика очагового поражения легких на фоне ПХТ Changes in the pulmonary lesions during PCT	Количество очагов, выявленных на КТ до операции (суммарно справа и слева) The total number of lesions detected by CT before the surgery (in both lungs)	Количество очагов, удаленных во время операции (суммарно справа и слева)/из них мета- стазов The total number of lesions /number of metastatic lesions resected during surgery (in both lungs)	Патоморфоз, края резекции Necrosis grade, resection margins	Интервал до ПХТ, дни Time to PCT, days	Лечебно-профилактическое учреждение, в котором продол- жена терапия Hospital where treatment was continued
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Жен- ский Female	Бедрен- ная кость Femur	КФ CF	IVA	13 лет 8 меся- цев 13 years 8 months	Стабильза- ция ¹ Stabilization ¹	4	6/4	I, R0	11	НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева D. Rogachev NMRCPhOI
2	Жен- ский Female	Бедрен- ная кость Femur	КХ CCH	IVA	13 лет 10 меся- цев 13 years 10 months	Стабильза- ция Stabilization	5	12/0	–	11	НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева D. Rogachev NMRCPhOI
3	Жен- ский Female	Мало- бер- цовая кость Fibula	КО CO	IVA	15 лет 6 меся- цев 15 years 6 months	Частичный регресс ² Partial regression ²	3	8/0	–	10	НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева D. Rogachev NMRCPhOI
4	Жен- ский Female	Бедрен- ная кость Femur	КО CO	IVA	16 лет 4 месяца 16 years 4 months	Частичный регресс Partial regression	6	14/14	0, R0	12	Регион Рос- сийской Феде- рации A regional hospital in Russia
5	Жен- ский Female	Бедрен- ная кость Femur	ПОС POS	IVA	14 лет 5 меся- цев 14 years 5 months	– (недоста- точно дан- ных) – (insufficient data)	5	14/0	–	Нет данных No data available	Республика Молдова A hospital in the Republic of Moldova
6	Муж- ской Male	Мало- бер- цовая кость Fibula	КО CO	IVA	17 лет 10 меся- цев 17 years 10 months	Стабильза- ция Stabilization	10	9/3	IV, R0	14	НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева D. Rogachev NMRCPhOI
7	Муж- ской Male	Боль- шебер- цовая кость Tibia	КО CO	IVA	17 лет 6 меся- цев 17 years 6 months	Стабильза- ция Stabilization	8	9/1	I, R0	15	НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева D. Rogachev NMRCPhOI
8	Муж- ской Male	Боль- шебер- цовая кость Tibia	КО CO	IVA	14 лет 8 меся- цев 14 years 8 months	Частичный регресс Partial regression	10	10/0	–	10	НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева D. Rogachev NMRCPhOI
9	Жен- ский Female	Бедрен- ная кость Femur	КО CO	IVA	11 лет 11 меся- цев 11 years 11 months	Частичный регресс Partial regression	10	8/3	III–IV, R0	12	НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева D. Rogachev NMRCPhOI
10	Жен- ский Female	Бедрен- ная кость Femur	КХ CCH	IVA	14 лет 5 меся- цев 14 years 5 months	Прогрессия ³ Progression ³	11	17/16	I–IV, R0, опухо- левые эмболы в сосудах I–IV, R0, tumor emboli in blood vessels	25	Регион Рос- сийской Феде- рации A regional hospital in Russia
11	Муж- ской Male	Бедрен- ная кость Femur	КО CO	IVA	11 лет 4 месяца 11 years 4 months	Частичный регресс Partial regression	9	15/7	0, R0	14	Регион Рос- сийской Феде- рации A regional hospital in Russia
12	Муж- ской Male	Бедрен- ная кость Femur	ТАЭ TOS	IVA	8 лет 6 меся- цев 8 years 6 months	Стабильза- ция Stabilization	10	10/5	IV, R0	20	Регион Рос- сийской Феде- рации A regional hospital in Russia

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
13	Мужской Male	Бедренная кость Femur	KO CO	IVA	13 лет 10 месяцев 13 years 10 months	Частичный регресс Partial regression	9	12/9	I, R0	37*	Регион Российской Федерации A regional hospital in Russia
14	Женский Female	Бедренная кость Femur	KO CO	IVA	16 лет 9 месяцев 16 years 9 months	Прогрессия ³ Progression ³	7	7/3	I-II, R0	14	НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева D. Rogachev NMRCPhOI
15	Мужской Male	Бедренная кость Femur	П high grade High grade s	IVB**	16 лет 3 месяца 16 years 3 months	Частичный регресс Partial regression	3	5/0	–	Нет данных No data available	Регион Российской Федерации A regional hospital in Russia
16	Мужской Male	Большеберцовая кость Tibia	KO CO	IVA	12 лет 7 месяцев 12 years 7 months	Стабилизация Stabilization	4	9/4	III-IV, R0	14	НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева D. Rogachev NMRCPhOI
17	Мужской Male	Большеберцовая кость Tibia	KX CCH	IVA	12 лет 11 месяцев 12 years 11 months	Стабилизация Stabilization	4	4/2	IV, R0	22	НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева D. Rogachev NMRCPhOI
18	Мужской Male	Бедренная кость Femur	KO CO	IVA	11 лет 7 месяцев 11 years 7 months	Стабилизация Stabilization	7	17/0	–	14	НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева D. Rogachev NMRCPhOI

Примечание. КФ – конвенциональная ОС, фибробластический вариант; КХ – конвенциональная ОС, хондробластический вариант; КО – конвенциональная ОС, остеобластический вариант; ПОС – периостальная ОС; ТАЭ – телеангиоэктатическая ОС; П high grade – поверхностная ОС high grade; * – задержка в тайминге в связи с проведением эндопротезирования после билатеральной торакотомии; ** – опухолевый тромбоз наружной подвздошной и бедренной вен; ¹ – отсутствие динамики со стороны размеров и/или количества очагов в легких при сравнении инициальной и последующих компьютерных томограмм ОГК с внутривенным контрастным усилением; ² – уменьшение размеров и/или количества очагов в легких при сравнении инициальной и последующих компьютерных томограмм ОГК с контрастным усилением; ³ – увеличение размеров и/или количества очагов в легких при сравнении инициальной и последующих компьютерных томограмм ОГК с контрастным усилением.

Notes. CF – conventional osteosarcoma (OS), fibroblastic subtype; CCH – conventional OS, chondroblastic subtype; CO – conventional OS, osteoblastic subtype; POS – periosteal OS; TOS – telangiectatic OS; high grade s – high grade surface OS; AJCC – American Joint Committee on Cancer; PCT – polychemotherapy; * – chemotherapy delayed because of endoprosthetic surgery following bilateral thoracotomy; ** – tumor thrombus in the external iliac and femoral veins; ¹ – no changes in the size and/or number of pulmonary lesions on follow-up intravenous contrast-enhanced (CE) chest computed tomography (CCT) scans when compared to baseline; ² – a reduction in size and/or number of pulmonary lesions evident on follow-up CE CCT scans when compared to baseline; ³ – an enlargement and/or increased number of pulmonary lesions evident on follow-up CE CCT scans when compared to baseline.

Далее проведен анализ данных предоперационной визуализации, интраоперационной картины и результатов патоморфологического исследования у 18 пациентов, оперированных первично. В связи с высокой вероятностью недооценки количества очагов в легких на фоне имеющихся послеоперационных изменений по данным КТ и нецелесообразностью оценки патоморфоза в очагах 6 пациентов, оперированных в рецидиве, из анализа они были исключены.

По результатам КТ и последующих операций у 12 (66,7%) из 18 первично оперированных пациентов в рамках протокола количество очагов было недооценено: при обнаруженных на предоперационной КТ 74 очагах суммарно из обоих легких было удалено 148 очагов, из них 55 – метастатического генеза с различной степенью лекарственного патоморфоза (0–III – 94,5%, IV – 5,5% очагов). У пациента №4 с ОС с тотальным поражением бедренной кости на КТ суммарно было выявлено 6 очагов в обоих легких, интраоперационно удалено 14, подтвержден метастатический генез каждого со степенью патоморфоза 0 (100%). У пациента №10 с ОС дистального отдела бедренной кости на КТ суммарно было выявлено 11 очагов в обоих легких, интраоперационно удалено 17, подтвержден метастатический генез 16 из них со степенью патоморфоза I–III (87,5%) и IV (12,5%).

По результатам КТ и последующих операций у 3 (16,7%) пациентов было найдено и удалено эквивалентное количество очагов – 24, из них 7 – метастатического генеза с IV (100,0%) степенью патоморфоза.

У 3 (16,7%) пациентов из выявленных на КТ суммарно 27 очагов интраоперационно было удалено 24 очага, из них 9 – метастатического генеза с I–III (44,4%) и IV (55,6%) степенью патоморфоза.

Таким образом, IV степень посттерапевтического патоморфоза была выявлена лишь в 15 (21,1%) из 71 удаленного метастаза и только у 3 (16,7%) из 18 первично оперированных пациентов в рамках протокола, что говорит об отсутствии полноценного системного контроля над метастатическим процессом в легких после проведенной ПХТ.

В послеоперационном периоде 17 первичным пациентам была инициирована ПХТ согласно протоколу EURAMOS, 1 больному (№10) в связи с констатацией метастатической прогрессии на протокольной терапии был рекомендован перевод на противоречивую терапию высокодозным ифосфамидом (курсы HD I). Пациентам, оперированным в рецидиве заболевания ($n = 6$), также назначена 2-я линия терапии (курсы HD I). Одиннадцать первичных пациентов продолжили получать протокольную терапию в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (интервал между датой проведения билатеральной торакотомии и

датой возобновления терапии составил от 10 до 22 дней, медиана – 12 дней). Семь первичных пациентов, а также 6 больных, оперированных в рецидиве, продолжили получать терапию в региональных специализированных лечебно-профилактических учреждениях (интервал между датой проведения билатеральной торакотомии и датой возобновления терапии составил от 12 до 37 дней, медиана – 20 дней). У 1 пациента отмечена задержка в возобновлении терапии в 37 дней в связи с инверсией этапов лечения и проведением эндопротезирования после билатеральной торакотомии. К сожалению, пандемия новой коронавирусной инфекции внесла свои коррективы и во многом способствовала задержке сроков начала ПХТ у пациентов, получавших лечение в 2020–2021 гг.

Два пациента умерли от прогрессии основного заболевания (пациент №2 – неоперабельный метастатический рецидив с поражением легких; пациент №4 – неоперабельный метастатический рецидив с поражением головного мозга). Три пациента живы с признаками болезни: пациент №6 с неоперабельным метастатическим рецидивом с поражением крестца (длительность наблюдения 23 мес с момента гистологической верификации диагноза); пациент №10 с неоперабельной прогрессией с поражением легких и правой лопатки (длительность наблюдения 18 мес) и пациент №14 с неоперабельной прогрессией с поражением легких (длительность наблюдения 11 мес). У 2 (11,1%) пациентов отмечалась метастатическая прогрессия на терапии и непосредственно после завершения лечения по протоколу EURAMOS в виде увеличения размеров имеющихся (пациент №10) и появления новых очагов в обоих легких (пациент №14) и появления новых очагов в костях скелета (пациент №10). Из 18 первичных пациентов у 6 (33,3%) отмечено развитие рецидива заболевания: метастатического с поражением легких – у 4 (пациенты №2, 4, 10 и 14), с поражением костей скелета – у 1 (пациент №6), с поражением головного мозга – у 1 (пациент №4) и локального – у 1 (пациент №3). Исходы заболевания представлены в *таблице 2*.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Вопрос преимущества агрессивной хирургической тактики, равно как и вопрос оперативного доступа при билатеральном метастатическом поражении легких у детей с ОС по-прежнему остается дискуссионным.

Наиболее общепринятым является проведение этапных, разделенных во времени, билатеральных торакотомий [5, 10, 13, 18–23]. Такой операционный доступ обеспечивает адекватный визуальный осмотр легкого и мануальную пальпацию каждого его

сегмента. Кроме того, этапные билатеральные торакотомии потенциально сопровождаются меньшими хирургическими рисками, связанными с кровотечением и длительным анестезиологическим пособием, а также меньшим числом послеоперационных легочных осложнений [18]. По мнению O. Abbo и соавт., интервал между первой и второй торакотомией, как правило, составляет 2–3 нед [16], по мнению A.E. Zargoug и соавт., – 14–30 дней [12]. Недостатками этапных операций являются необходимость проведения 2 анестезиологических пособий и повторной госпитализации, высокая вероятность задержки проведения контрлатеральной торакотомии из-за возможного медленного восстановления пациента и осложнений, затягивающих течение послеоперационного периода. Это может привести к задержке сроков начала ПХТ и в результате к прогрессии заболевания и к увеличению объема последующей резекции [12, 14, 16].

Некоторые хирурги предпочитают проводить продольную или срединную стернотомию [8, 9, 14, 15]. Преимуществами такого доступа считаются обеспечение двусторонней экспозиции обоих гемитораксов из единого разреза и менее выраженный по сравнению с торакотомным болевой синдром в послеоперационном периоде. У стернотомии есть и ряд противопоказаний, а именно: локализация метастазов в задних отделах легких и связанная с ней неадекватная экспозиция [12], большие и/или множественные метастазы в нижней доле левого легкого, предшествующие операции на грудной клетке. Как правило, вывихивание нижней доли левого легкого в операционную рану сопровождается гемодинамическими и вентиляционными проблемами, в связи с чем этот доступ требует постоянного взаимодействия между хирургом и анестезиологом на протяжении всего оперативного вмешательства [14]. Также следует отметить большую травматичность повторной стернотомии, о чем упоминают в своем исследовании M.T. Harting и M.L. Blakely [11].

В исследованиях W. Torre и O. Abbo авторы отдают предпочтение проведению билатеральной стерноторакотомии по типу «раковины моллюска» у детей с метастазами ОС в легких, демонстрируя возможность адекватного осмотра нижних долей обоих легких из такого операционного доступа [10, 16]. Отмечая преимущество одномоментной ревизии обоих легких, O. Abbo акцентирует внимание на сроках возобновления проведения ПХТ после торакальных операций: после унилатеральной торакотомии лекарственное лечение было начато в среднем через 18,5 дня, после билатеральной стерноторакотомии – через 21,5 дня [16].

Применение «чистой» и видеоассистированной торакоскопии в хирургическом лечении метастати-

Таблица 2
Исходы (первичные пациенты)

Table 2
Outcomes (the patients treated with upfront surgery)

№	Морфологическое подтверждение метастазов в легких Morphological confirmation of lung metastases	Событие Event	Общая длительность наблюдения*, мес Follow-up time*, months	Длительность наблюдения до события**, мес Follow-up time to event**, months	Длительность наблюдения до рецидива в легких***, мес Follow-up time to relapse in the lungs***, months	Исход Outcome
1	Подтверждено Confirmed	–	43	43	36	Жив без признаков болезни Alive, no evidence of disease
2	Исключено Ruled out	Метастатический рецидив с поражением легких и плевры Metastatic relapse with pulmonary and pleural involvement	15	13	8	Смерть Dead
3	Исключено Ruled out	Локальный рецидив (№1), локальный рецидив (№2) Local relapse (№1), local relapse (№2)	39	20 (№1), 25 (№2)	34	Жив без признаков болезни Alive, no evidence of disease
4	Подтверждено Confirmed	Метастатический рецидив с поражением легких, плевры и ребер (№1), метастатический рецидив с поражением головного мозга (№2) Metastatic relapse with involvement of the lungs, pleura and ribs (№1), metastatic relapse with brain involvement (№2)	22	11 (№1), ? (дата неизвестна, №2) 11 (№1), ? (date unknown, №2)	6	Смерть Dead
5	Исключено Ruled out	–	42	42	30	Жив без признаков болезни Alive, no evidence of disease
6	Подтверждено Confirmed	Метастатический рецидив с поражением крестца Metastatic relapse with involvement of the sacrum	23	11	19	Жив с признаками болезни Alive with evidence of disease
7	Подтверждено Confirmed	–	10	10	5	Жив без признаков болезни Alive, no evidence of disease
8	Исключено Ruled out	–	17	17	13	Жив без признаков болезни Alive, no evidence of disease
9	Подтверждено Confirmed	–	17	17	10	Жив без признаков болезни Alive, no evidence of disease
10	Подтверждено Confirmed	Прогрессия: легкие, левая бедренная и левая плечевая кости (№1), легкие, правая лопатка (№2) Progression: lungs, left femur and left humerus (№1), lungs, right scapula (№2)	18	8 (№1), 17 (№2)	7	Жив с признаками болезни Alive with evidence of disease
11	Подтверждено Confirmed	–	12	12	7	Жив без признаков болезни Alive, no evidence of disease
12	Подтверждено Confirmed	–	14	14	8	Жив без признаков болезни Alive, no evidence of disease
13	Подтверждено Confirmed	–	12	12	4	Жив без признаков болезни Alive, no evidence of disease
14	Подтверждено Confirmed	Прогрессия: легкие (№1), легкие (№2) Progression: lungs (№1), lungs (№2)	11	8 (№1), 10 (№2)	5	Жив с признаками болезни Alive with evidence of disease
15	Исключено Ruled out	–	12	12	4	Жив без признаков болезни Alive, no evidence of disease
16	Подтверждено Confirmed	–	8	8	2	Жив без признаков болезни Alive, no evidence of disease
17	Подтверждено Confirmed	–	5	5	2	Жив без признаков болезни Alive, no evidence of disease
18	Исключено Ruled out	–	6	6	1	Жив без признаков болезни Alive, no evidence of disease

Примечание. * – период времени от даты гистологической верификации диагноза до даты последнего осмотра или даты смерти пациента; ** – период времени от даты гистологической верификации диагноза до даты события; *** – период времени от даты проведения билатеральной торакотомии до даты возникновения метастатического рецидива с поражением легких или даты последнего осмотра, или даты смерти пациента.
Notes. * – time from histological verification of the diagnosis to the date of last follow-up or death; ** – time from histological verification of the diagnosis to the date of event; *** – time from the date of bilateral thoracotomy to the date of metastatic relapse with pulmonary involvement, or the date of last follow-up, or the date of death.

ческого поражения легких при ОС крайне ограничено и не преследует куративных целей, а проводится исключительно редко в качестве биопсии для диагностики и стадирования [11, 24].

Среди публикаций на тему хирургического лечения двусторонних метастазов ОС в легких лишь небольшое число посвящено симультанным билатеральным торакотомиям [5, 10, 12, 13]. Преимуществами такого варианта оперативного доступа считаются более низкие анестезиологические риски, более скорое послеоперационное восстановление, а также сокращение времени задержки в назначении ПХТ [12]. Широкий доступ к легочной паренхиме и к плевре каждого гемиторакса во время такого оперативного вмешательства позволяет проводить точный осмотр и пальпацию, что является принципиально важным в хирургии метастазов ОС [10].

Большой интерес, на наш взгляд, представляет исследование специалистов из США, в которое включены 30 пациентов в возрасте до 18 лет с двусторонним очаговым (в том числе метастатическим) поражением легких, которым проведены 13 симультанных и 22 этапные билатеральные торакотомии [12]. Продолжительность госпитализации и нахождения пациентов в ОРИТ, а также длительность дренирования плевральной полости были статистически достоверно меньшими в 1-й группе пациентов. Относительно сроков начала ПХТ отмечено следующее: после симультанных вмешательств лекарственное лечение возобновлено в среднем через 13 дней после операции, после этапных – через 30 дней. В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева медиана возобновления химиотерапевтического этапа лечения составила 12 дней, в региональных центрах – 20 дней. Следует отметить, что из 7 пациентов, продолживших лечение по месту жительства, 5 получали и получают терапию в условиях коронавирусной пандемии, что существенно и негативно сказалось на соблюдении тайминга между этапами лечения.

По мнению P.G. Boysen и A.E. Zarroug и соавт., принципиальным в решении вопроса о проведении симультанной билатеральной торакотомии является выполнение тщательного предоперационного обследования с обязательной оценкой функционального резерва легких [12, 25]. Мы считаем, что данное исследование показано пациентам с рецидивом заболевания, в прошлом перенесшим билатеральную торакотомию, перед очередным оперативным вмешательством на легких, а также больным с сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью в анамнезе или имеющейся на момент планирования операции.

В процессе освоения, а в дальнейшем внедрения методики в практику и накопления опыта нами выявлен единственный несущественный, на наш взгляд, недостаток билатерального торакотомного

доступа – необходимость изменения положения пациента на операционном столе между хирургическими вмешательствами и обработка второго операционного поля.

Лимитирующим фактором в переходе на контрлатеральную сторону служит количество очагов, резецированных во время первой операции. Мы рекомендуем планирование данного оперативного вмешательства при наличии не более 10 очагов в каждом отдельном легком по данным предоперационной мультиспиральной КТ ОГК. Данные рекомендации включены в клинические рекомендации «Злокачественные новообразования костей и суставных хрящей: остеосаркома, саркома Юинга», одобренные на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации 10.04.2020. Предложенная тактика основана на эмпирическом подходе и небольшом числе наблюдений, что, безусловно, требует продолжения исследований в данной области.

При изучении доступной литературы, посвященной симультанным билатеральным вмешательствам на легких у пациентов с ОС, мы не обнаружили информации о таком важном факте, как недооценка количества очагов по данным предоперационной КТ ОГК. В нашем исследовании у 12 пациентов при обнаруженных на КТ 74 очагах суммарно из обоих легких было удалено 148 очагов, из них 55 – метастатического генеза с преимущественно низкой степенью лекарственного патоморфоза (0–III – 94,5%). Только у 3 пациентов (№6, 12 и 17) подтвержден полный ответ на проведенную ПХТ (патоморфоз IV степени в 100% очагов с обеих сторон), что говорит об отсутствии системного контроля над метастатическим процессом в легких у большинства больных. С учетом полученных данных мы считаем, что максимально быстрое избавление пациента от метастатических очагов, большинство из которых зачастую являются витальными, несмотря на проведенную ПХТ, является критически важным в хирургическом лечении больных с метастазами ОС в легких.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный вариант оперативного вмешательства лишен такого недостатка, как вероятная задержка сроков проведения этапной торакотомии с контрлатеральной стороны из-за возможного медленного восстановления пациента и возникновения послеоперационных осложнений. Мы полагаем, что симультанные билатеральные торакотомии могут минимизировать риск прогрессии и рецидива ОС, что критически важно при выявлении витальных метастазов. Для подтверждения вышесказанного необходимо проведение дальнейших исследований в

данной области, в том числе с оценкой общей, бессобытийной и безрецидивной выживаемости пациентов с ОС как с билатеральным, так и с унилатеральным метастатическим поражением легких.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Uskova N.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9424-1646>
Akhaladze D.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>
Merkulov N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>
Talypov S.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5308-6544>
Rabayev G.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5691-2522>
Avetisyan K.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2755-7293>
Tikhonova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5679-8961>
Konopleva E.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6848-8714>
Remizov A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1918-0841>
Slinin A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2021-0465>
Karachunskiy A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>
Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Литература

- Meyers P.A., Heller G., Healey J.H., Huvos A., Applewhite A., Sun M., et al. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. *J Clin Oncol* 1993; 11 (3): 449–53.
- Kager L., Zoubek A., Potschger U., Kastner U., Flege S., Kempf-Bielack B., et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2003; 21 (10): 1535–41.
- Bacci G., Rocca M., Salone M., Balladelli A., Ferrari S., Palmerini E., et al. High grade osteosarcoma of the extremities with lung metastases at presentation: treatment with neoadjuvant chemotherapy and simultaneous resection of primary and metastatic lesions. *J Surg Oncol* 2008; 98 (6): 415–20.
- Miller B.J., Cram P., Lynch C.F., Buckwalter J.A. Risk factors for metastatic disease at presentation with osteosarcoma: an analysis of the SEER database. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95 (13): e89.
- Chen F., Miyahara R., Bando T., Okubo K., Watanabe K., Nakayama T., et al. Prognostic factors of pulmonary metastasectomy for osteosarcomas of the extremities. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34 (6): 1235–9.
- Ferrari S., Briccoli A., Mercuri M., Bertoni F., Picci P., Tienghi A., et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol* 2003; 21 (4): 710–5.
- Bielack S.S., Kempf-Bielack B., Branscheid D., Carrle D., Friedel G., Helmke K., et al. Second and subsequent recurrences of osteosarcoma: presentation, treatment, and outcomes of 249 Consecutive Cooperative Osteosarcoma Study group patients. *J Clin Oncol* 2009; 27 (4): 557–65.
- Regal A.M., Reese P., Antkowiak J., Hart T., Takita H. Median sternotomy for metastatic lung lesions in 131 patients. *Cancer* 1985; 55: 1334–9.
- De Oliveira-Filho A.G., Neto L.S., Epelman S. Median sternotomy for the resection of bilateral pulmonary metastases in children. *Pediatr Surg Int* 1998; 13: 560–3.
- Torre W., Rodriguez-Spiteri N., Sierasesumaga L. Current role for resection of thoracic metastases in children and young adults – Do we need different strategies for this population? *Thoracic Cardiovasc Surg* 2004; 52: 90–5.
- Harting M.T., Blakely M.L. Management of osteosarcoma pulmonary metastases. *Semin Pediatr Surg* 2006; 15: 25–9.
- Zarroug A.E., Hamner C.E., Pham T.H., Houghton S.G., Stavlo P., Moir C.R., et al. Bilateral staged versus bilateral simultaneous thoracotomy in the pediatric population. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 647–51.
- Häcker F.-M., von Schweinitz D., Gambazzi F. The relevance of surgical therapy for bilateral and/or multiple pulmonary metastases in children. *Eur J Pediatr Surg* 2007; 17: 84–9.
- Fuchs J., Seitz G., Ellerkamp V., Dietz K., Bosk A., Müller I., et al. Analysis of sternotomy as treatment option for the resection of bilateral pulmonary metastases in pediatric solid tumors. *Surg Oncol* 2008; 17: 323–30.
- Tsai J., Mattei P. Median sternotomy for bilateral pulmonary metastasectomy in children. *J Pediatr Surg* 2012; 47:1345–8.
- Abbo O., Guatta R., Pinnagoda K., Joseph J.-M. Bilateral anterior sternothoracotomy (clamshell incision): A suitable alternative for bilateral lung sarcoma. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 233.
- Huvos A.G. Osteogenic sarcoma: pathologic assessment of preoperative (neoadjuvant) chemotherapy. Pp. 122–128. In: *Bone tumors: Diagnosis, treatment and prognosis. Second edition.* Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1991.
- Margaritora S., Cesario A., Galetta D., Kawamukai K., Meacci E., Gragnone P. Staged axillary thoracotomy for bilateral lung metastases: an effective and minimally invasive approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16 (Suppl 1): S37–9.
- Younes R.N., Gross J.L., Deheinzelin D. Surgical resection of unilateral lung metastases: is bilateral thoracotomy necessary? *World J Surg* 2002; 26: 1112–6.
- Abel R.M., Brown J., Moreland B., Parikh D. Pulmonary metastasectomy for pediatric solid tumors. *Pediatr Surg Int* 2004; 20 (8): 630e2.
- Su W.T., Chewing J., Abramson S., Rosen N., Gholizadeh M., Healey J., et al. Surgical management and outcome of osteosarcoma patients with unilateral pulmonary metastases. *J Pediatr Surg* 2004; 39 (3): 418–23.
- Karplus G., McCarville M.B., Smeltzer M.P., Spyridis G., Rao B.N., Davidoff A., et al. Should contralateral exploratory thoracotomy be advocated for children with osteosarcoma and early unilateral pulmonary metastases? *J Pediatr Surg* 2009; 44 (4): 665–71.
- Erginel B., Soysal F.G., Keskin E., Kebudi R., Celik A., Salman T. Pulmonary metastasectomy in pediatric patients. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 27.
- Guye E., Lardy H., Piolat C., Bawab F., Becmeur F., Dyon J.-F., et al. Thoracoscopy and solid tumors in children: a multicenter study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2007; 17: 825–9.
- Boysen P.G. Perioperative management of the thoracotomy patient. *Clin Chest Med* 1993; 14 (2): 321–33.

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-125-133

Анализ семейных случаев первичных иммунодефицитов в контексте генетического консультирования

Н.Б. Кузьменко, А.А. Мухина, Ю.А. Родина, А.Л. Козлова, Е.В. Дерипапа, Е.А. Викторова, Д.В. Юхачёва, Е.В. Райкина, Д.Е. Першин, А.Ю. Щербина

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

Первичные иммунодефициты (ПИД) обусловлены дефектами в генах, контролирующих работу иммунной системы. Мутации могут возникать *de novo* или передаваться по наследству. Частота семейных случаев ПИД варьирует в различных популяциях и зависит от множества факторов. Целью данного исследования стал анализ семейных случаев ПИД пациентов детского возраста НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Ретроспективно проанализированы 1075 детей с генетически подтвержденным диагнозом ПИД. У 146 детей выявлен хотя бы 1 родственник с тем же диагнозом, мутации локализованы в 31 гене, ответственном за развитие ПИД. Частота семейных случаев составила 13,6%. Доля семей, где больны 2 детей и более, составила 5,4%. В семьях с больными сиблингами преобладают ПИД с аутосомно-рецессивным типом наследования, при этом в большинстве случаев родители не являются кровными родственниками. Пациенты, рожденные от близкородственного брака, составляют 3% от общей когорты. В семьях, где больны и взрослый, и ребенок, преобладают ПИД с аутосомно-доминантным типом наследования. Принимая во внимание высокую частоту семейных случаев, всем родителям пациентов и взрослым детородного возраста с ПИД показано семейное генетическое консультирование в кратчайшие сроки после постановки диагноза. Для пациентов с генетически неverified диагнозом ПИД показан незамедлительный поиск молекулярно-генетической причины заболевания для возможности проведения пренатальной/преимплантационной диагностики в семьях и обследования кровных родственников.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, генетические дефекты, семейные случаи, сиблинги, близкородственный брак, семейное генетическое консультирование, пренатальная/преимплантационная диагностика

Кузьменко Н.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 125–133. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-125-133

Analysis of familial cases of primary immunodeficiency in the context of genetic counseling

N.B. Kuzmenko, A.A. Mukhina, Yu.A. Rodina, A.L. Kozlova, E.V. Deripapa, E.A. Viktorova, D.V. Yuhacheva, E.V. Raykina, D.E. Pershin, A.Yu. Shcherbina

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

Primary immunodeficiencies (PID) are caused by defects in genes of immune system. The mutations may occur *de novo* or can be inherited. The frequency of familial PID cases varies in different populations and depends on multiple factors. The aim of this study was to analyze familial PID cases among pediatric patients from NMRCPHOI D. Rogachev. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the D. Rogachev NMRCPHOI. 1075 children from 1020 families with molecular PID diagnosis were analyzed retrospectively. One hundred and forty-six children had at least one relative with the same disorder; mutations were identified in 31 PID's genes. The frequency of familial cases was 13.6%. The proportion of families with two or more affected children was 5.4%. Patients born in a consanguineous marriage made up 3% of the observed children. Autosomal dominant PID were typical for families with affected adult relatives. Because of the high amount of familial cases, all parents of children with PID as well as adult PID patients of childbearing age should seek a familial genetic counselling immediately after the corresponding diagnosis. Patients whose PID diagnosis has not been genetically verified, should be urgently tested to find an underlying molecular genetic cause of the disease. Prenatal/preimplantation diagnostic and screening of their close relatives are very important in these families.

Key words: primary immunodeficiency, genetic defects, familial cases, siblings, consanguineous marriage, familial genetic counseling, prenatal/preimplantation diagnosis

Kuzmenko N.B., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 125–133. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-125-133

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 01.09.2021
Принята к печати 22.09.2021

Контактная информация:

Кузьменко Наталья Борисовна, канд. мед. наук, заведующая отделом эпидемиологии и мониторинга иммунодефицитов, врач-аллерголог-иммунолог консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: plunge@list.ru

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 01.09.2021

Accepted 22.09.2021

Correspondence:

Natalia B. Kuzmenko, cand. med. sci., Head of the Department of Epidemiology and Monitoring of Immunodeficiencies, an allergist-immunologist at the Outpatient Department, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: plunge@list.ru

Известно, что причиной развития первичных иммунодефицитов (ПИД) являются дефекты различных генов, участвующих в работе иммунной системы [1]. Мутации могут быть унаследованы или возникают *de novo* [2, 3]. В связи с этим наличие семейного анамнеза у пациента с ПИД не является редкостью и требует тщательного анализа для выявления родственников со стертыми формами заболевания, обследования родственных доноров для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а также для консультирования семей о возможности рождения здоровых детей при использовании пренатальной и преимплантационной диагностики.

Большинство ПИД являются моногенными и наследуются по одному из трех типов: аутосомно-рецессивному (АР), Х-сцепленному рецессивному (Х-сц) и аутосомно-доминантному (АД). В зависимости от типа наследования и других генетических феноменов (неполная пенетрантность гена, неслучайная Х-инактивация и др.) кровные родственники пациента – носители мутантных генов – могут иметь стертые формы болезни, иногда диагностированные лишь во взрослом возрасте [1, 3].

На сегодняшний день существуют различные подходы для определения генетических дефектов моногенных заболеваний, включая ПИД, в пренатальном и преимплантационном периодах [4–6].

В данной статье мы публикуем данные о семейных случаях среди пациентов с ПИД из когорты детей, наблюдаемых в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования был проведен ретроспективный анализ данных 1075 пациентов детского возраста из 1020 семей с диагнозом ПИД, наблюдавшихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с января 2012 г. по июль 2021 г. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Пациенты были разделены на 3 группы: 1) пациенты с наличием сиблинга детского возраста с ПИД; 2) пациенты с наличием кузенов детского возраста с ПИД; 3) пациенты с наличием хотя бы 1 взрослого (кровного) родственника с ПИД. Случаи, в которых у ребенка с ПИД был хотя бы 1 родственник с тем же диагнозом, называли семейными. Также проведен анализ семей с близкородственным браком.

Диагноз ПИД всем наблюдаемым пациентам был поставлен в соответствии с критериями ESID [7] и во всех случаях он подтвержден молекулярно-генетически. Генетическое исследование проводилось

следующими методами: прямое секвенирование по Сэнгеру, секвенирование следующего поколения, включая таргетные панели известных генов ПИД и полноэкзомное секвенирование, флуоресцентная гибридизация *in situ*, мультиплексная амплификация, хромосомный микроматричный анализ.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы XLSTAT 2015 (“Addinsoft”, Франция). Для характеристики данных применяли методы описательной статистики. Для выборок с нормальным распределением использовались среднее значение и стандартное отклонение. Для сравнения возраста постановки диагноза применяли U-критерий Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

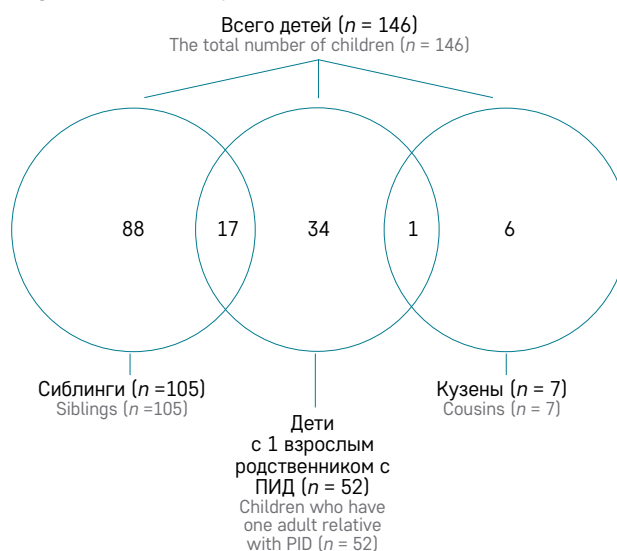
Семейные случаи среди пациентов с первичным иммунодефицитом

Анализируя семейный анамнез 1075 детей с ПИД, оказалось, что 146 из них имеют хотя бы 1 родственника с тем же заболеванием. Таким образом, частота семейных случаев в наблюдаемой нами когорте пациентов с ПИД детского возраста составила 13,6%, мутации локализованы в 31 гене, ответственном за развитие ПИД.

Больных сиблингов имели 105/146 пациентов из 52 семей. Дополнительно 17 из них имели взрослых родственников с ПИД. Еще у 34 детей из общей когорты пациентов, которые не имели братьев и сестер, были выявлены взрослые родственники с ПИД. Двоюродными братьями приходились друг другу 6 пациентов, 1 был кузеном 3 сиблингов из 1 семьи, в которой ПИД болен 1 взрослый (рисунки 1). Доля

Рисунок 1
Распределение семейных случаев ПИД по возрасту и степени родства

Figure 1
The distribution of familial cases of PID by age and the degree of relationship



семей, где больны 2 детей и более, составила 5,4% (55/1020).

Семьи с больными сиблингами

В 51/52 семье были больны по 2 сиблинга, в 1 семье – 3 сиблинга. У 105 пациентов данной группы были выявлены 25 генетических вариантов ПИД.

Наибольшее число больных сиблингов выявлено среди пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича (ген *WAS*) – 14 человек из 7 семей (13,3% пациентов данной группы). Следующими по частоте (по 4 семьи каждое) оказались такие заболевания, как синдром дефицита мевалонаткиназы (ген *MVK*), синдром Луи–Бар (ген *ATM*), наследственный ангионевротический отек (НАО) 1-го типа (ген *SERPING1*) и семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) (ген *MEFV*). Синдром Ниймеген с известной «славянской» мутацией в гене *NBN* был диагностирован в 3 различных семьях. Также нами выявлено по 2 семьи с больными сиблингами, страдающими X-сцепленной агаммаглобулинемией, X-сцепленным лимфопролиферативным синдромом 1-го типа, синдромом Швахмана–Даймонда, ПИД с дефектом *STAT1 GOF*, X-сцепленной хронической гранулематозной болезнью и дефицитом *DOCK8* с нарушениями в генах *BTK*, *SH1D1A*, *SBDS*, *STAT1*, *CYBB* и *DOCK8* соответственно. Кроме того, мы наблюдаем по 1 семье, где больны 2 детей с мутациями в еще 12 генах – *DCLRE1C*, *LIG4*, *STXBP2*, *RAB27A*, *AIRE*, *FAS*, *CARMIL2*, *NBAS*, *PSPTIP1*, *IL12RB1*, *NLRP3*, *COPZ1*. В 2 семьях выявлено по 2 детей с *del22q11.2* и клиническими проявлениями синдрома Диджорджи.

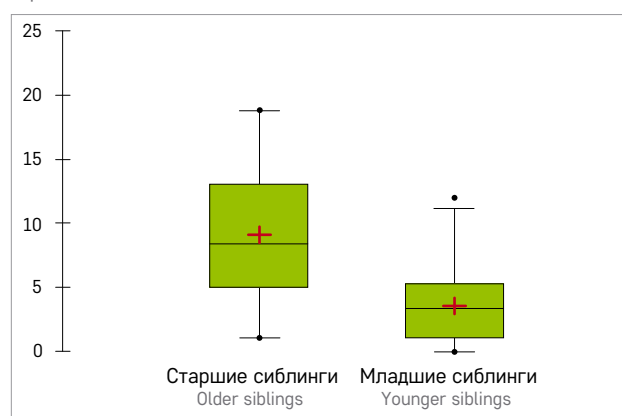
Средний возраст постановки диагноза ПИД старших детей в семьях с больными сиблингами составил $9,1 \pm 4,89$ года, младших детей – $3,6 \pm 3,0$ года ($p < 0,0001$).

Рисунок 2

Возраст постановки диагноза ПИД у старших и младших сиблингов
Плюсами обозначено среднее значение, горизонтальными чертами внутри боксов – медиана

Figure 2

Age of diagnosis of PID in older and younger siblings
Pluses represent the mean and horizontal lines inside the boxes represent the median



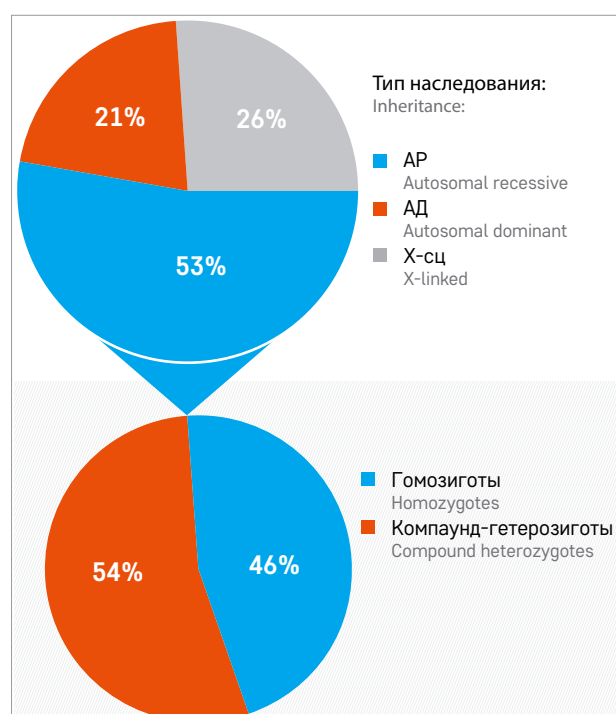
В контексте типов наследования наибольшую долю в 1-й группе составляют пациенты с ПИД, наследуемым АР-путем, – 53% (56/105), 26% (27/105) больных имели тип наследования Х-сц, еще 21% АД-тип наследования. Интересно, что среди 56 пациентов с АР-типом наследования у 30 (54%) детей из 15 семей мутации в генах ПИД встречались в компаунд-гетерозиготном состоянии и у 26 (46%) детей из 13 семей – в гомозиготном состоянии (рисунок 3).

Рисунок 3

Доля ПИД с различными типами наследования и доля гомо- и компаунд-гетерозиготных мутаций при АР-типе наследования среди семей с больными сиблингами

Figure 3

The distribution of inheritance patterns of PIDs; the percentage of homozygous and compound heterozygous mutations in case of autosomal recessive inheritance in families with affected siblings



Среди 13 семей, где мутации встречались в гомозиготном состоянии, родители сообщили о близкородственном браке в 6 случаях: 2 семьи с больными сиблингами и дефектами в гене *DOCK8*, 2 семьи, где по 2 сиблинга с синдромом Луи–Бар и гомозиготными мутациями в гене *ATM*, по 1 семье с дефектами в генах *CARMIL2* и *IL2RB1*. В оставшихся 7 семьях встречались известные мутации в генах *MEFV* (M694V), *NBN* (c.657_661delACAAA) и *AIRE* (R257X), в 1 из 7 семей у 2 детей обнаружена гомозиготная мутация в новом гене *COPZ1*, родители близкородственный брак отрицают.

Семьи с близкородственными браками

Помимо 6 вышеописанных семей с близкородственными браками, где больны по 2 сиблинга, еще

21 ребенок с ПИД рожден от кровнородственных родителей. Таким образом, среди когорты наших пациентов выявлены 33 пациента с ПИД из 27 семей с близкородственными браками и мутациями в 20 известных генах иммунодефицитов, что составляет 3% (33/1075) среди всех наблюдаемых пациентов с известным генетическим дефектом. В 6 семьях у 8 пациентов мутации были обнаружены в гене *ATM*, еще в 2 семьях у 4 пациентов – в гене *DOCK8*. По 2 детей с мутациями в гене *CYBA* были из разных семей. Еще в 2 семьях с мутациями в генах *CARMIL2* и *IL12RB1* – по 2 сиблинга. В остальных 15 семьях подтверждены мутации в генах *IL7RA*, *RAG1*, *RAG2*, *ADA*, *NBN*, *SMARCA1*, *STAT1*, *DNASE2*, *MEFV*, *MVK*, *IL2RG*, *BTX*, *CTLA4*, *STAT3 GOF*, *DNASE1*.

ПИД с АР-типом наследования имели 88% (28/33) детей, рожденных от близкородственного брака. Но также встречались ПИД с другими типами наследования – АД в 2 семьях и Х-сц также в 2 семьях.

Семьи с кузенами, больными первичным иммунодефицитом

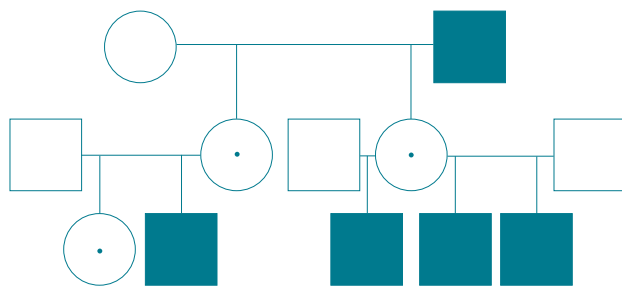
Из общей когорты пациентов с ПИД в 3 семьях мы наблюдаем по 2 больных кузена (дефекты в генах *WAS*, *XIAP*, *BTX*), еще в 1 семье с мутацией в гене *WAS* и клиническими проявлениями легкого течения синдрома Вискотта–Олдрича – 4 больных мальчика: 3 сиблинга и их кузен, а также их общий дедушка по материнской линии. Носительство патогенной мутации обнаружено у обеих матерей мальчиков и у девочки в семье с одним больным ребенком (рисунк 4).

Рисунок 4

Семейное древо семьи с мутацией в гене *WAS* (синдром Вискотта–Олдрича). Квадратами обозначены лица мужского пола, кругами – женского. Закрашенными квадратами обозначены пациенты с синдромом Вискотта–Олдрича, кругами с точкой посередине – женщины-носители патогенных мутаций

Figure 4

A pedigree of a family with a mutation in the *WAS* gene (Wiskott–Aldrich syndrome). Squares represent males, circles represent females. Filled squares represent patients with Wiskott–Aldrich syndrome, circles with a dot in the middle represent females carrying pathogenic mutations



Дети с первичными иммунодефицитами, имеющие хотя бы 1 больного взрослого родственника

У 52 детей из 42 семей с генетически подтвержденным ПИД обнаружен хотя бы 1 взрослый

родственник с тем же генетическим дефектом и клиническими проявлениями заболевания. У 56% (29/52) детей из этой группы было обнаружено 33 взрослых родственника с НАО 1-го и 2-го типов. В 8 семьях с детьми с НАО заболевание встречалось у 2 взрослых, в остальных 17 семьях болен только 1 взрослый. У 19% (10/52) детей выявлены взрослые родственники с аутовоспалительными заболеваниями (AB3): проявлениями CAPS-синдрома (3 семьи с мутациями в гене *NLRP3*), PAID-синдрома (2 семьи с мутациями в гене *PSTPIP1*), TRAPS-синдрома (1 семья с мутацией в гене *TNFRSF1A*), а также 1 семья с дефектом *NLRP1*, 1 семья с ССП и мутациями в гене *MEFV* и 1 семья с мутацией в гене *TMEM173* и клиническими проявлениями SAVI-синдрома. В 1 из семей с PAID-синдромом больны мать и 2 сиблинга. Еще в 3 неродственных семьях у 5 детей с активирующими мутациями в гене *STAT1* выявлены взрослые родственники с клиническими проявлениями заболевания, что составило 9% (5/52) от числа детей, имеющих взрослого родственника с ПИД. В 1 семье синдром Вискотта–Олдрича в легкой форме с подтвержденной мутацией в гене *WAS* выявлен у дедушки 3 больных сиблингов и их кузена (рисунк 4), доля этих детей составила 8%. У 2 (2%) детей из неродственных семей диагностированы взрослые родственники с клинической картиной CTLA4-недостаточности. Еще в 2 различных семьях, где наблюдалось по 1 ребенку с мутациями в генах *CXCR4* и *FAS*, были поставлены соответствующие диагнозы ПИД взрослым пациентам, их доля составила по 2% (рисунк 5). В 40/42 (95%) семьях заболевания имели АД-тип наследования. В 1 семье с синдромом Вискотта–Олдрича, описанной выше, наблюдался тип наследования ПИД Х-сц. Еще в 1 семье, где ребенок и мать страдают ССП, – АР-тип наследования.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

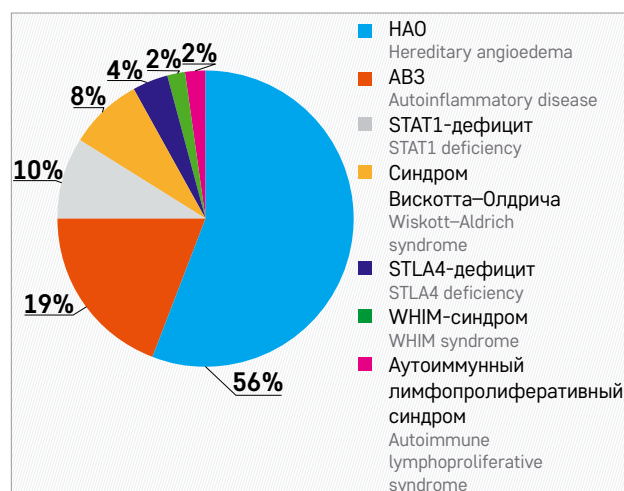
По данным различных источников, от 4 до 50% пациентов с ПИД имеют родственников с тем же заболеванием [8–15]. Мы проанализировали большую группу детей с хорошо охарактеризованными генетическими дефектами в генах ПИД и известным семейным анамнезом, где частота семейных случаев составила 13,6%. Однако сравнение с другими популяциями может быть неоднозначным, так как данные о семейных случаях представлены лишь в небольшом числе публикаций и получены либо в рамках исследований больших регистров, куда входят пациенты без генетически подтвержденных ПИД, либо в анализе небольших групп больных. Например, в китайское исследование J. Wu и соавт. вошли всего 112 детей с ПИД, 17,8% которых имели семейный анамнез [15].

Рисунок 5

Доля ПИД, при которых в семье помимо ребенка болен хотя бы 1 взрослый родственник

Figure 5

The distribution of familial PID cases with at least one affected adult relative



В работе S.M. El-Helou и соавт., где проведен анализ 2453 пациентов немецкого регистра, семейные случаи составили 21%. Однако анализируемая когорта включала пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью и другими гуморальными дефицитами без известного генетического дефекта, частота семейных случаев среди пациентов с данным заболеванием составила 20%, тогда как среди групп с известным генетическим дефектом (хроническая гранулематозная болезнь, X-сцепленная агаммаглобулинемия, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром) – от 4 до 8% [13].

Кроме того, в большинстве источников обычно не представлен спектр молекулярно-генетических диагнозов в семьях, где выявлено более 1 пациента с ПИД.

Несмотря на отсутствие возможности объективного сравнения с другими популяциями, нам представляется важным обсудить данные о семейных случаях среди большой выборки пациентов с врожденными дефектами иммунной системы в российской популяции. Так, в 5,4% семей от общего числа всех семей с генетически подтвержденным ПИД обнаружено 2 больных ребенка или более (сиблинги и/или кузены). На наш взгляд, это высокий показатель, который в первую очередь говорит об отсутствии информации и/или четкого понимания у родителей ребенка с ПИД наличия врожденного заболевания в семье и вероятности рождения других детей с таким же генетическим дефектом. Кроме того, этот показатель не учитывает пациентов (в том числе погибших) и семьи с отягощенным анамнезом иммунодефицита, у которых на настоящий момент не обнаружен генетический дефект

и/или которые наблюдаются в других медицинских центрах.

Таким образом, можно предположить, что в российской популяции число семей с несколькими детьми с ПИД может оказаться выше. Наиболее вероятно, что причиной повторных случаев ПИД в российских семьях является отсутствие или недостаточное консультирование семьи врачом-генетиком или врачом-иммунологом, в том числе и о возможности проведения пренатальной или преимплантационной диагностики.

Кроме того, мы показали разницу в возрасте постановки диагноза ПИД в семьях с больными сиблингами. Несмотря на то, что средний возраст постановки диагноза ПИД среди младших сиблингов был достоверно меньше, чем среди старших, этот показатель достаточно высок [16] и говорит об отсутствии своевременной постнатальной диагностики ПИД даже в семьях с уже имеющимся больным ребенком.

Высокая частота АР ПИД в странах Ближнего Востока и Северной Африки связана с распространенностью близкородственных браков [17]. Учитывая наличие на территории Российской Федерации (РФ) регионов, где в силу исторических особенностей сохранилась традиция близкородственных браков, при анализе семейных случаев мы ожидали увидеть преобладание ПИД с АР-типом наследования и гомозиготными мутациями. Действительно, по нашим данным, частота АР ПИД составила 53% в группе сиблингов детского возраста, что выше, чем в целом в популяции пациентов регистра ПИД в РФ [18], где доля иммунодефицитов с различными типами наследования распределена относительно равномерно. Однако мы выявили менее половины гомозиготных мутаций (46%) среди всех АР ПИД в нашей группе и только 46% из них были обнаружены в семьях с близкородственным браком. Большинство пациентов (54%) с мутациями в гомозиготном состоянии выявлены в семьях, где родители не являются кровными родственниками. Это дети с синдромом Ниймеген, ССЛ, синдромом APECED, при которых известны так называемые горячие точки, или часто встречающиеся мутации.

Делеция 5 нуклеотидов в гене *NBN* с.657_661delACAAA («славянская мутация»), которая в гомозиготном состоянии приводит к синдрому Ниймеген, связана с «эффектом основателя» и хорошо описана среди населения Восточной Европы, где частота гетерозиготного носительства в популяции славян достигает 1:154 [19]. Предположительно, хромосомы, несущие «славянскую мутацию», происходят от единого предка, и мутация с.657_661delACAAA могла возникнуть еще до разделения славян на западных и восточных. Другая теория, объясняющая

распространенность этой мутации в РФ, говорит о миграции группы западных славян-носителей на территорию современной России [20, 21]. Среди пациентов с ПИД в РФ синдром Ниймеген является одним из часто встречающихся и может быть диагностирован относительно легко [16, 18, 20].

В 2 описанных нами семьях с ССЛ, где родители не являются родственниками, наличие гомозиготной мутации M694V в гене *MEFV* также объясняется эффектом основателя. Этот феномен хорошо известен для 5 мутаций гена *MEFV* – M694V, V726A, M680I, M694I, E148Q. Носительство таких мутаций распространено среди народов средиземноморского происхождения – евреев-сефадов, армян, арабов, турок [22]. Мутация M694V считается одной из самых древних, так как была обнаружена в различных исследованиях со специфическими микросателлитными гаплотипами в популяциях, которые были географически разделены на протяжении многих веков (например, североафриканские и иракские евреи, еврей-ашкенази и арабские друзья) [23–25]. В настоящее время эта мутация в гене *MEFV* широко распространена во всех популяциях. Ее частота составляет от 20 до 65%, а среди европейцев – около 30% [26]. На территории РФ носителями данной мутации часто являются представители армянской диаспоры [27, 28]. В нашем исследовании все семьи с мутациями в гене *MEFV* были представителями этой национальности.

У 2 сиблингов с APECED-синдромом от неродственных родителей гомозиготная R257X мутация в гене *AIRE* также является ожидаемой, так как известна как «горячая точка». Ее аллельная частота в российской популяции составляет 76% [29]. Однако появление в семье второго ребенка с редкой формой иммунодефицита можно объяснить отсутствием информированности родителей-носителей мутантного аллеля о рисках повторного рождения больного ребенка.

В связи с описанным выше эффектом основателя для генов *NBN* и *MEFV* и наличием «горячей точки» в гене *AIRE* неудивительно гомозиготное состояние мутаций в семьях с неродственным браком. Однако семейные случаи для таких частых и хорошо описанных в РФ ПИД, как синдром Ниймеген и ССЛ, говорят о недостаточной осведомленности врачей (прежде всего первичного звена) об этих иммунодефицитах, что неизбежно приводит к тому, что пациенты не осознают риск передачи врожденных заболеваний по наследству и повторного появления больных детей в их семьях.

Доля детей, рожденных от близкородственных браков, в анализируемой нами группе составила лишь 3% (33/1075). Этот показатель совпадает со средними данными европейских национальных реги-

стров ПИД, где кровное родство родителей представлено в 3,4% случаев [17]. В азиатских странах, где широко распространены близкородственные браки, пациенты с ПИД, рожденные от кровнородственных родителей, составляют от 20 до 7–80% [8–10, 12, 30–36].

Несмотря на разнообразие нозологических форм ПИД (20 иммунодефицитов в 27 семьях) среди пациентов от кровнородственных родителей в нашей когорте, 6 ПИД оказались из группы тяжелых комбинированных иммунодефицитов, для которых радикальным терапевтическим методом является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Тем не менее даже в этой группе встречаются большие сиблинги в 2 разных семьях с мутациями в гене *DOCK8*.

Таким образом, низкая информированность пациентов о рисках повторного рождения детей с генетической патологией в сочетании с устоявшимися традициями близкородственных браков, существующими в некоторых регионах РФ, приводит к семейной трагедии.

В семьях с больными сиблингами также встречаются ПИД с другими типами наследования – АД и Х-сц. Среди АД ПИД по 2 больных детей чаще отмечены в семьях с НАО 1-го типа, что, возможно, связано с высокой частотой семейных случаев НАО в общей популяции в связи с ломкостью гена *SERPING1* и широким распространением этого иммунодефицита на территории РФ [16, 37]. Среди Х-сц ПИД больных сиблингов чаще всего имеют пациенты с синдромом Вискотта–Олдрича. Вероятно, это также связано с широкой распространенностью этого ПИД в РФ [16, 18].

Из нашей когорты пациентов отдельного внимания заслуживают 2 семьи с сиблингами с синдромом Диджорджи. Делеции при синдроме Диджорджи обычно случаются спорадически, однако, по разным данным, врожденные делеции 22q11.2 описаны у 6–28% пациентов с этим синдромом [38–42]. В исследовании С. Poirsier и соавт., включавшем большую когорту пациентов ($n = 749$) с делецией 22q11.2, 15% получили хромосомную поломку от одного из родителей, при этом 85,5% случаев от матери [43]. В исследовании D.M. McDonald-McGinn и соавт. сообщалось о наследовании делеции 22q11.2 в 6–10% наблюдений. В большинстве случаев было отмечено возникновение мутации *de novo* вследствие перестройки в процессе спермато- или овогенеза [44].

Также было отмечено, что скорость рекомбинации у женщин в области 22q11.2 была примерно в 1,6–1,7 раза выше, чем у мужчин. Это позволяет предположить, что для данной области генома характерна высокая скорость мейотической рекомбинации,

а также наличие других специфических особенностей региона 22q11.2, что может являться причиной более частого происхождения делеции от матери, чем от отца [45].

В одной из наблюдаемых нами семей с синдромом Диджорджи дети являются сиблингами по матери (единоутробными), однако делеция 22q11.2 у нее не обнаружена. Вероятно, в этой ситуации мать имеет гонадный мозаицизм, когда в клетках крови мутация не определяется, однако из-за наличия в овоцитах может передаваться потомкам. Во второй семье, где оба ребенка от общих родителей, носительство которых не подтверждено, без дополнительных исследований невозможно установить, кто из них имеет мозаицизм. Однако, учитывая литературные данные и описанные выше примеры, можно говорить о наличии гонадного мозаицизма, характерного для АД-типа наследования в семьях пациентов с синдромом Диджорджи. В связи с этим необходимо проводить обследование родителей пациентов с синдромом Диджорджи на предмет определения носительства, а также пренатальную/преимплантационную диагностику в семьях, где встречался пациент с этим синдромом – так же, как и при точечных повреждениях генов ПИД.

В нашей когорте отмечена небольшая группа детей, приходящихся друг другу двоюродными братьями, с клиническими проявлениями ПИД с Х-сц типом наследования – синдром Вискотта–Олдрича, Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2-го типа, Х-сцепленная агаммаглобулинемия. Несмотря на то, что эта группа представлена всего 7 пациентами из 4 различных семей, в 1 из которых еще 3 больных сиблинга с синдромом Вискотта–Олдрича, наличие таких семейных случаев говорит о необходимости обследования двоюродных братьев пациента с ПИД и определения носительства сестер матери и больного в семьях с Х-сц ПИД.

Все ПИД у взрослых родственников в анализируемой группе детей за исключением 2 случаев иммунодефицита – легкого течения синдрома Вискотта–Олдрича и ССЛ – имеют АД-тип наследования, для которого характерна неполная пенетрантность гена [1, 3, 46]. Часто это приводит к более мягкому фенотипу и старту ПИД в более позднем, иногда взрослом, возрасте. Среди взрослых родственников с ПИД в нашей когорте не только родители, но и другие кровные родственники – бабушки, дедушки, дяди пациентов детского возраста. Все пациенты взрослого возраста, за исключением пациентки с дефектом *STAT1 GOF*, получили свой диагноз после 18 лет, несмотря на то, что в 100% случаев начало клинических проявлений пришлось на детский возраст.

Неудивительно, что в этой группе наибольшая доля детей, у которых есть хотя бы 1 взрослый родственник с ПИД, обнаружена среди пациентов с

НАО 1-го и 2-го типов (53%), для которого описано большое число семейных случаев. Также мы наблюдаем семьи, где по 2 больных взрослых имеют генетически подтвержденный диагноз НАО. Также неудивительно, что 2-е место по частоте семей с больными взрослыми занимают АВЗ, и среди них лидируют пациенты с CAPS-синдромом, при котором отмечается различная степень проявления фенотипа при мутациях в гене *NLRP3* [47, 48].

Менее ожидаемым стало число семейных случаев с больными взрослыми при дефектах гена *STAT1 GOF* и *CTLA4*. Несмотря на АД-тип наследования, эти иммунодефициты редко встречаются не только в РФ, но и в других странах. Тем не менее мы наблюдаем 3 семьи с мутациями в гене *STAT1 GOF* и 2 – в гене *CTLA4*. Во всех семьях, кроме одной, взрослые получили свой диагноз ПИД после его верификации у ребенка. В 1 случае патогенная мутация была обнаружена у плода при проведении пренатальной диагностики женщине с мутацией в гене *STAT1 GOF* (по решению семьи беременность была сохранена).

Число взрослых родственников с ПИД в когорте наблюдаемых нами детей указывает на необходимость обследования кровных родственников любого возраста при обнаружении у ребенка иммунодефицита с АД-типом наследования. Также важно отметить, что причиной поздней постановки ПИД у пациентов взрослого возраста является отсутствие настороженности врачей взрослого звена относительно этой группы заболеваний из-за устоявшегося ложного мнения о том, что врожденные дефекты иммунной системы характерны в основном для детской когорты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы проанализировали большую когорту пациентов детского возраста с генетически подтвержденными ПИД на предмет наличия семейного анамнеза, показав различный спектр иммунодефицитов среди больных сиблингов и в семьях, где у ребенка с ПИД есть взрослый родственник с тем же диагнозом. Однако проблема наследования ПИД актуальна и для семей, где не верифицирован генетический дефект. При недифференцированном иммунодефиците важно максимально быстро получить точный молекулярно-генетический диагноз, используя различные методы молекулярно-генетической диагностики, не только для адекватного терапевтического подхода к пациенту, но и для предоставления возможности выбора семьям, где уже рожден ребенок с ПИД. Несмотря на разнообразие генетических дефектов и фенотипических проявлений, всем пациентам с диагнозом ПИД, независимо от типа наследования и степени родства родителей, показано семейное

консультирование и проведение пренатальной или преимплантационной диагностики. Наш опыт проведения пренатальной диагностики описан ранее [49].

Врачам, которые ведут пациентов с наследственными заболеваниями, включая ПИД, важно предупреждать родителей и пациентов детородного возраста о рисках рождения больного ребенка, рекомендовать различные методы профилактики, такие как пренатальная, преимплантационная диагностика. В случае невозможности проведения такой консультации лечащим врачом необходимо направить пациента к генетику. Только совместная работа специалистов разных профилей, включая врачей первичного звена, приведет к раннему выявлению пациентов с ПИД и информированию семей о дальнейших рисках рождения больных детей, к выявлению пациентов с ПИД среди взрослых.

Таким образом, данные, полученные в результате анализа семейных случаев ПИД среди пациентов

НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, затрагивают не только вопросы семейного консультирования, но и проблемы гиподиагностики и поздней постановки диагноза ПИД в целом.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Kuzmenko N.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1669-8621>

Mukhina A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3305-1694>

Rodina Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>

Kozlova A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2869-6535>

Deripapa E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9083-4783>

Yukhacheva D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9078-8206>

Raykina E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

Pershin D.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-7209>

Shcherbina A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

1. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Chatila T., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020; 40: 24–64.
2. Yamashita M., Inoue K., Okano T., Morio T. Inborn errors of immunity – recent advances in research on the pathogenesis. *Inflamm Regen* 2021; 41 (1): 9.
3. Casanova J.L., Abel L. Human genetics of infectious diseases: unique insights into immunological redundancy. *Semin Immunol* 2018; 36: 1–12. DOI: 10.1016/j.smim.2017.12.008
4. Chinn I.K., Orange J.S. A 2020 update on the use of genetic testing for patients with primary immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol* 2020; 16 (9): 897–909.
5. Lee W.I., Huang J.L., Yeh K.W., Cheng P.J., Jaing T.H., Lin S.J., et al. The effects of prenatal genetic analysis on fetuses born to carrier mothers with primary immunodeficiency diseases. *Ann Med* 2016; 48 (1–2): 103–10. DOI: 10.3109/07853890.2016.1140224
6. Xu C., Xu B., Huang H., Huang X., Jin F. Preimplantation genetic diagnosis for X-linked agammaglobulinemia: a case report. *Fertil Steril* 2009; 91 (5): 1958.e5–7.
7. European Society for Immunodeficiencies. Registry Working Party Diagnosis Criteria. (2018). [Электронный ресурс] URL: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria> (accessed December 3, 2019).
8. Bousfiha A.A., Jeddane L., El Hafidi N., Benajiba N., Rada N., El Bakkouri J., et al. First report on the Moroccan registry of primary immunodeficiencies: 15 years of experience (1998–2012). *J Clin Immunol* 2014; 34 (4): 459–68. DOI: 10.1007/s10875-014-0005-8
9. Aghamohammadi A., Mohammadinejad P., Abolhassani H., Mirminachi B., Movahedi M., Gharagozlou M., et al. Primary immunodeficiency disorders in Iran: update and new insights from the third report of the national registry *J Clin Immunol* 2014; 34 (4): 478–90.
10. Al-Saud B., Al-Mousa H., Al Gazlan S., Al-Ghonaïm A., Arnaout R., Al-Seraihi A., et al. Primary immunodeficiency diseases in Saudi Arabia: a tertiary care hospital experience over a period of three years (2010–2013). *J Clin Immunol* 2015; 35 (7): 651–60.
11. Wallace J.G., Tipu H.N., Stafstrom K., Alosaimi M.F., Massaad M.J., Bainter W., et al. Rethinking newborn screening for severe combined immunodeficiency: lessons from an international partnership for patients with primary immunodeficiencies in Pakistan. *Clin Immunol* 2019; 202: 29–32.
12. Naidoo R., Ungerer L., Cooper M., Pienaar S., Eley B.S. Primary immunodeficiencies: a 27-year review at a tertiary paediatric hospital in Cape Town, South Africa. *J Clin Immunol* 2011; 31 (1): 99–105.
13. El-Helou S.M., Biegner A.K., Bode S., Ehl S.R., Heeg M., Maccari M.E., et al. The German National registry of primary immunodeficiencies (2012–2017). *Front Immunol* 2019; 10: 1272. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01272
14. Marschall K., Hoernes M., Bitzenhofer-Grüber M., Jandus P., Duppen-thaler A., Wüillemin W.A., et al. The Swiss National Registry for Primary Immunodeficiencies: report on the first 6 years' activity from 2008 to 2014. *Clin Exp Immunol* 2015; 182: 45–50. DOI: 10.1111/cei.12661
15. Wu J., Zhong W., Yin Y., Zhang H. Primary immunodeficiency disease: a retrospective study of 112 Chinese children in a single tertiary care center. *BMC Pediatr* 2019; 19: 410. DOI: 10.1186/s12887-019-1729-7
16. Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Кондратенко И.В., Бологов А.А., Латышева Т.В. и др. Характеристика пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Российской Федерации: от рождения до старости. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019; 98 (3): 24–31.
17. Abolhassani H., Azizi G., Sharifi L., Yazdani R., Mohsenzadegan M., Delavari S., et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Exp Rev Clin Immunol* 2020; 16 (7): 717–32. DOI: 10.1080/1744666X.2020.180142218
18. Mukhina A.A., Kuzmenko N.B., Rodina Y.A., Kondratenko I.V., Bologov A.A., Latysheva T.V., et al. Primary Immunodeficiencies in Russia: Data From the National Registry. *Front Immunol* 2020; 11: 1491. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01491

19. Varon R., Seemanova E., Chrzanowska K., Hnateyko O., Piekutowska-Abramczuk D., Krajewska-Walasek M., et al. Clinical ascertainment of Nijmegen breakage syndrome (NBS) and prevalence of the major mutation, 657del5, in three slav populations Eur J Hum Genet 2000; 8: 900–2.
20. Дерипапа Е.В., Родина Ю.А., Лаберко А.П., Балашов Д.Н., Мякова Н.В., Зимин С.Б. и др. Синдром Ниймеген у детей: клинико-лабораторная характеристика и оценка эффективности различных видов терапии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2018; 97 (4): 116–24.
21. Резник И.Б., Тогоев О.О., Кондратенко И.В., Пашанов Е.Д., Евграфов О.В., Тверская С.М. и др. Эффект основателя при синдроме Ниймеген. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2001; 4: 14–8.
22. Daniels M., Shohat T., Brenner-Ulman A., Shohat M. Familial Mediterranean fever: High gene frequency among the nonAshkenazi and Ashkenazi-Jewish populations in Israel. Am J Med Genet 1995; 55: 311–4.
23. Yepiskoposyan L., Harutyunyan A. Population genetics of familial Mediterranean fever: a review. Eur J Hum Genet 2007; 15: 911–6.
24. Aksentijevich I., Torosyan Y., Samuels J., Centola M., Pras E., Chae J.J., et al. Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency in the Ashkenazi Jewish population. Am J Hum Genet 1999; 64: 949–62.
25. Gershoni-Baruch R., Shinawi M., Leah K., Badarnah K., Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. Eur J Hum Genet 2001; 9: 634–7.
26. Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. Eur J Hum Genet 2001; 9: 473–83.
27. Федоров Е.С., Салугина С.О. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): история или реальная проблема. Современная ревматология 2018; 12 (3): 61–9.
28. Салугина С.О., Кузьмина Н.Н., Федоров Е.С. Аутовоспалительные синдромы – «новая» мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2012; 91 (5): 120–32.
29. Орлова Е.М., Созаева Л.С., Карманов М.Е., Брейвик Л., Хусби Э.С., Караева М.А. Новые иммунологические методы диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа (обзор литературы). Проблемы эндокринологии 2015; 61 (5): 9–13. DOI: 10.14341/probl20156159-13
30. Qureshi S., Mir F., Junejo S., Saleem K., Zaidi S., Naveed A.B., et al. The spectrum of primary immunodeficiencies at a tertiary care hospital in Pakistan, World Allergy Organ J 2020; 13 (7): 100133. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100133
31. Kilic S.S., Ozel M., Hafizoglu D., Badarnah K., Brik R. The prevalences [correction] and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey—two centers study. J Clin Immunol 2013; 33 (1): 74–83.
32. Jindal A.K., Pilia R.K., Rawat A., Singh S. Primary immunodeficiency disorders in India-A situational review. Front Immunol 2017; 8: 714.
33. Bousfiha A.A., Jeddane L., Ailal F., Ibtihal Benhsaien, Mahlaoui Nizar, Jean-Laurent Casanova, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. J Clin Immunol. 2013 Jan;33(1):1–7.
34. Al-Herz W., Al-Ahmed M., Al-Khabaz A., Husain A., Sadek A., Othman Y. et al. The Kuwait National Primary Immunodeficiency Registry 2004–2018. Front Immunol 2019; 10: 1754.
35. Ehlayel M.S., Bener A., Laban M.A. Primary immunodeficiency diseases in children: 15 year experience in a tertiary care medical center in Qatar. J Clin Immunol 2013; 33 (2): 317–24.
36. Mellouli F., Mustapha I.B., Khaled M.B., Besbes H., Ouederni M., Mekki N., et al. Report of the Tunisian Registry of primary immunodeficiencies: 25-years of experience (1988–2012). J Clin Immunol 2015; 35 (8): 745–53.
37. Maurer M., Magerl M., Ansotegui I. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. Allergy 2018; 73 (8): 1575–96. DOI: 10.1111/all.13384
38. Digilio M.C., Angioni A., De Santis M., Lombardo A., Giannotti A., Dallapiccola B., et al. Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies. Clin Genet 2003; 63: 308–13.
39. Digilio M.C., Marino B., Giannotti A., Dallapiccola B. Familial deletions of chromosome 22q11. Am J Med Genet 1997; 73: 95–6.
40. Leana-Cox J., Pangkanon S., Eanet K.R., Curtin M.S., Wulfsberg E.A. Familial DiGeorge/velocardiofacial syndrome with deletions of chromosome area 22q11.2: report of five families with a review of the literature. Am J Med Genet 1996; 65: 309–16.
41. McDonald-McGinn D.M., Tonnesen M.K., Laufer-Cahana A., Finucane B., Driscoll D.A., Emanuel B.S., et al. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide FISHing net! Genet Med 2001; 3 (1): 23–9.
42. Carelle-Calmels N., Saugier-Verber P., Girard-Lemaire F., Rudolf G., Doray B., Guerin E., et al. Genetic compensation in a human genomic disorder. N Eng J Med 2009; 360: 1211–6. [PubMed: 19297573, related citations] [Full Text].
43. Poirsier C., Besseau-Ayasse J., Schluth-Bolard C., Toutain J., Misisirian C., Le Caignec C., et al. A French multicenter study of over 700 patients with 22q11 deletions diagnosed using FISH or aCGH. Eur J Hum Genet 24 (6): 844–51. DOI: 10.1038/ejhg.2015.219
44. McDonald-McGinn D.M., Sullivan K.E. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). Medicine (Baltimore). 90 (1): 1–18. DOI: 10.1097/MD.0b013e3182060469
45. Delio M., Guo T., McDonald-McGinn D.M., Zackai E., Herman S., Kaminetzky M., et al. Enhanced maternal origin of the 22q11.2 deletion in velocardiofacial and DiGeorge syndromes. Am J Hum Genet 2013; 92: 439–47. Note: Erratum: Am J Hum Genet 2013; 92: 637. [PubMed: 23453669, images, related citations].
46. Stray-Pedersen A., Sorte H.S., Samarakoon P., Gambin T., Chinn I.K., Coban Akdemir Z.H., et al. Primary immunodeficiency diseases: genomic approaches delineate heterogeneous Mendelian disorders. J Allergy Clin Immunol 2017; 139: 232–45.
47. Hoffman H.M., Mueller J.L., Broide D.H., Wanderer A.A., Kolodner R.D. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. Nat Genet 2001; 29: 301–5.
48. Ben-Chetrit E., Gattorno M., Gul A., Kastner D.L., Lachmann H.J., Touitou I., et al. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. Ann Rheum Dis 2018; 77: 1558–65.
49. Кузьменко Н.Б., Варламова Т.В., Мухина А.А., Бриллиантова В.В., Райкина Е.В., Новичкова Г.А. и др. Опыт пренатальной диагностики первичных иммунодефицитных состояний. Педиатрия 2019; 98 (3): 44–8.

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 16.09.2020
Принята к печати 15.10.2020

Контактная информация:
Перминова Маргарита Евгеньевна,
врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: margarita.perminova@
fccho-moscow.ru

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPOH»

Received 16.09.2020
Accepted 15.10.2020

Correspondence:
Margarita E. Perminova,
a hematologist at the Dmitry Rogachev National
Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology, Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: margarita.perminova@fccho-moscow.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-134-138

Случай лимфоэпителиоидной карциномы у подростка

М.Е. Перминова, Г.С. Овсянникова, Л.Л. Казакова, А.В. Пшонкин, И.В. Сидоров,
В.П. Бондаренко, А.И. Карачунский, Н.В. Жуков

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

В статье приведено описание клинического случая 17-летней пациентки с EBV-позитивной лимфоэпителиомоподобной карциномой лимфоузлов брюшной полости и забрюшинного пространства. Клиническое наблюдение представляет собой интерес с точки зрения редкости встречаемости данного диагноза, особенно у пациентов подросткового возраста, а также неклассической локализации опухоли, наличия отягощенного инфекционного анамнеза и аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный гепатит, болезнь Крона), отсутствия унифицированного протокола лечения данного вида опухоли. Пациентка и ее законные представители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: лимфоэпителиомоподобная карцинома, подростки, недифференцированная назофарингеальная карцинома

Перминова М.Е. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 134–138. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-134-138

A case report of lymphoepithelioma-like carcinoma in an adolescent

M.E. Perminova, G.S. Ovsyannikova, L.L. Kazakova, A.V. Pshonkin, I.V. Sidorov, V.P. Bondarenko,
A.I. Karachunskiy, N.V. Zhukov

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

Here we report a case of EBV-positive lymphoepithelioma-like carcinoma of the abdominal and retroperitoneal lymph nodes in a 17-year-old girl. This case is of special interest because of the rarity of the diagnosis (especially in adolescents), the unusual location of the tumor, the patient's history of infections and autoimmune diseases (autoimmune hepatitis, Crohn's disease) and the absence of standard treatment guidelines for this tumor. The patient and her legal representatives gave their consent to the use of the patient's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: lymphoepithelioma-like carcinoma, teenagers, undifferentiated nasopharyngeal carcinoma

Perminova M.E., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 134–138.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-134-138

В 1921 г. К. Регард и А. Шминке независимо друг от друга описали опухоль, состоящую из ретикулярной ткани и эпителиального ретикула в сочетании с лимфоидными элементами, что легло в основу названия этого новообразования – «лимфоэпителиома» [1].

Лимфоэпителиомоподобная карцинома (ЛЭК) – это редкое злокачественное новообразование, морфологические черты которого идентичны недифференцированной назофарингеальной карциноме (ННК), но локализуется ЛЭК вне носоглотки. При гистологическом исследовании можно отметить массивную инфильтрацию лимфоцитов как в самой опухоли, так и в окружающей ее строме. Опухолевые клетки могут располагаться в виде гнезд или изолировано. Они слабо дифференцированы и характеризуются нечеткими цитоплазматическими границами и синцитиальной структурой роста [2, 3].

Описана взаимосвязь вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) и некоторых эпителиальных опухолей, таких

как ЛЭК и ННК. Считается, что ВЭБ вовлечен в патогенез развития ЛЭК в 4 анатомических областях: желудок, слюнные железы, легкие и тимус, так как все эти органы являются производными первичной кишки. Поскольку ВЭБ обычно поражает эпителиальные клетки ротоглотки и слюнных желез, это может объяснять возникновение ассоциированных с данным вирусом карцином в этих областях. Замечено, что существует взаимосвязь между расовыми и/или географическими факторами и возникновением ЛЭК в легких и слюнных железах [1]. В частности, данная ассоциация описана среди азиатского населения [4].

В статье приведено описание клинического случая ЛЭК у 17-летней пациентки, демонстрирующее крайне редкое злокачественное образование с нетипичной локализацией. Пациентка и ее законные представители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка К., 17 лет, славянской национальности, рождена от неотягощенной беременности и родов. Наследственный анамнез не отягощен, родители не состоят в родстве.

У пациентки обращал на себя внимание отягощенный инфекционный анамнез. В дошкольном возрасте отмечались частые обструктивные бронхиты, в школьном возрасте – рецидивирующие тонзиллиты (1 раз в месяц), однократный случай рожистого воспаления голени, далее присоединились эпизоды фебрилитета без выявленного очага инфекции.

В возрасте 13 лет появились жалобы на эпизоды жидкого стула, по поводу чего получала симптоматическую терапию. В 16 лет на основании данных, полученных при проведении колоноскопии и гистологического исследования, был установлен диагноз: болезнь Крона. Получала терапию месалазином, на фоне чего симптомы болезни Крона полностью купированы.

Через несколько месяцев отмечено стойкое 3-кратное повышение печеночных трансаминаз в сыворотке крови. Вирусные гепатиты были исключены. Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, которое выявило неоднородный участок в воротах печени, размерами 1,56 × 1,71 см. Заподозрено новообразование в печени. Эластография выявила фиброз печени III степени по шкале METAVIR. Исследование альфа-фетопротейна не показало патологии. На основании лабораторных исследований (повышение титра антител к цитоплазме нейтрофилов с перинуклеарным типом свечения и антинуклеарного фактора на клеточной линии HEp-2 с цитоплазматическим фибриллярным типом свечения) диагностирован аутоиммунный гепатит.

В дальнейшем выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ), по данным которой выявлены объемные образования на границе IVa–IVb сегментов печени (35 × 25 × 27 мм), увеличение лимфатических узлов (ЛУ) в воротах печени (конгломерат ЛУ до 65 × 46 мм) и около головки поджелудочной железы (50 × 35 × 29 мм) (рисунок 1).

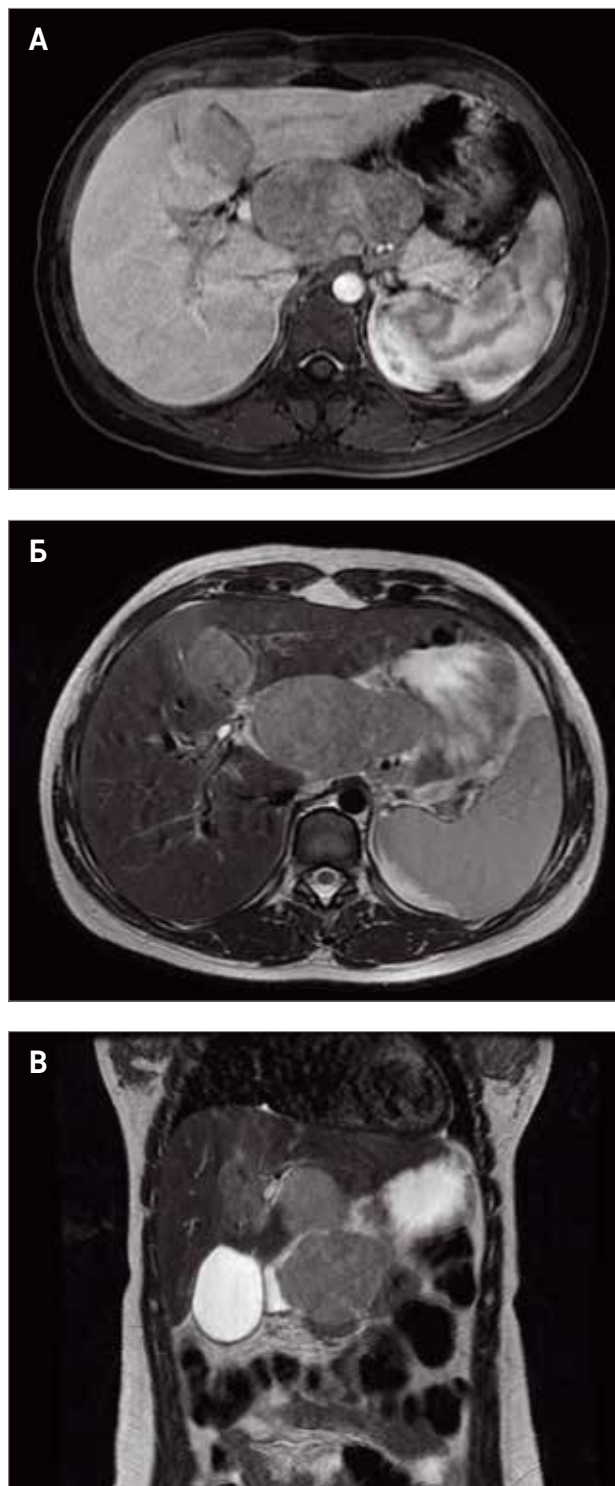
В больнице по месту жительства выполнены лапаротомия и биопсия новообразования. Материал пересматривался в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. По результатам гистохимического исследования выявлена ткань ЛУ с метастазом крупноклеточной анаплазированной опухоли, элементы которой лежат некрупными пластами. Патологические клетки с обильной амфифильной цитоплазмой, крупными ядрами с ядрышком. Опухоль экспрессирует рапСК, ЕМА, INI1, CAM5. Проведена нефлуоресцентная *in situ*

гибридизация с зондом EBER – выявлен геном ВЭБ во всех патологических элементах. Заключение: морфологическая картина соответствует метастазу

Рисунок 1

МРТ органов брюшной полости: А – образования на границе IVa–IVb сегментов печени. T1-взвешенное изображение (T1-ВИ), аксиальный срез, после контрастного усиления; Б – T2-ВИ с жироподавлением в аксиальной проекции; В – T2-ВИ во фронтальной проекции

Figure 1
Abdominal MRI: A – masses at the border of the IVa and IVb liver segments, post-contrast axial T-weighted image (T2-WI); Б – axial fat-suppressed T2-WI; В – coronal T2-WI



либо назофарингеальной карциномы, либо ЛЭК тимуса (рисунок 2).

По данным международной литературы, для гистологического типа опухоли, верифицированного у пациентки, наиболее типично наличие первичного очага в носоглотке, тимусе, легком или реже в печени. По результатам компьютерной томографии (КТ) данных за наличие новообразования в носоглотке, головном мозге, мягких тканях шеи и в средостении не получено, однако выявлены единичные субплевральные очаги в S8 сегментах легких.

Для оценки распространенности процесса проведена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/КТ, которая показала наличие гиперметаболического образования в печени, висцеральную, забрюшинную и внутригрудную лимфаденопатию с высокой метаболической активностью, субплевральные очаги в легких метаболически неактивные.

Для дальнейшего обследования и лечения пациентка была госпитализирована в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Учитывая возраст пациентки, крайне редкую встречаемость данного вида опухоли, отсутствие верифицированного первичного очага, распространенное поражение внутригрудных ЛУ и ЛУ брюшной полости, сопутствующие аутоиммунные осложнения, а также отягченный инфекционный анамнез, было

заподозрено течение лимфопролиферативного заболевания на фоне первичного иммунодефицитного состояния (ПИДС). Принято решение о проведении повторной биопсии конгломерата ЛУ и печени.

По данным гистологического исследования подтвержден диагноз ЛЭК, экспрессия PDL1 – 100%. Во фрагменте печеночной паренхимы рост опухоли не выявлен; некрозы отсутствуют, как и внутридольковая дегенерация гепатоцитов и очаговые некрозы.

Для исключения ПИДС проведено исследование субпопуляций лимфоцитов и концентрации иммуноглобулинов сыворотки, которое не показало значимых отклонений. Выявлено умеренное повышение Т-лимфоцитов (CD3⁺), что не является специфичным. Определение ДНК ВЭБ методом полимеразной цепной реакции в крови выявило 6400 копий/мл. Молекулярно-генетическое исследование для исключения иммунологических синдромов, а также генов предрасположенности к опухолевым заболеваниям методом геномного секвенирования нового поколения (полноэкзомное секвенирование) патологических вариантов не выявило.

На основании проведенного лабораторного и инструментального обследования пациентке установлен диагноз: ВЭБ-позитивная ЛЭК ЛУ брюшной полости и забрюшинного пространства.

Утвержденного стандарта лечения в силу редкости заболевания не существует. Однако,

Рисунок 2

Морфологическая картина ткани ЛУ с метастазом крупноклеточной анаплазированной опухоли: А – реакция с EBER, $\times 10$; Б – реакция с EBER, $\times 20$; В – окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$; Г – окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$; Д – реакция с антителами к панцитокератину, $\times 10$

Figure 2
Morphology of lymph node tissue with a metastasis of an anaplastic large cell tumor: А – EBER *in situ* hybridization, $\times 10$; Б – EBER *in situ* hybridization, $\times 20$; В – hematoxylin & eosin staining, $\times 10$; Г – hematoxylin & eosin staining, $\times 20$; Д – immunohistochemistry with antibodies to pan cytokeratin, $\times 10$

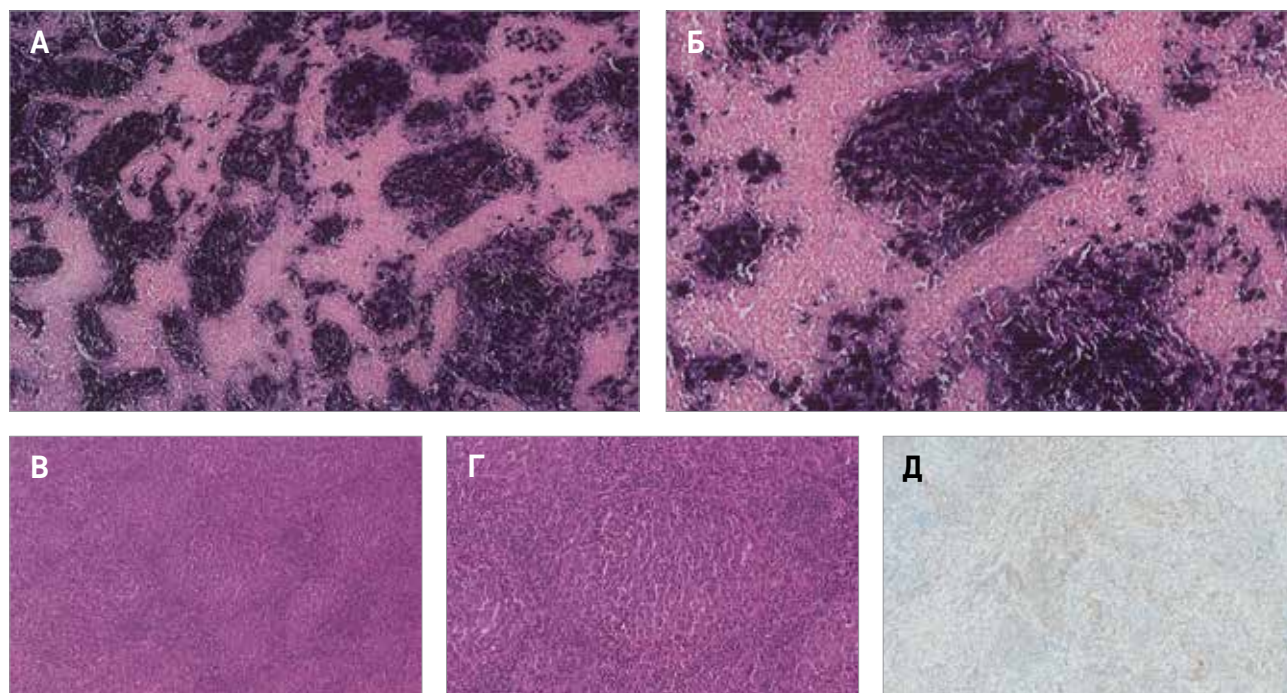
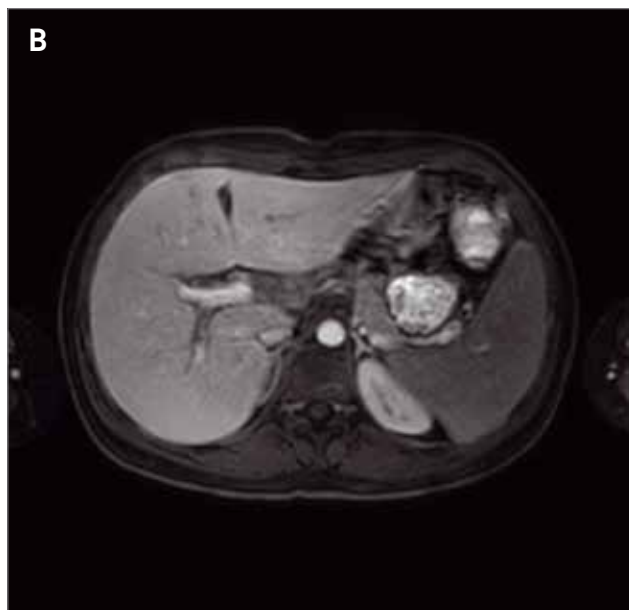
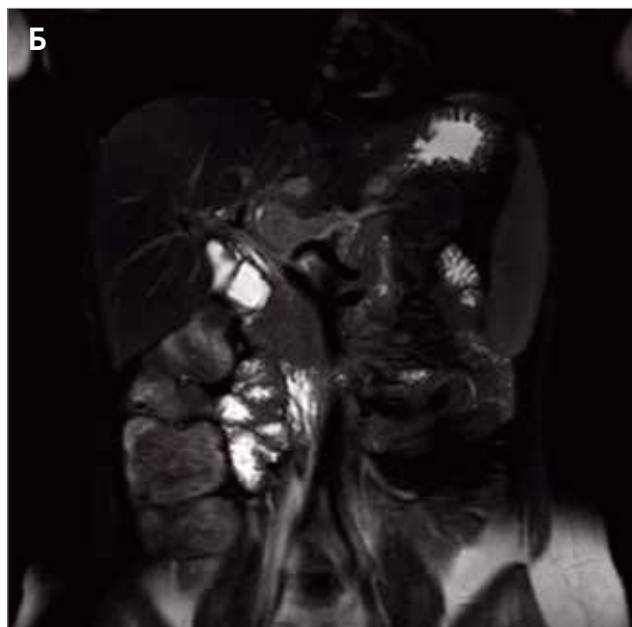


Рисунок 3

МРТ органов брюшной полости в динамике. Выявлено уменьшение объема опухоли на 88% по сравнению с инициальным исследованием: А – Т2-ВИ в аксиальной проекции; Б – Т2-ВИ с жироподавлением во фронтальной проекции; В – Т1-ВИ после контрастного усиления в аксиальной проекции

Figure 3

Follow-up abdominal MRI: tumor size reduction by 88% in comparison with the baseline: А – axial T2-WI; Б – coronal fat-suppressed T2-WI; В – post-contrast axial T1-WI



учитывая эпителиальное происхождение опухоли и ассоциацию с ВЭБ, и исходя из литературных данных об эффективности химиотерапии в составе гемцитабина и цисплатина при диссеминированной назофарингеальной карциноме и ЛЭК легкого выбран режим: гемцитабин 1000 мг/м² (1-й и 8-й дни) + цисплатин 80 мг/м² (1-й день), суммарно 4 курса [4].

После 4 курсов химиотерапии для оценки ответа на проведенное лечение выполнено контрольное обследование в объеме МРТ брюшной полости, по результатам которого отмечено уменьшение объема опухоли на 88% (рисунок 3).

Учитывая хороший ответ на проведенную химиотерапию, а также основываясь на ранее опубликованных данных международных исследований об эффективности лучевой терапии [5], принято решение о проведении лучевой терапии на область остаточной ПЭТ-позитивной опухоли в разовой очаговой дозе 1,8 Гр до суммарной очаговой дозы 32,4 Гр. В качестве поддерживающей терапии планируется применение интерферона-β в дозе 100 000 МЕ/кг подкожно 3 раза в неделю в течение 6 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Приведенное клиническое наблюдение представляет интерес не только с точки зрения редкости данного диагноза, но еще и в связи с неклассической локализацией опухоли, молодым возрастом пациентки, а также отягченным инфекционным анамнезом, наличием ВЭБ и аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный гепатит и болезнь Крона).

Н.Р. Fischer и D. Goltz описали редкую возможность возникновения ВЭБ-ассоциированной ЛЭК в печени [6], однако в приведенном клиническом случае при гистологическом исследовании биоптата участка печени, измененного по данным МРТ, рост опухолевых клеток не обнаружен, наличие ЛЭК выявлено только в ткани конгломерата ЛУ ворот печени.

К четко очерченным ПИДС, при которых отмечается высокая восприимчивость к ВЭБ и склонность к развитию неопластических процессов, относятся

наследственный дефицит CD70, дефицит CD27 и общая варибельная иммунная недостаточность [7]. Считается, что путь CD70–CD27 является критическим компонентом ВЭБ-специфического Т-клеточного иммунитета и в более общем плане – для иммунного надзора за В-клетками, а также может быть мишенью для иммунотерапии В-клеточных злокачественных новообразований [8]. Общая варибельная иммунная недостаточность характеризуется снижением синтеза антител классов IgG, IgA и/или IgM вследствие дефицита В-лимфоцитов и плазматических клеток. Однако у нашей пациентки данных за наличие четко очерченного иммунодефицита не получено.

На примере приведенного клинического случая мы видим эффективность схемы химиотерапии, используемой в лечении диссеминированной назофарингеальной карциномы в составе гемцитабина и цисплатина, что подтверждает ее единое происхождение с ЛЭК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распознавание этой редкой гистологической формы карциномы важно не только с точки зрения

диагностики, но и с позиции клинического и прогностического значения. Следует подчеркнуть, что трудности диагностики подобных опухолей приводят к тому, что некоторые из них остаются незамеченными вовремя в повседневной практике. Для адекватной диагностики ЛЭК редких локализаций должен быть применен весь спектр современных методов диагностики.

Накопление пациентов с данным видом опухоли позволит разработать эффективный протокол терапии, улучшить диагностику заболевания и выживаемость больных.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Perminova M.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7387-9197>
Ovsyannikova G.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8880-9266>
Kazakova L.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>
Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>
Sidorov I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8578-6572>
Bondarenko V.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3937-8855>
Karachunskiy A.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>
Zhukov N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9054-5068>

Литература

1. Hsu J., Glaser S. Epstein–Barr virus-associated malignancies: epidemiologic patterns and etiologic implications. Elsevier 2000; 34 (1): 27–53.
2. Iezzoni J.C., Gaffey M.J., Weiss L.M. The Role of Epstein–Barr Virus in Lymphoepithelioma-like Carcinomas. Am J Clin Pathol 1995; 103 (3): 308–15.
3. [Электронный ресурс] URL: <https://www.uptodate.com/contents/search>. Дата обращения 16.09.2020.
4. Hong S., Liu D., Luo S., Fang W., Zhan J., Fu S., et al. The genomic landscape of Epstein–Barr virus-associated pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma. Nat Commun 2019; 10 (1): 3108.
5. Kaidar-Person O., Kuten A., Billan S. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the salivary gland: is radiotherapy alone adequate? Case Rep Otolaryngol 2011; 2011: 618650. DOI: 10.1155/2011/618650
6. Solab W., Tannapfel A. Histopathologie und Leberbiopsie des hepatozellulären. Viszeralmedizin 2019; 29: 78–83.
7. Abolhassani H., Edwards E.S., Ikinogullari A., Jing H., Borte S., Bugert M., et al. Combined immunodeficiency and Epstein–Barr virus-induced B cell malignancy in humans with inherited CD70 deficiency. J Exp Med 2017; 214 (1): 91–106. DOI: 10.1084/jem.20160849
8. Izawa K., Martin E., Soudais C., Brueneau J., Boutboul D., Rodriguez R., et al. Inherited CD70 deficiency in humans reveals a critical role for the CD70–CD27 pathway in immunity to Epstein–Barr virus infection. J Exp Med 2017; (1): 73–89 DOI: 10.1084/jem.20160784

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-139-144

Обширная резекция печени у ребенка при экстремально низком объеме будущего остатка

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

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

Частота пострезекционной печеночной недостаточности у взрослых пациентов, большое количество осложнений двухэтапных резекций печени требуют поиска критериев, позволяющих с высокой точностью оценить риск развития печеночной недостаточности. В этих целях во взрослой хирургической гепатологии широко внедрено исследование объема и функции будущего остатка печени, отражающее большую чувствительность именно функционального показателя. Отсутствие упоминаний о пострезекционной печеночной недостаточности в литературе, а также опыт определения функционального резерва будущего остатка печени в детской практике позволяют предположить возможность более широкого применения одноэтапных резекций печени при показателях объема ее будущего остатка ниже общепринятого порогового (25% объема здоровой паренхимы печени) в случае достаточного значения функционального резерва. Приведенное клиническое наблюдение описывает успешное выполнение правосторонней расширенной гемигепатэктомии и сегментэктомии-1 у пациента 3 лет с объемом остатка 16,5% без клинических признаков пострезекционной печеночной недостаточности, что подтверждает тезис о необходимости оценки функционального резерва печени в детской онкологии для снижения частоты неоправданных двухэтапных резекций и трансплантаций печени. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: резекции печени, двухэтапные резекции печени, пострезекционная печеночная недостаточность, гепатобилиарная сцинтиграфия, функция будущего остатка печени, дети

Ахаладзе Д.Г. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 139–144. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-139-144

Extensive liver resection in a child with an extremely low future liver remnant volume

D.G. Akhaladze, G.S. Rabaev, N.N. Merkulov, I.V. Tverdob, N.S. Grachev

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

The incidence of posthepatectomy liver failure in adult patients and a large number of complications of two-stage liver resections require a search for criteria that allow highly accurate assessment of the risk of liver failure. For this purpose, the study of the future liver remnant volume and function have been widely introduced among adult patients, and the future liver remnant function measurement reflects the greater sensitivity. The absence of references to posthepatectomy liver failure, as well as the experience of determining the functional reserve of the future liver remnant in children, let us to suggest the possibility of a wider using one-stage liver resections when the future liver remnant volume is below the generally accepted threshold (25% of the healthy liver parenchyma volume) in the case of the functional reserve sufficient value. This clinical case describes the successful extended right hemihepatectomy and segmentectomy 1 in a 3-year patient with a future liver remnant volume of 16.5% without clinical signs of postresection hepatic failure, which confirms the thesis of the need to assess the functional liver reserve in pediatric oncology to reduce the frequency of two-stage resections and liver transplants. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: liver resections, two-stage liver resections, posthepatectomy liver failure, hepatobiliary scintigraphy, future liver remnant function, children

Akhaladze D.G., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 139–144. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-139-144

За прошедшие десятилетия хирургический метод зарекомендовал себя в качестве основного способа лечения доброкачественных и злокачественных новообразований печени [1–4]. Благодаря развитию методов диагностики, анестезиологического пособия, совершенствованию хирургической техники становится возможным безопасное выполнение обширных резекций в целях радикального удаления опухоли [3–5]. Данная ступень развития хирургии печени

привела и к увеличению частоты пострезекционной печеночной недостаточности (ППН) – основной причины летальных исходов в послеоперационном периоде [6–9]. Эволюция методик двухэтапных резекций, а также трансплантации печени позволила снизить частоту ППН, рекомендовать эти методы лечения в качестве альтернативных, однако большое количество противопоказаний и осложнений таких операций требует поиска критериев, позволяющих с высокой точностью определить риск

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 01.04.2021
Принята к печати 15.05.2021

Контактная информация:

Ахаладзе Дмитрий Гурамович, канд. мед. наук, руководитель отдела торакоабдоминальной хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: d.g.akhaladze@gmail.com

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 01.04.2021
Accepted 15.05.2021

Correspondence:

Dmitry G. Akhaladze, cand. med. sci., Head of Thoracoabdominal Surgery Group, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: d.g.akhaladze@gmail.com

печеночной недостаточности при подготовке к хирургическому вмешательству, для выполнения более предпочтительной у детей одноэтапной резекции печени [4, 8, 10].

Одним из таких критериев является определение объема будущего остатка печени (Future Liver Remnant Volume, FLR-V) по данным компьютерной томографии (КТ-волюметрия) или других методов визуализации. Минимальное пороговое значение FLR-V в различных публикациях составляет от 25 до 40% объема здоровой паренхимы печени, при меньших значениях высока вероятность развития ППН [3, 5, 6, 8, 10]. Столь широкий диапазон обусловлен различиями в соматическом статусе пациентов, функциональном состоянии паренхимы печени и анамнестических данных (возраст, сопутствующие заболевания, лечение гепатотоксическими препаратами и др.) [6, 10, 11] и является главным недостатком при оценке риска развития ППН. Вышесказанное приводит к выводу о большей роли определения функционального состояния паренхимы печени, чем ее объема, что подтверждается рядом публикаций [4, 10, 12]. Среди широкого выбора лабораторных и инструментальных тестов, отражающих функцию гепатоцита, наиболее распространенным на сегодняшний день является метод гепатобилиарной сцинтиграфии с ^{99m}Tc с минимальным пороговым значением функционального резерва будущего остатка печени (FLR-F) 2,7%/мин/м² [9, 12]. Данная методика показала высокую эффективность и точность в определении показаний к одноэтапной, двухэтапной резекции или трансплантации печени с минимизацией рисков ППН [3, 9].

Описанные достижения инструментальной диагностики и методы определения безопасного объема вмешательства, к сожалению, относятся к резекциям печени у взрослых пациентов. При анализе источников, посвященных хирургии печени у детей, данные о развитии ППН не встречаются, при этом авторы соблюдают пороговое значение для объема будущего остатка печени 25% и выше по данным КТ-волюметрии, основываясь на опыте коллег, оперирующих взрослых пациентов [13–15]. Помимо упоминаний о ППН в литературе отсутствуют сведения об измерении функционального резерва будущего остатка печени у детей [16]. Меньшая распространенность сопутствующих болезней, в том числе диффузных изменений паренхимы печени, холестаза, стеатоза печени в детском возрасте, позволяет предположить возможность проведения одноэтапной резекции печени у детей при FLR-V менее 25%, если значение FLR-F выше допустимого.

Данная публикация демонстрирует клиническое наблюдение ребенка со злокачественным новообразованием печени, которому была выполнена

обширная резекция печени при объеме будущего остатка ниже общепринятых допустимых значений. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик Д., 3 года. Из анамнеза болезни известно, что при плановом ультразвуковом исследовании выявлено образование правой доли печени. Ребенок госпитализирован в отделение онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, по результатам обследования установлен диагноз «гепатобластома S1, S4, S6, S7, S8 печени. Эмбриональный гистологический тип. PRETEXT III, C1E0F0H0M0N0P0V0. Группа высокого риска».

С 18.05.2019 по 01.09.2019 проведена неоадьювантная полихимиотерапия по протоколу SIOPEL-4 для пациентов группы высокого риска. По результатам контрольного обследования после 9 блоков полихимиотерапии отмечена положительная динамика в виде снижения уровня альфа-фетопротеина со 196 000 до 392 нг/мл и сокращения объема опухоли со 175 до 52 мл по данным КТ. Объем будущего остатка печени составил 16,5%. По данным гепатобилиарной сцинтиграфии с ^{99m}Tc , меченным мекрофенином, значение функции будущего остатка печени составило 3,95%/мин/м². Учитывая допустимый функциональный резерв остатка печени по данным сцинтиграфии, необходимость соблюдения тайминга специфической терапии, принято решение о проведении одноэтапной расширенной правосторонней гемигепатэктомии, сегментэктомии-1, несмотря на недостаточные волюметрические характеристики будущей культы печени (S2, S3).

30.09.2020 выполнены расширенная правосторонняя гемигепатэктомия, сегментэктомия-1 (рисунки 1). По данным гистологического исследования констатирована гепатобластома с признаками терапевтически индуцированного патоморфоза II степени. Край резекции без роста опухоли.

Послеоперационный период протекал без клинических признаков ППН. Асцита не было. На 5-е послеоперационные сутки уровень билирубина сыворотки крови составил 29,3 мкмоль/л, протромбина 40%, международного нормализованного отношения (МНО) – 2 (рисунки 2–4), что позволило констатировать отсутствие печеночной недостаточности при оценке по системе “50/50 criteria” [17] или легкую степень ППН (степень А согласно критериям ISGLS [18]), не имевшую клинических проявлений и не корригированную медикаментозно (таблица).

Рисунок 1

Расширенная правосторонняя гемигепатэктомия. Клипированы короткие вены, дренирующие задние сегменты и S1 (*). ** – культя правой ветви воротной вены; *** – край резекции S2, S3

Figure 1

Extended right hemihepatectomy. The short veins draining the posterior segments and S1 were clipped (*). ** – the stump of the right branch of the portal vein; *** – the cut surface of the remaining S2 and S3



Через 14 сут после оперативного вмешательства пациент в удовлетворительном соматическом статусе переведен в отделение клинической онкологии для завершения специфической терапии по протоколу SIOPEL-3HR для пациентов группы высокого риска. 19.11.2019 после контрольного обследования пациент выписан под наблюдение детского онколога и детского хирурга по месту жительства.

На момент написания статьи срок наблюдения за пациентом составил 18 мес. Признаки прогрессии онкологического процесса и печеночной недостаточности отсутствуют.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

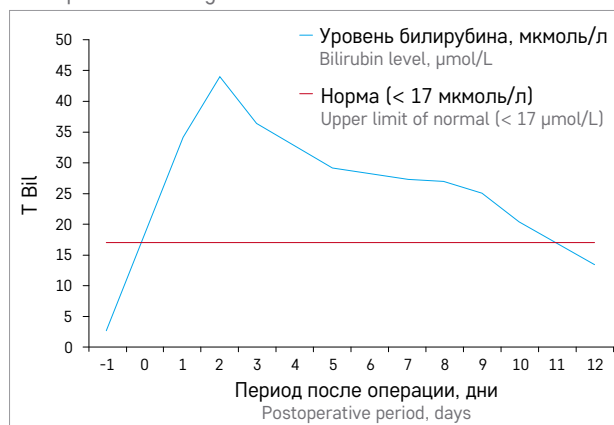
ППН – основная причина летальных исходов среди осложнений после резекции печени [3, 6, 7, 9], встречающаяся с частотой от 1,2 до 32% [2, 6, 10]. Одной из причин различий между минимальным и максимальным значениями частоты ППН послужило отсутствие в течение длительного времени единого определения понятия ППН [6, 10, 18]. В 2011 г. Rahbari и соавт. [18] предложили в качестве 2 основных критериев для данного состояния измерение уровня билирубина сыворотки крови и МНО. Согласно данным критериям печеночная недостаточность устанавливается при повышении билирубина сыворотки или МНО более 5 сут после оперативного вмешательства. Введение единого термина ППН обусловлено увеличением частоты данного осложнения за последние десятилетия в

Рисунок 2

Динамика уровня общего билирубина в послеоперационном периоде

Figure 2

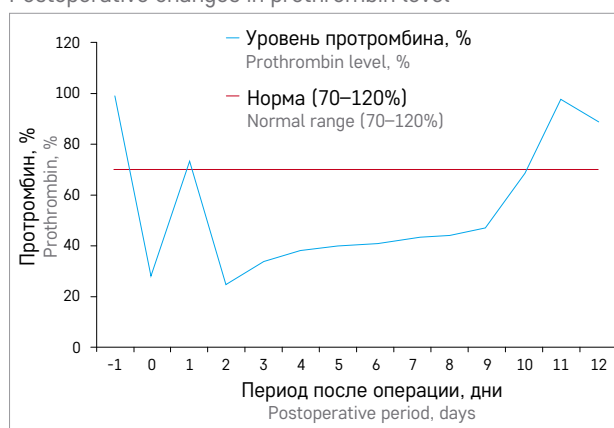
Postoperative changes in total bilirubin level

**Рисунок 3**

Динамика уровня протромбина в послеоперационном периоде

Figure 3

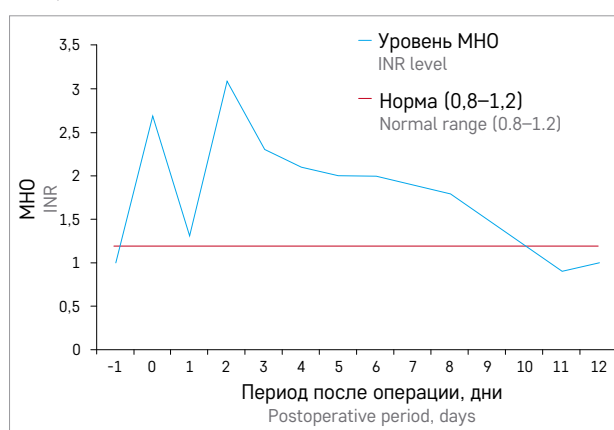
Postoperative changes in prothrombin level

**Рисунок 4**

Динамика уровня МНО в послеоперационном периоде

Figure 4

Postoperative changes in the INR (international normalized ratio) level



связи с более широким выполнением обширных резекций печени [3–6]. Определение объема будущего остатка печени при планировании оператив-

Таблица

Показатели печеночной недостаточности в послеоперационном периоде

Table

Parameters for the evaluation of postoperative liver failure

Признак Parameter	Значение при ППН степени А PHLF grade A	Значение у пациента The patient
Специфическое лечение Specific treatment	Не требуется Not required	Не требовалось Was not required
МНО на 5-е сутки INR on postoperative day 5	< 1,5	2
Диурез, мл/кг/ч Diuresis, mL/kg/h	> 1,5	3
Креатинин, мг/л Creatinine, mg/L	< 1500	192
Сатурация O ₂ , % Oxygen saturation, %	> 90	98

Note. PHLF – post-hepatectomy liver failure.

ного этапа лечения позволило снизить частоту ППН, а относительная доступность и низкая стоимость КТ принесли данной методике широкое распространение [3, 8], в том числе в детской онкологии [15, 19, 20]. При значении FLR-V ниже допустимого предпочтение отдают двухэтапной резекции с использованием портоэмболизации, лигирования воротной вены или с применением методики ALPPS (лигирование воротной вены с частичным разделением паренхимы печени) [3, 7, 8, 10]. Последняя позволяет достичь наиболее быстрой гипертрофии будущего остатка печени по сравнению с другими видами двухэтапных резекций [21, 22]. Тем не менее при анализе данных литературы, посвященной хирургии печени взрослых пациентов, Matsuo и соавт. [23] утверждают о недостаточности сроков 7–14 дней между этапами резекции печени для «созревания» и функциональной регенерации гепатоцитов, несмотря на достаточный объемный прирост будущей культи. Развитие печеночной недостаточности с частотой до 17% и высоким числом летальных исходов (до 12%) [24], большое количество осложнений ALPPS, достигающее 83% [25], также приводят к увеличению сроков между этапами вмешательства с нарушением тайминга специфической терапии и риском прогрессии основной болезни [21, 22, 26, 27].

Минимальные пороговые значения для FLR-V отличаются в различных источниках и составляют 25–40% объема здоровой паренхимы печени [3, 5, 6, 8, 10, 12]. Различия в данном показателе обусловлены большим риском ППН у пациентов при цирротических, стеатозных изменениях печени, портальной гипертензии, механической желтухе, снижении функции гепатоцитов после перенесенного холангита, неоадьювантного лечения гепатотоксическими препаратами, а также у лиц пожилого возраста с сопутствующими хроническими болезнями [3, 4, 6, 7, 10, 11]. Таким образом, волюметрические характеристики, несмотря на доступность и относительно низкую стоимость исследования, не отражают качественного состояния паренхимы в отличие

от определения функционального резерва будущего остатка печени [3, 10, 12] и в ряде случаев приводят к ошибочной стратификации пациентов в группу двухэтапных резекций или трансплантации печени, подвергая их риску других осложнений [4, 27].

Функция гепатоцитов определяется процессами, включающими захват, биотрансформацию, синтез и экскрецию биологических продуктов [3]. На сегодняшний день не существует методов диагностики, позволяющих оценить указанные процессы в совокупности, что объясняет большое количество различных методов определения функционального резерва паренхимы печени и отсутствие единого «золотого стандарта» [3, 10, 28]. Гепатобилиарная сцинтиграфия с использованием ^{99m}Tc, меченного мекрофенином, отражающим инкреторную и экскреторную функцию гепатоцитов, позволяет определять функциональную активность паренхимы отдельных сегментов печени [29], получив широкое распространение для определения FLR-F при планировании оперативного этапа лечения [24, 30–32].

При анализе данных литературы, посвященной детской онкологии, не встречаются источники, упоминающие ППН, а также методы оценки функционального резерва будущего остатка печени у детей [16]. Сцинтиграфию печени применяют в педиатрии со второй половины прошлого столетия по ограниченным показаниям, как правило, связанным с врожденными или приобретенными болезнями желчевыводящих путей [33–36], тогда как при планировании объема и метода оперативного этапа лечения новообразований печени у детей основным исследованием, направленным на предупреждение ППН, остается КТ-волюметрия, а пороговое значение FLR-V экстраполировано из взрослой практики и составляет 25% и более объема здоровой паренхимы печени [13, 15, 19, 20, 37].

Отсутствие данных о ППН в детской онкологии наиболее вероятно связано с меньшей частотой новообразований печени у детей в сравнении со взрослыми пациентами. Тем не менее наиболее распространенная злокачественная опухоль печени у детей гепатобластома, относящаяся к эмбриональным опухолям, характеризуется быстрым темпом роста, что зачастую требует выполнения расширенной или предельно допустимой по объему резекции печени [38] и объясняет попытки применения двухэтапных резекций, в том числе ALPPS, у детей с 2014 г. [15].

На сегодняшний день существует 7 англоязычных источников и 2 публикации, изданные в отечественных журналах, которые посвящены выполнению ALPPS у детей, суммарно насчитывающие 13 случаев выполнения данной операции [13–15, 19, 20, 37, 39–41], в том числе с проведением первого

этапа из лапароскопического доступа [39]. Объем будущего остатка печени в приведенных публикациях ранжировался от 14,7 до 39,3% с медианой 22,2%, а срок выполнения второго этапа операции – от 6 до 16 сут (медиана 9 дней). Описаны следующие послеоперационные осложнения: неполный наружный желчный свищ [40]; инфекционные осложнения, потребовавшие лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии после первого этапа, локальный рецидив на 30-е послеоперационные сутки с последующей прогрессией заболевания, переводом пациента на паллиативное лечение [41]; гидроторакс, потребовавший пункции и дренирования в плановом порядке при втором этапе оперативного лечения [14]; динамическая кишечная непроходимость после первого этапа операции, потребовавшая перевода пациента на парентеральное питание [19]; продленная искусственная вентиляция легких после первого этапа в связи с интенсивной гипертрофией культи печени и компрессией органов дыхания [13]; пневмония после второго этапа оперативного лечения [37]. В приведенных наблюдениях не было случаев ППН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение отметим, что отсутствие данных о ППН у детей, интенсивность функциональной регенерации гепатоцитов в сравнении со взрослыми пациентами требуют внедрения методик, оценивающих функциональный резерв будущего остатка печени для более четкого определения пока-

заний к двухэтапным резекциям печени, в первую очередь к ALPPS [16]. Данная методика в некоторых случаях может являться альтернативой трансплантации печени, в других случаях, как и одноэтапная резекция, подвергает пациента риску развития ППН, у больных с допустимыми значениями FLR-F мы можем предположить об отсутствии необходимости двухэтапной резекции печени, выполнить одноэтапную обширную резекцию, несмотря на значение FLR-V ниже допустимого. По нашим данным, приведенное клиническое наблюдение является первой демонстрацией в литературе успешной обширной резекции по поводу злокачественного новообразования печени у ребенка с сохранением крайне малого объема паренхимы (16,5%). Удовлетворительный функциональный резерв будущего остатка печени позволяет выполнить обширную резекцию с минимальными рисками развития клинически значимой ППН даже при значении объема культи существенно ниже порогового значения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Akhaladze D.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

Rabaev G.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5691-2522>

Merkulov N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>

Tverdov I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5150-1436>

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

Литература

1. Koerkamp B.G., Wiggers J.K., Gonen M., Doussot A., Allen P.J., Besselink M.G.H., et al. Survival after resection of perihilar cholangiocarcinoma-development and external validation of a prognostic nomogram. *Ann Oncol* 2015; 26 (9): 1930–5. DOI: 10.1093/annonc/mdv279
2. Vibert E., Pittau G., Gelli M., Cunha A.S., Jamot L., Faivre J., et al. Actual incidence and long-term consequences of posthepatectomy liver failure after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Surgery* 2014; 155 (1): 94–105. DOI: 10.1016/j.surg.2013.05.039
3. Cieslak K.P., Runge J.H., Heger M., Stoker J., Bennink R.J., Van Gulik T.M. New perspectives in the assessment of future remnant liver. *Dig Surg* 2014; 31 (4–5): 255–68. DOI: 10.1159/000364836
4. Clavien P.A., Petrowsky H., DeOliveira M.L., Graf R. Strategies for Safer Liver Surgery and Partial Liver Transplantation. *N Engl J Med* 2007; 356 (15): 1545–59. DOI: 10.1056/nejmra065156
5. Vauthey J.N., Chaoui A., Do K.A., Bilimoria M.M., Fenstermacher M.J., Charnsangavej C., et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: Methodology and clinical associations. *Surgery* 2000; 127 (5): 512–9. DOI:10.1067/msy.2000.105294
6. Kauffmann R., Fong Y. Post-hepatectomy liver failure. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3 (5): 238–46. DOI: 10.3906/sag-2006-31
7. Ribero D., Zimmiti G., Aloia T.A., Shindoh J., Forchino F., Amisano M., et al. Preoperative cholangitis and future liver remnant volume determine the risk of liver failure in patients undergoing resection for hilar cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2016; 223 (1): 87–97. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.01.060
8. Shoup M., Gonen M., D'Angelica M., Jarnagin W.R., DeMatteo R.P., Schwartz L.H., et al. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 2003; 7 (3): 325–30. DOI: 10.1016/S1091-255X(02)00370-0
9. De Graaf W., Van Lienden K.P., Dinant S., Roelofs J., Busch O., Gouma D.J., et al. Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 2010; 14 (2): 369–78. DOI: 10.1007/s11605-009-1085-2
10. Van Den Broek M., Olde Damink S., Dejong C., Lang H., Malago M., Jalan R., et al. Liver failure after partial hepatic resection: Definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int* 2008; 28 (6): 767–80. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01777.x
11. Yokoyama Y., Nagino M., Nimura Y. Mechanism of impaired hepatic regeneration in cholestatic liver. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 159–66. DOI: 10.1007/s00534-006-1125-1
12. Olthof P.B., Coelen R., Bennink R.J., Heger M., Lam M.F., Besselink M.G., et al. ^{99m}Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy predicts liver failure fol-

- lowing major liver resection for perihilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2017; 19 (10): 850–8. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.05.007
13. Xu Z.L., Wang L., Fan W., Hao Z.H., Li C. ALPPS for hepatic mesenchymal hamartoma in an infant. *J Pediatr Surg Case Rep* 2018; 37 (July): 70–3. DOI: 10.1016/j.epsc.2018.07.023
 14. Cesar J., Gilberto S., Mattos E., Coelho I.M., Ledesma J.A., Conceicao A.F., et al. Associating liver partition with portal vein ligation and staged hepatectomy (ALPPS) for the treatment of liver tumors in children. *J Pediatr Surg* 2015; 50 (7): 1227–31. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.10.019
 15. Chan A., Chung P., Poon R. Little girl who conquered the “ALPPS”. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (29): 10208–11. DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.10208
 16. Ахаладзе Д.Г. Оправдана ли операция ALPPS у детей? *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2021; (2): 101–5. DOI: 10.17116/hirurgia2021021101
 17. Balzan S., Belghiti J., Farges O., Ogata S., Sauvanet A., Delefosse D., et al. The “50–50 criteria” on post-operative day 5: An accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg* 2005; 242 (6): 824–9. DOI: 10.1097/01.sla.0000189131.90876.9e
 18. Rahbari N.N., Garden O.J., Padbury R., Brooke-Smith M., Crawford M., Adam R., et al. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 2011; 149 (5): 713–24. DOI: 10.1016/j.surg.2010.10.001
 19. Hong J.C., Kim J., Browning M., Wagner A., Lerret S., Segura A.D., et al. Modified Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy for Hepatoblastoma in a Small Infant. *Ann Surg* 2017; 266 (2): e16–7. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002217
 20. Сидоров Д.В., Рябов А.Б., Врублевский С.Г., Трунов В.О., Ложкин М.В., Глазунов А.А. и др. Двухэтапная резекция печени (ALPPS) у ребенка с гигантской эмбриональной саркомой. *Детская хирургия* 2017; 21 (1): 47–50
 21. Sandstrom P., Rosok B.I., Sparrelid E., Larsen P.N., Larsson A.L., Lindell G., et al. ALPPS Improves Resectability Compared with Conventional Two-stage Hepatectomy in Patients with Advanced Colorectal Liver Metastasis: Results from a Scandinavian Multicenter Randomized Controlled Trial (LIGRO Trial). *Ann Surg* 2018; 267 (5): 833–40. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002511
 22. Lang H. ALPPS – Beneficial or detrimental? *Surg Oncol* 2020; 33 (October): 249–53. DOI: 10.1016/j.suronc.2019.10.013
 23. Matsuo K., Murakami T., Kawaguchi D., Hiroshima Y., Koda K., Yamazaki K., et al. Histologic features after surgery associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy versus those after hepatectomy with portal vein embolization. *Surgery* 2016; 159 (5): 1289–98. DOI: 10.1016/j.surg.2015.12.004
 24. Tomassini F., D’Asseler Y., Linecker M., Giglio M.C., Castro-Benitez C., Truant S., et al. Hepatobiliary scintigraphy and kinetic growth rate predict liver failure after ALPPS: a multi-institutional study. *HPB (Oxford)* 2020; 22 (10): 1420–8. DOI: 10.1016/j.hpb.2020.01.010
 25. Ratti F., Schadde E., Masetti M., Masani M., Zanella M., Serenari M., et al. Strategies to Increase the Resectability of Patients with Colorectal Liver Metastases: A Multi-center Case-Match Analysis of ALPPS and Conventional Two-Stage Hepatectomy. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (6): 1933–42. DOI: 10.1245/s10434-014-4291-4
 26. Belghiti J., Dokmak S., Schadde E. ALPPS: Innovation for innovation’s sake. *Surg (United States)*. 2016; 159 (5): 1287–8. DOI: 10.1016/j.surg.2015.12.027
 27. Chan A., Zhang W.Y., Chok K., Dai J., Ji R., Kwan C., et al. ALPPS Versus Portal Vein Embolization for Hepatitis-related Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg* 2019; 20: 1–9. DOI: 10.1097/sla.0000000000003433
 28. Rassam F., Olthof P.B., Bennink R.J., Van Culik T.M. Current Modalities for the Assessment of Future Remnant Liver Function. *Visc Med* 2017; 33: 442–8. DOI: 10.1159/000480385
 29. De Graaf W., Bennink R.J., Veltainen R., van Gulik T.M. Nuclear imaging techniques for the assessment of hepatic function in liver surgery and transplantation. *J Nucl Med* 2010; 51 (5): 742–52. DOI: 10.2967/jnumed.109.069435
 30. Olthof P.B., Tomassini F., Huespe P.E., Truant S., Pruvot F.R., Troisi R.I., et al. Hepatobiliary scintigraphy to evaluate liver function in associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: Liver volume overestimates liver function. *Surgery* 2017; 162 (4): 775–83. DOI: 10.1016/j.surg.2017.05.022
 31. Chapelle T., Op De Beeck B., Huyghe I., Francque S., Driessen E., Roeyen G., et al. Future remnant liver function estimated by combining liver volumetry on magnetic resonance imaging with total liver function on 99mTc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy: Can this tool predict post-hepatectomy liver failure? *HPB (Oxford)* 2016; 18 (6): 494–503. DOI: 10.1016/j.hpb.2015.08.002
 32. Rassam F., Uz Z., Van Lienden K.P., Ince C., Bennink R.J., Van Gulik T.M. Quantitative assessment of liver function using hepatobiliary scintigraphy: The effect of microcirculatory alterations after portal vein embolization. *Nucl Med Commun* 2019; 40 (7): 720–6. DOI: 10.1097/MNM.0000000000001012
 33. Barseghyan K., Ramanathan R., Chavez T., Harlan S., Lin C.H., Mitsinikos T., et al. Utility of hepatobiliary scintigraphy in diagnosing or excluding biliary atresia in premature neonates and full-term infants with conjugated hyperbilirubinemia who received parenteral nutrition. *J Matern Neonatal Med* 2018; 31 (24): 3249–54. DOI: 10.1080/14767058.2017.1368479
 34. Morland D., Digeon B., Lalire P., Carcin-Vu A., Dejust S., Papathanassiou D. Usefulness of Hepatobiliary Scintigraphy in the Evaluation of Hepatic Cystic Lesions in Children. *J Pediatr* 2016; 177: 332–332.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.06.031
 35. Holdar S., Alsaleem B., Asery A., Al-Hussaini A. Outcome of biliary atresia among Saudi children: A tertiary care center experience. *Saudi J Gastroenterol* 2019; 25 (3): 176–80. DOI: 10.4103/sjg.SJG_306_18
 36. Kousik V., Bhattacharya A., Yadav T.D., Mittal B.R. Hepatobiliary Scintigraphy – Role in Preliminary Diagnosis and Management of Biliary Tract Injuries. *Clin Nucl Med* 2020; 45 (1): E1–7. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002830
 37. Ruiz Figueroa E.F., Fernández-Placencia R.M., Berrospi Espinoza F.E., Gomez H.F., Chávez Passiuri I.K. Monosegmental ALPPS: a long-term survival alternative to liver transplant in PRETEXT IV hepatoblastoma. *J Surg Case Rep* 2019; 2019 (5): 1–4. DOI: 10.1093/jscr/rjz144
 38. Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G., Linet M., Tamra T., Young J.L., Bunin G.R. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99–4649. Bethesda, MD; 1999.
 39. Akhaladze D., Uskova N., Rabaev G., Kachanov D., Grachev N. A minimally invasive first stage of ALPPS for hepatoblastoma in a child. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2020; 24 (3): 352–6. DOI: 10.14701/ahbps.2020.24.3.352
 40. Ким Э.Ф., Филин А.В., Семенов А.В., Ушакова И.А., Бурмистров Д.С., Метелин А.В. и др. Двухэтапная обширная резекция печени при гепатобластоме: первый отчетственный опыт. *Журнал им. акад. Б.В. Петровского* 2013; 2: 28–35.
 41. Qazi A.Q., Syed A.A., Khan A.W., Hanif F. Early multifocal recurrence of hepatoblastoma in the residual liver after R0 liver resection with ALPPS procedure: A case report. *Ann Transl Med* 2016; 4 (19): 2–5. DOI: 10.21037/atm.2016.10.01

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-145-147

Клинический случай метанефрической аденофибromы почки у ребенка раннего возраста

Н.В. Бубнова, О.Ю. Кострова, Н.Ю. Тимофеева, И.С. Стоменская, Г.Ю. Стручко

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары

Онкологическая патология является одной из важнейших современных проблем как среди взрослого населения, так и в детском возрасте. У детей чаще встречаются доброкачественные опухоли. На ранних этапах развития онкологического заболевания отсутствуют какие-либо специфические признаки, что является причиной поздней диагностики патологического процесса. В статье представлен клинический случай довольно редкого доброкачественного новообразования – метанефрической аденофибromы почки, которая была обнаружена у ребенка в раннем возрасте. Пациентке проведена уретеронефрэктомия. Диагноз подтвержден иммуногистохимическим исследованием ткани почки. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: новообразование, метанефрическая аденофиброма, задержка физического и нервно-психического развития, артериальная гипертензия, микрогематурия, уретеронефрэктомия

Бубнова Н.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 145–147. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-145-147

A case report of metanephric adenofibroma in a toddler

N.V. Bubnova, O.Yu. Kostrova, N.Yu. Timofeyeva, I.S. Stomenskaya, G.Yu. Struchko

I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary

Oncological diseases are one of the most important problems of our time facing both adults and children. In children, benign tumors are more common. There are no specific signs or symptoms in the early stages of oncological diseases, which often leads to late diagnosis. Here we report a case of a rare benign tumor – metanephric adenofibroma of the kidney, found in a toddler. The patient underwent ureteronephrectomy. The diagnosis was confirmed by immunohistochemistry of the kidney tissue. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: tumor, metanephric adenofibroma, physical and mental retardation, arterial hypertension, microhematuria, ureteronephrectomy

Bubnova N.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 145–147. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-145-147

Онкологическая патология у детей встречается гораздо реже и имеет ряд особенностей, значительно отличающих ее от опухолей взрослых. Часто новообразования возникают из остатков эмбриональных тканей в результате нарушения формирования органов и тканей в периоде внутриутробного развития и называются дизонтогенетическими. У детей до 1 года они составляют до 85% всех злокачественных новообразований. Довольно часто выявляется прямая зависимость между ростом опухоли (онкогенез) и пороками развития (тератогенез).

По данным Федеральной службы государственной статистики России, в 2018 г. у детей в возрасте 0–14 лет летальность от злокачественной патологии составила 5,2% среди всех причин смерти. На долю злокачественных новообразований почек среди всех причин смертности приходится 2,75% [1].

В экономически развитых странах новообразования мочеполовой системы у детей выявляются с частотой 15 на 100 000 от периода новорожденности до 16 лет, при этом опухоли почек у них занимают 1-е

место и составляют 50% от общего числа новообразований мочеполовых органов [2].

В детском возрасте могут встречаться как злокачественные, так и доброкачественные опухоли почек. К злокачественным новообразованиям относятся нефробластома, светлоклеточная саркома, рабдоидная опухоль, почечно-клеточный рак, к доброкачественным – ангиомиолипома, мезобластическая нефрома, метанефрогенная аденома, метанефрогенная аденофиброма, юстагломерулярно-клеточная опухоль [3] и др. Почки также могут поражаться при системных злокачественных процессах, таких как лимфома, лейкоз, вовлекаться в опухолевый процесс при росте и метастазировании забрюшинных экстраренальных образований, в первую очередь при забрюшинной нейробластоме.

В марте 2015 г. в Цюрихе проходила Международная согласительная конференция, по итогам которой была сформирована новая Классификация опухолей уrogenитальной системы Всемирной организации здравоохранения, опубликованная в январе 2016 г. [4].

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 14.04.2021
Принята к печати 25.05.2021

Контактная информация:

Бубнова Наталья Владимировна, ассистент кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова»
Адрес: 428010, Чебоксары, Московский просп., 45
E-mail: natalia210485@yandex.ru

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 14.04.2021

Accepted 25.05.2021

Correspondence:

Natalia V. Bubnova, Assistant Lecturer at the Department of Instrumental Diagnosis with a Phthisiology Course, the I.N. Ulyanov Chuvash State University
Address: 45 Moskovskiy Prospekt, Cheboksary 428010, Russia
E-mail: natalia210485@yandex.ru

Клинические проявления новообразований почек не зависят от их гистологической формы. К основным клиническим признакам относятся: появление мочи бурого цвета (гематурия), пальпируемая опухоль и боль. Механизм гематурии связан с прорастанием опухоли в лоханку и узурой сосудов, имеет свои особенности: внезапное возникновение среди полного здоровья и интермиттирующий характер. Гематурия считается наиболее достоверным и ранним симптомом опухолевого процесса в почке и регистрируется в 11–18% случаев. В детском возрасте опухолевидное образование определяется практически у всех пациентов при пальпации. Давление опухоли на окружающие органы и нервные стволы приводит к возникновению болевого синдрома и наблюдается, как правило, на последних стадиях болезни. Появление всех 3 симптомов регистрируется у 14–20% больных. Чаще всего наблюдается сочетание гематурии и пальпируемой опухоли. Однако наличие 1 из 3 симптомов должно всегда настораживать врача в отношении новообразований мочевыделительной системы и обязывает проводить полное урологическое обследование больного.

К другим симптомам опухоли почки относятся повышение температуры, расширение вен семенного канатика, не проходящее в горизонтальном положении, и передней брюшной стенки. Могут отмечаться дизурические расстройства, такие как задержка мочи на фоне сгустков крови или, напротив, учащенные позывы к мочеиспусканию рефлексорного характера, отеки, асцит от сдавления воротной или нижней полой вен. Лабораторно выявляются изменения в общем анализе мочи (альбинурия, микрогематурия), в общем анализе крови (анемия, повышение скорости оседания эритроцитов, нейтрофильный лейкоцитоз).

В настоящее время арсенал методов визуализации в детской онкологии значительно увеличился. Благодаря совершенствованию ультразвуковой аппаратуры стали шире использоваться высокочастотные датчики, 3D-визуализация, цветовая и энергетическая доплерография, исследование спектральных характеристик опухолевых сосудов и собственных сосудов пораженной почки, магистральных абдоминальных сосудов, что существенно улучшило возможности визуализации как опухолевого субстрата, так и связи его с окружающими органами и тканями.

Одновременно с развитием ультразвуковой аппаратуры происходит совершенствование рентгеновских компьютерных томографов, в связи с чем значительно улучшилось качество компьютерной визуализации. Появилась возможность изучения функций пораженной и здоровой почек в различных фазах контрастирования. Однако только гистологи-

ческое исследование по-прежнему остается решающим в установлении окончательного диагноза.

К числу редких доброкачественных новообразований почек относится метанефрическая аденофиброма, ранее называемая метанефрогенной аденофибромой, она была впервые описана Хеннигаром и Беквитом в 1992 г. [5].

Метанефрическая аденофиброма почки развивается преимущественно у детей раннего возраста (средний возраст – 2,5 года), причем у мальчиков возникает в 2 раза чаще, чем у девочек. Аденофиброма – это солитарная опухоль мозгового вещества почки, размером от 1,8 до 11 см, с желто-бурой поверхностью на разрезе и мелкими кистами. Наличие участков некроза или кровоизлияний обычно свидетельствует о сочетанной опухоли Вильмса [6]. Первично поражается 1 почка, причем чаще всего правая.

Гистологически опухоль представлена эпителиальным и стромальным компонентами, сочетающимися в разных пропорциях. В новообразованиях выявляется стойкое диффузное окрашивание на CK7 (цитокератиновый профиль) и ЕМА (эпителиальный мембранный антиген) [7].

Несмотря на то, что метанефрическая аденофиброма почки встречается редко, нам удалось наблюдать клинический случай у ребенка в возрасте 1 года 2 месяцев.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Девочка поступила с жалобами, со слов матери, на слабость, вялость, плохой аппетит, снижение эмоционального тонуса. Ребенок не играет, самостоятельно не ходит.

При поступлении состояние ребенка средней степени тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые чистые. Носовое дыхание свободное. В легких дыхание жестковатое, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 18/мин. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений – 120 уд/мин. Артериальное давление 139/88 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Мочеиспускание в норме. Стул 1 раз в 2 дня. При осмотре выявлены признаки задержки физического и нервно-психического развития.

Проведены лабораторные и инструментальные методы исследования. В общем анализе крови выявлена нормохромная анемия легкой степени тяжести. В общем анализе мочи: умеренная протеинурия, лейкоцитурия, микрогематурия. В анализе мочи по

Нечипоренко: лейкоциты – 25 000 в 1 мл, эритроциты – 44 000 в 1 мл. В бактериологическом посеве мочи обнаружены клебсиеллы и кишечная палочка – 3×10^5 /л. При ультразвуковом исследовании почек в проекции средней трети медиальной поверхности правой почки визуализируются несколько округлых анэхогенных образований общим размером $40 \times 36 \times 39$ мм, объемом 30 см³, диаметрами 14, 18 и 29 мм. При цветовом доплеровском картировании в вышеописанных образованиях прослеживается «мозаичный» кровоток.

По данным компьютерной ангиографии брюшной полости и органов малого таза выявлены множественные аневризмы правой почечной артерии, подозрение на мешотчатую эктазию правой почечной вены, инфаркт правой почки.

Проведена аортография с инвазивной тензиометрией: артериовенозная фистула правой почечной артерии. Викарная гипертрофия левой почки (S = 115%).

Пациентке проведено хирургическое вмешательство: люмботомия и уретеронефрэктомия справа.

Операционный материал был отправлен на микроскопическое исследование, выявлены веретенообразные опухолевые клетки с овальными гиперхромными ядрами. Проведено иммуногистохимическое исследование: ткань опухоли почки имеет бифазное строение, состоит из веретенообразных опухолевых клеток с овальными гиперхромными ядрами (виментин⁺, CD34⁺, десмин⁺, миогенин⁺, S100⁺, CD57⁺, WT-1, EMA⁺, Ki-67 – 2%) и из эмбрионального почечного эпителия, формирующего тубулярные структуры (EMA⁺, WT-1). Обнаруживаются пучки веретенообразных клеток среди коллагеновой стромы

опухоли. Очаги некроза не выявлены. Заключение: метанефрическая аденофиброма почки.

Через 3 мес после операции проведены контрольные ультразвуковое исследование и компьютерная томография почек. По данным ультразвукового исследования: левая почка 75×30 мм, увеличена, форма обычная, паренхима 12,1 мм. Чашечно-лоханочная система нормальная. Ложе правой почки без особенностей. Паранефральная область без особенностей.

Компьютерная томография: состояние после нефрэктомии. Очаги патологической плотности и накопление контрастного вещества в проекции удаленной правой почки не визуализируются. Зоны линейной формы повышенной плотности в паренхиме левой почки. Томографические признаки викарной гипертрофии левой почки.

На сегодняшний день состояние пациентки удовлетворительное, задержка в физическом и нервно-психическом развитии не наблюдается, артериальное давление и показатели анализов мочи нормализовались. Прогноз заболевания при радикально выполненной операции благоприятный.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Bubnova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2505-0827>

Kostrova O.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7057-9834>

Timofeyeva N.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7596-0132>

Stomenskaya I.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7332-4477>

Struchko G.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0549-5116>

Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. С. 238–239.
- Пугачев А.Г. Детская урология: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. С. 779.
- Agrawal R., Jafri S.Z., Gibson D.P., Bis K.G., Ali-Reza. Juxtaglomerular cell tumor: MR findings. J Comput Assist Tomogr 1995; 19 (1): 140–2. DOI: 10.1097/00004728-199501000-00028
- Moch H. WHO classification 2016 and first S3 guidelines on renal cell cancer: What is important for the practice? Pathologie 2016; 37 (2): 127–33. DOI: 10.1007/s00292-016-0144-1
- Hennigar R.A., Beckwith J.B. Nephrogenic adenofibroma. A novel kidney tumor of young people. Am J Surg Pathol 1992; 16: 325–34.
- Arroyo M.R., Green D.M., Perlman E.J., Beckwith J.B., Argani P. The spectrum of metanephric adenofibroma and related lesions: clinicopathologic study of 25 cases from the National Wilms' Tumor Study Group Pathology Center. Am J Surg Pathol 2001; 25 (4): 433–44. DOI: 10.1097/00000478-200104000-00002
- Андреева Ю.Ю., Франк Г.А. Опухоли почки. Морфологическая диагностика и генетика: руководство для врачей. М.: РМАПО; 2011. С. 22.

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 01.04.2021
Принята к печати 15.05.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-148-153

Два случая кистозного ангиоматоза. Редкие наблюдения и обзор литературы

С.С. Озеров, Н.Г. Ускова, А.В. Пшонкин, И.И. Калинина, Д.М. Коновалов, А.А. Масчан

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

Контактная информация:

Озеров Сергей Сергеевич,
канд. мед. наук, врач-нейрохирург
отделения онкологии и детской хирургии,
главный научный сотрудник отдела
нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: gagara3@yandex.ru

Кистозный ангиоматоз – это редкое заболевание, характеризующееся диссеминированным многоочаговым гемангиоматозным и/или лимфангиозным кистозным поражением костей, а в ряде случаев и внутренних органов. В мире описано всего несколько десятков таких больных. В статье приводится описание 2 клинических наблюдений больных, госпитализированных в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с подозрением на гистиоцитоз из клеток Лангерганса. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях. У обоих пациентов при обследовании были выявлены множественные кисты костей черепа, позвоночника, тазовых костей и конечностей, а также селезенки. Биопсия костных кист черепа не выявила данных за гистиоцитоз и другие новообразования. В обоих случаях был выставлен диагноз: кистозный ангиоматоз. Это редкое заболевание, о котором следует помнить при дифференциальном диагнозе у пациентов с кистозными поражениями костей и внутренних органов.

Ключевые слова: кистозный ангиоматоз, костная киста, остеолитиз, болезнь Горхема–Стаута, гистиоцитоз, лимфангиоматоз, киста селезенки

Озеров С.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 148–153. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-148-153

Two rare cases of cystic angiomatosis and a literature review

S.S. Ozerov, N.G. Uskova, A.V. Pshonkin, I.I. Kalinina, D.M. Konovalov, A.A. Maschan

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

Correspondence:

Sergey S. Ozerov,
cand. med. sci., a neurosurgeon at the
Department of Oncology and Pediatric
Surgery, a principal researcher at the
Department of Neuro-oncology, Dmitry
Rogachev National Medical Research
Center of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology, Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: gagara3@yandex.ru

Cystic angiomatosis is a rare disease characterized by disseminated multifocal hemangiomas and/or lymphangiomas cystic lesions of the skeleton with possible visceral organ involvement. Only a few dozens of such patients worldwide have been described in the literature. This article presents two case reports of the patients admitted to the D. Rogachev NMRCPHOI with suspected Langerhans cell histiocytosis. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications. During the investigation, multiple cysts of the skull bones, spine, pelvic bones and limbs, as well as of the spleen were found in both patients. A biopsy of the bone cysts of the skull revealed no data in favor of histiocytosis or other neoplasms. Cystic angiomatosis was diagnosed in both cases. This is a rare disease that should be kept in mind in the differential diagnosis in patients with cystic lesions of the bones and visceral organs.

Key words: cystic angiomatosis, bone cyst, osteolysis, Gorham–Stout disease, histiocytosis, lymphangiomatosis, cyst of the spleen

Ozerov S.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 148–153.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-148-153

Кистозный ангиоматоз (КА) – это редкое заболевание, характеризующееся диссеминированным многоочаговым гемангиоматозным и/или лимфангиозным кистозным поражением костей, а в ряде случаев и внутренних органов. Рентгенологически кисты имеют вид пчелиных сот или «пузырьков». Течение заболевания, как правило, доброкачественное, без агрессивного остеолитиза. Костные кисты имеют характерные черты: они множественные, хорошо отграниченные, кортикальные пластинки сохранены, периостальная реакция отсутствует, в них нет мягкотканного компонента. Макроскопически киста выглядит просто «пустой» или содержит бесцветную или желтоватую жидкость. При гистологическом исследовании могут выявляться сосудистые каналы, выстланные однослойным эндотелием. Помимо костной ткани в ряде случаев в процесс вовлекаются внутренние органы. Чаще всего наблю-

дается мультикистозное поражение селезенки, также изменения находят в легких, плевре и печени [1].

У детей КА приходится дифференцировать с гистиоцитозом из клеток Лангерганса, болезнью Горхема–Стаута, реже с метастатическим поражением костей; у взрослых – с миеломной болезнью и костными метастазами [1–3].

В данной работе мы приводим 2 клинических наблюдения КА у детей. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Девочка Н., 17 лет. Поступила с жалобами на головные боли, эпизоды одышки. Больна в течение 6 мес. При проведении краниографии после легкой

черепно-мозговой травмы выявлены многочисленные очаговые поражения костей черепа. Девочка была госпитализирована в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с подозрением на гистиоцитоз из клеток Лангерганса.

При поступлении: соматический и неврологический статусы без особенностей. На компьютерной томограмме (КТ) головного мозга выявлены множественные участки деструкции костей свода и основания черепа (рисунк 1). На КТ органов грудной клетки и брюшной полости обнаружены множественные кисты позвонков, ребер, костей таза, а также селезенки (рисунки 2, 3).

При проведении скинтиграфии костей скелета патологического накопления радиофармпрепарата не выявлено. Произведена биопсия костных кист свода черепа, всего вскрыто 3 кисты. Отмечено, что наружный кортикальный слой над кистами не изменен, гладкий. Произведено выпиливание фрагмента наружной кортикальной пластинки над патологическим очагом. В глубине губчатого вещества найдена каверна, стенки ее гладкие, представлены костной тканью. Дно кисты – кость. Мягкотканного компонента не выявлено. Сквозного дефекта до твердой мозговой оболочки не выявлено. Произведен кюретаж стенок каверны для получения гистологического материала. Затем выполнена последовательная биопсия 2 других костных кист, где отмечена аналогичная картина.

Результат гистологического исследования: разрозненно лежащие костные балки и мелкие фрагменты соединительной ткани. Элементов с атипичной или специфической морфологией не выявлено. Лимфоидная ткань не определяется.

Девочка была выписана под динамическое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

Девочка 3., 11 лет. Дебют заболевания за 3 мес до поступления в виде субфебрилитета в течение 1,5 мес и увеличения подчелюстных лимфоузлов. Проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, при котором выявлены множественные кисты селезенки размерами 3–11 мм. На КТ органов брюшной полости выявлены признаки множественных кистозных структур селезенки, а также кисты ребер. На КТ органов грудной клетки найден единичный кальцинат в паренхиме правого легкого. Рентгенография черепа выявила разрежение костной ткани в лобной области 8 × 7,5 мм и теменной кости 25 × 14 мм. По месту жительства проведена биопсия очага 7-го ребра справа, материал направлен в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева на исследование. Гистологическое заключение: материал недиагностический.

Пациентка госпитализирована в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с подозрением на гистиоцитоз из

Рисунок 1

Пациентка Н. КТ головного мозга. В костях черепа видны множественные кисты

Figure 1

Patient N. A CT scan of the skull showing multiple bone cysts in the skull bones

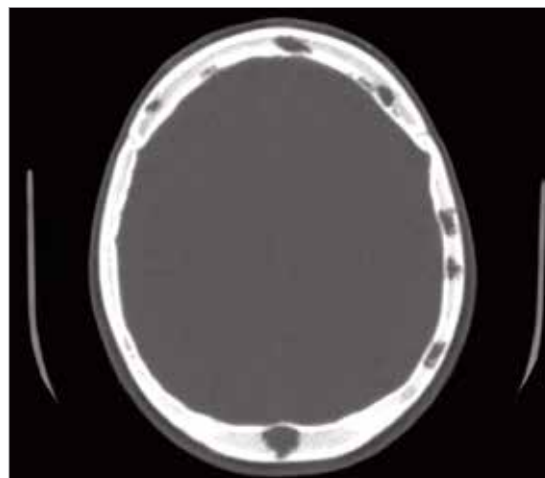


Рисунок 2

Больная Н. КТ малого таза. Множественные кисты крестца и таза

Figure 2

Patient N. A CT scan of the lesser pelvis showing multiple cysts of the sacrum and pelvis

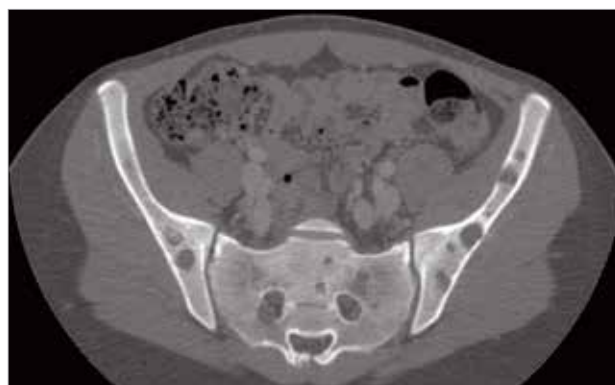


Рисунок 3

Больная Н. КТ органов брюшной полости. Множественные кисты селезенки (указаны стрелкой)

Figure 3

Patient N. A CT scan of the abdominal cavity organs showing multiple cysts of the spleen (indicated by the arrows)



клеток Лангерганса. При поступлении состояние удовлетворительное. Соматический и неврологический статусы без особенностей, афебрильна.

На КТ головного мозга выявлены множественные очаги деструкции в костях лицевого и мозгового черепа (рисунк 4). В веществе головного мозга патологических объемных, очаговых изменений четко не визуализировано. Множественные лимфоузлы шеи пограничных размеров.

На КТ органов грудной клетки выявлен единичный кальцинат правого легкого без динамики с предыдущим исследованием. Множественные очаги деструкции в позвонках, ребрах, груди, лопатках.

На КТ органов брюшной полости обнаружены множественные кисты селезенки (рисунк 5). Множественные очаги деструкции в позвонках, костях таза, бедренных костях на уровне сканирования (рисунк 6).

Произведена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, всего тела. На момент исследования в костях скелета определяются множественные очаги деструкции с патологическим субстратом без патологической метаболической активности; образование левого надпочечника без метаболической активности; множественные гиподенсивные образования селезенки без метаболической активности.

Произведена биопсия образований черепа. Последовательно вскрыты 2 костные кисты свода черепа. Кортикальная пластинка над ними не изменена, трепанирована. При этом из кисты вылилось небольшое количество желтоватой жидкости, взят посев. Мякотканый компонент отсутствует. Произведен кюретаж краев костного дефекта для получения гистологического материала. Отмечено умеренное кровотечение из краев кости, которое было остановлено воском и гемостатической марлей. Внутренняя кортикальная пластинка не изменена.

Результат гистологического исследования (рисунк 7): материал представлен кистозной полостью без содержимого, стенки которой составляет компактная костная ткань. Местами прослеживается тонкая внутренняя соединительнотканная выстилка. Второй фрагмент представлен костной тканью, формирующей костномозговые пространства, выполненные нормальной гемопоэтической тканью. В пределах исследованного материала клеточных элементов или тканевых структур с признаками атипии или специфичности морфологии не выявлено. Описанные изменения с учетом рентгенологической картины могут соответствовать КА.

Принято решение о начале приема сиролимуза в целях подавления патологической пролиферации сосудов, а также золендроновой кислоты для профилактики патологических переломов.

Рисунок 4
Больная 3. КТ головного мозга. Множественные кисты свода черепа

Figure 1
Patient Z. A CT scan of the skull showing multiple cysts in the calvaria

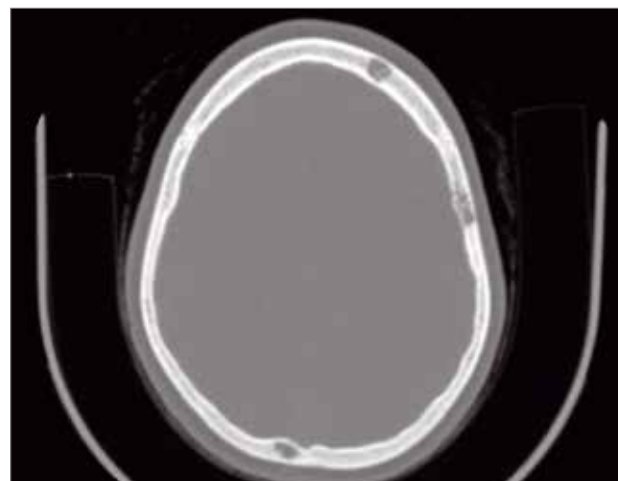


Рисунок 5
Пациентка 3. КТ органов брюшной полости. Множественные кисты селезенки (указаны стрелкой)

Figure 5
Patient Z. A CT scan of the abdominal cavity showing multiple cysts of the spleen (indicated by the arrows)

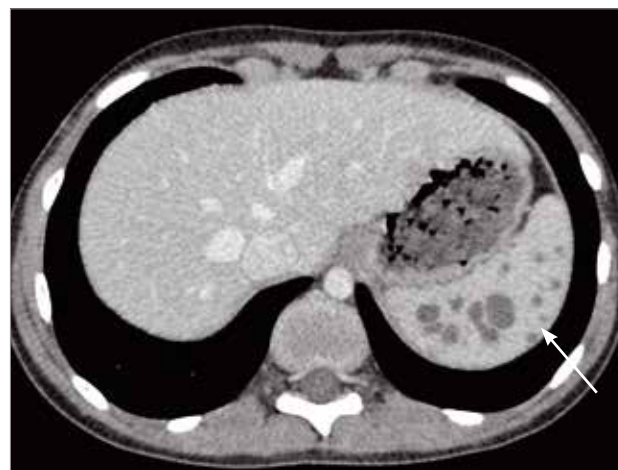


Рисунок 6
Пациентка 3. КТ малого таза. Множественные кисты подвздошных костей (указаны стрелкой)

Figure 6
Patient Z. A CT scan of the lesser pelvis showing multiple cysts in the iliac bones (indicated by the arrows)

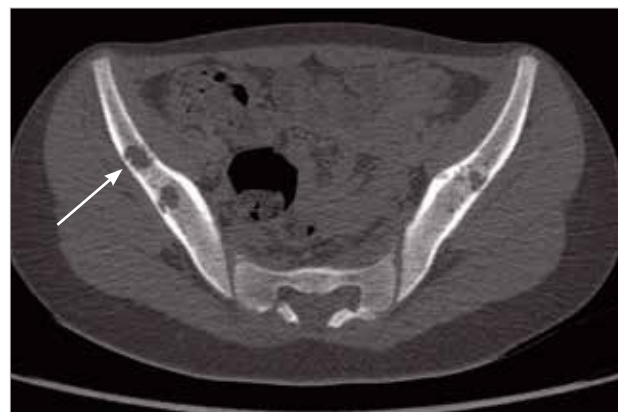
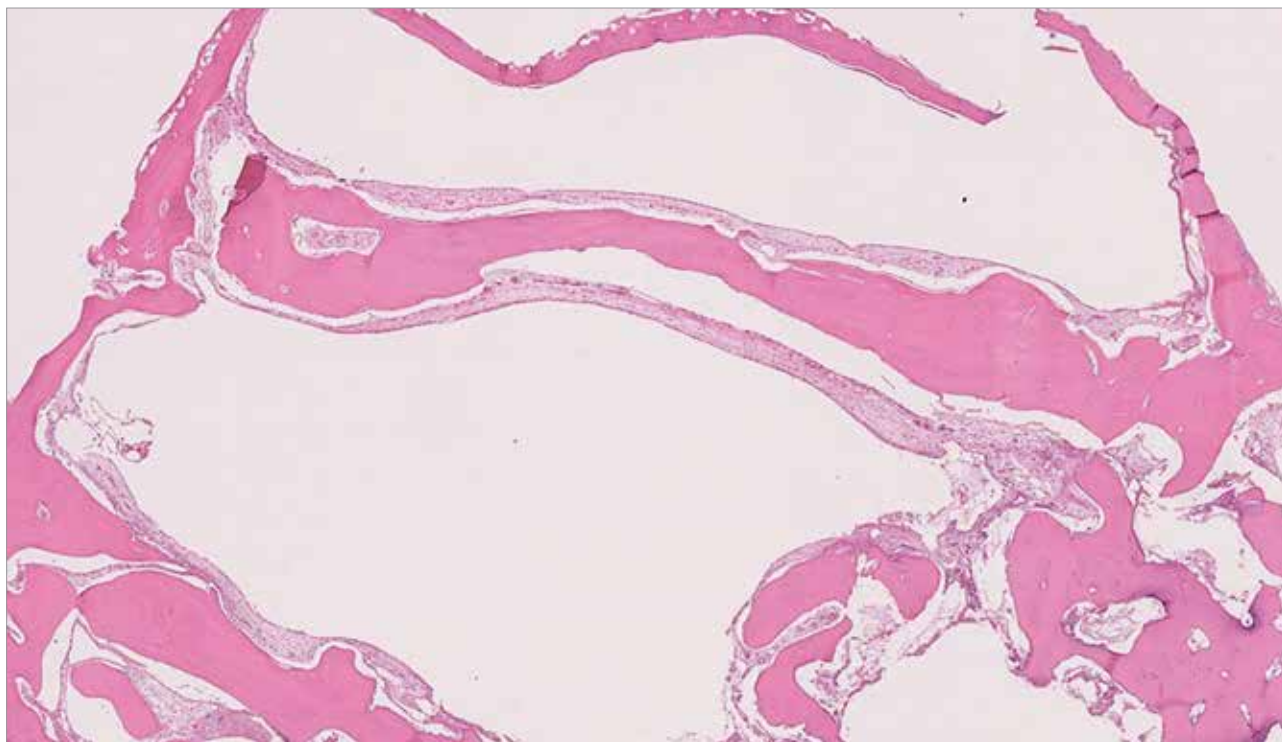


Рисунок 7

Внутрикостная кистозная полость, организованная истонченными костными трабекулами. Внутренняя поверхность стенок выстлана тонкой соединительнотканной мембраной. Окраска гематоксилином и эозином, × 200

Figure 7

An intraosseous cystic cavity with thinned bone trabeculae. The inner surface of the walls is lined with a thin connective tissue membrane. Hematoxylin and eosin staining, × 200



ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

КА – это редкое незлокачественное заболевание, характеризующееся наличием множественных кист как в костях скелета, так и в паренхиматозных органах. Термин был предложен в 1953 г. Jacobs и Kimmelstiel, хотя похожие состояния описывались в литературе и ранее [4]. В настоящее время в мире описано всего несколько десятков пациентов с КА [1].

Эпидемиология

Первые симптомы КА возникают, как правило, в пубертатном периоде. Однако нередки случаи проявления КА в значительно более позднем возрасте. В среднем заболевание манифестирует к 20 годам. Лица мужского пола заболевают приблизительно в полтора раза чаще, чем женского пола [1, 5].

Поражение скелета

Кости при КА поражаются всегда, чаще всего трубчатые, череп, позвоночник, ребра, таз. Бедренная кость поражается более чем в 80% случаев, тазовые кости – в 70%, плечевая кость и череп – в 50%, позвонки – в 45%. Мелкие кости конечностей, такие как фаланги пальцев, кости пясти, запястья, предплюсны, поражаются реже. Кисты не вызывают симптоматики,

выявляются при рентгенографии или компьютерной томографии, чаще случайно [5]. Зоны роста кистами не затрагиваются. Кисты могут истончать кость и увеличивать вероятность переломов. У взрослых кисты могут приводить к деформации костей, что ведет к сколиозу, укорочению нижних конечностей, слабости, хромоте и болям, в зависимости от локализации поражения [5–7].

Поражение внутренних органов

Внутренние органы оказываются затронутыми в 40% случаев. Чаще всего это селезенка, на втором месте – легкие и плевра. Реже выявляются кисты печени и/или хилоторакс, что сопровождается плохим прогнозом [1, 2, 8].

Клиническая картина

Нередко болезнь протекает бессимптомно, а костные кисты выявляются случайно при рентгенографии или компьютерной томографии. В редких случаях развиваются патологические переломы, что особенно опасно при переломах позвонков, так как может привести к компрессии спинного мозга. Чаще всего симптомы возникают при поражении внутренних органов, как правило, селезенки, это могут быть боли в правом подреберье. В редких случаях описана коагулопатия потребления со склонностью к кровотечениям, однако, по нашему мнению, эти признаки

значительно более характерны для других форм гемангио/лимфангиоматоза. Описаны одышка (как в нашем первом случае), асцит, спленомегалия, гепатомегалия, анемия, выявление мягкотканых образований (лимфангиом), хилоторакс [1, 3, 5, 9].

Данные визуализационных исследований

На рентгенографии выявляются множественные, хорошо отграниченные внутрикостные кисты с сохраненными кортикальными пластинками и без периостальной реакции. У некоторых больных остеобластические изменения могут напоминать метастазы в кости, с которыми их нередко путают. У более пожилых пациентов кисты могут иметь признаки склероза. Это дало основание предположить, что заболевание проходит несколько стадий: остеолизис, стабилизация, а затем – фиброзное рубцевание и реостеоформация. Эти данные получены в результате многолетних наблюдений за пациентами [1].

При магнитно-резонансной томографии на T2-взвешенных изображениях кисты имеют повышенный сигнал из-за их жидкостного содержимого. На T1-взвешенных изображениях сигнал от кист может быть разным, как сниженный, если киста содержит серозное содержимое, так и повышенный, если содержимое кисты геморрагическое. При контрастном усилении можно обнаружить контрастирование по контуру кисты [1].

На позитронно-эмиссионной томографии кисты не накапливают радиофармпрепарат [1].

Гистологическое исследование

При гистологическом исследовании в кистах могут быть обнаружены кровеносные сосуды, сосудистые кисты, сосудистые и кистозные полости, гемангиомы или лимфангиомы. Стенки кисты, как правило, выстланы однослойным эндотелием. Гистологические характеристики КА и болезни Горхема–Стаута довольно схожи. Патоморфологический диагноз КА должен выставляться с учетом клинических проявлений и рентгенологической картины. Гистологически картина при КА не отличается от капиллярного гемангиоматоза или лимфангиоматоза. Характерно наличие множественных расширенных кавернозных тонкостенных полостей, выстланных плоскими эндотелиальными клетками. Различия между гемангиомой и лимфангиомой не всегда четко отличимы, особенно если полости заполнены жидкостью. У одного и того же больного описаны гемангиомы в одном месте и лимфангиомы – в другом [1, 5, 8].

Кистозный ангиоматоз и болезнь Горхема–Стаута

Болезнь Горхема–Стаута, или «болезнь исчезающих костей», характеризуется массивным и

прогрессирующим остеоллизисом. Некоторые авторы считают, что КА и болезнь Горхема–Стаута – это одна и та же нозологическая форма. Действительно, гистологические особенности у этих 2 заболеваний схожи. Однако клинические проявления весьма различаются, что дает повод говорить о них как о 2 разных заболеваниях либо как о крайних проявлениях одной и той же нозологии. Так, болезнь Горхема–Стаута характеризуется массивным остеоллизисом, что приводит к исчезновению больших массивов костной ткани, грубым деформациям скелета и инвалидизации. В то же время костные кисты при КА обычно остаются в пределах губчатого вещества и практически не прогрессируют. При КА кисты, как правило, окружены по периферии склерозированной тканью. Этого никогда не наблюдается при болезни Горхема–Стаута. Кроме этого, при КА поражается множество разных костей, а при болезни Горхема–Стаута резорбция наблюдается в одной или в нескольких смежных костях. Поражения паренхиматозных органов чаще наблюдается при КА, хотя при болезни Горхема–Стаута в 25% случаев развивается хилоторакс [1].

Патофизиология кистозного ангиоматоза

Патофизиология КА и болезни Горхема–Стаута остается малоизученной. В норме лимфатические сосуды не встречаются в костной ткани, однако они выявляются как в губчатом, так и в корковом слое кости при КА и болезни Горхема–Стаута. Лимфангиогенез – рост новых лимфатических сосудов из уже существующих – наблюдается при болезни Горхема–Стаута, однако имеет характер мальформации, нежели опухолевого роста. Есть предположение, что заболевание имеет врожденный характер. В литературе имеется описание семейного случая КА [1, 5, 10].

Дифференциальный диагноз

КА главным образом требуется дифференцировать с гистиоцитозом из клеток Лангерганса (обе наши пациентки были госпитализированы с этим входящим диагнозом), полиоссальной фиброзной дисплазией, гиперпаратиреозом. В более редких случаях рентгенологическая картина может напоминать метастазы злокачественной опухоли в кости, лимфому, миеломную болезнь, саркоидоз и некоторые другие заболевания. Биопсия костных поражений позволяет уточнить диагноз.

Лечение

Единых стандартов терапии системного КА в настоящее время не существует. Лучевая терапия не показала свою эффективность. Для профилактики остеодеструкции назначаются бисфосфонаты

[1, 5, 9]. Также может использоваться сиролimus в целях подавления патологической пролиферации сосудов. Доказательств эффективности этой терапии в настоящее время нет. Может также проводиться симптоматическая терапия при поражении отдельных внутренних органов или внимательное динамическое наблюдение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КА – это редкое заболевание, но о нем всегда надо помнить при выявлении множественных костных кист с возможным поражением внутренних органов, чаще всего селезенки, у детей или пациентов молодого возраста. Заболевание характеризуется типичной рентгенологической картиной и доброкачественным характером. И хотя костные кисты являются

очень характерной чертой КА, для подтверждения диагноза требуется их биопсия. Сами по себе результаты гистологического исследования могут оказаться неспецифическими, однако это позволит исключить многие другие онкологические процессы.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Ozerov S.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-402X>

Uskova N.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9424-1646>

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

Kalinina I.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>

Konovalov D.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-000200016-6698>

Литература

1. Najm A., Soltner-Neel E., Le Goff B., Guillot P., Maugars Y., Berthelot J.-M. Cystic angiomas, a heterogeneous condition: Four new cases and a literature review. *Medicine* 2016; 95 (43): e5213. DOI: 10.1097/MD.00000000000005213
2. Kumar V., Meghal T., Sun Y.H., Huang Y. Systemic Cystic Angiomas Mimicking Metastatic Cancer: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Med* 2017; 2017: 5032630. DOI: 10.1155/2017/5032630
3. Dos Anjos C.S., Borges R.M.C., Chaves A.C., Fuzita W.H., Silva C.A.M., de Oliveira U.G.L. Cystic angiomas, pleural effusion and multiple bone lesions mimicking a metastatic malignant neoplasia: a case report. *J Med Case Rep* 2019; 13 (1): 265. DOI: 10.1186/s13256-019-2196-3
4. Jacobs J.E., Kimmelstiel P. Cystic angiomas of the skeletal system. *J Bone Joint Surg Am* 1953; 35-A (2): 409–20; passim.
5. Marcucci G., Masi L., Carossino A.M., Franchi A., Capanna R., Sinigaglia L., Brandi M.L. Cystic bone angiomas: a case report treated with aminobisphosphonates and review of the literature. *Calcif Tissue Int* 2013; 93 (5): 462–71. DOI: 10.1007/s00223-013-9761-3
6. Bauschard M.J., Hatch J.L., Lio-gier-Weyback L.E.R., Vandergrift W.A., McRackan T.R. Intracranial Complications From Temporal Bone Cystic Angiomas. *Otol Neurotol* 2017; 38 (2): e1–2. DOI: 10.1097/MAO.0000000000001294
7. Shivaram G.M., Pai R.K., Ireland K.B., Stevens K.J. Temporal progression of skeletal cystic angiomas. *Skeletal Radiol* 2007; 36 (12): 1199–204. DOI: 10.1007/s00256-007-0378-3
8. Levey D.S., MacCormack L.M., Sartoris D.J., Haghighi P., Resnick D., Thorne R. Cystic angiomas: case report and review of the literature. *Skeletal Radiol* 1996; 25 (3): 287–93. DOI: 10.1007/s002560050082
9. Aumann W.K., Maxfield C.M., Heath J.L. Asymptomatic Skeletal Cystic Angiomas May Be Managed Conservatively With Close Observation. *J Pediatric Hematol Oncol* 2020; 43 (2): e276–9. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001750
10. Reid A.B., Reid I.L., Johnson G., Hamonic M., Major P. Familial diffuse cystic angiomas of bone. *Clin Orthop Relat Res* 1989; (238): 211–8.

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 20.04.2021
Принята к печати 15.10.2021

Контактная информация:
Хачатрян Лили Альбертовна,
канд. мед. наук, заведующая
боксерованным отделением
гематологии/онкологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: lili.2510@yandex.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-154-167

Гигантоклеточная ангиобластома

Л.А. Хачатрян, И.С. Клецкая, Г.В. Терещенко

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

Гигантоклеточная ангиобластома (ГКАБ) – это крайне редкая опухоль сосудистого генеза, описанная в конце XX века. Она относится к образованиям с промежуточным злокачественным потенциалом и характеризуется локально инфильтративным ростом. Опухоль не имеет каких-либо четких отличительных клинических характеристик. Диагноз устанавливается исключительно на основании гистологического исследования. В литературе обсуждаются 2 основные опции лечения данной патологии: радикальное удаление опухоли и терапия низкими дозами интерферона альфа. Как правило, это комбинированное лечение. В данной статье приводится описание собственного клинического случая. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Интерес представляют как редкость заболевания, так и особенности клинических характеристик данного случая, а именно крайне неблагоприятная локализация в области ротоглотки и соответственно невозможность проведения не только радикального удаления опухоли, но и ее резекции. Высокая вероятность развития необратимых неврологических осложнений в этой возрастной группе, связанных с терапией интерфероном альфа, ставила под сомнение возможность его применения. Впервые при данном гистологическом варианте сосудистой опухоли была применена химиотерапия, включающая метронульную терапию циклофосфаном и винбластином в комбинации с липосомальной формой доксорубина. После 8 курсов химиотерапии был получен полный клинический ответ с восстановлением проходимости дыхательных и пищеварительных путей. Период наблюдения к моменту написания статьи составил 36 мес.

Ключевые слова: *сосудистая опухоль, гигантоклеточная ангиобластома, липосомальная форма доксорубина, интерферон альфа*

Хачатрян Л.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 154–167. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-154-167

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 20.04.2021
Accepted 15.10.2021

Giant cell angioblastoma

L.A. Khachatryan, I.S. Kletskaia, G.A. Tereshchenko

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

Correspondence:
Lili A. Khachatryan,
cand. med. sci., Head of Box Department
of Hematology/Oncology, Dmitry Rogachev
National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology, Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: lili.2510@yandex.ru

Giant cell angioblastoma is an extremely rare tumor of vascular origin, described at the end of the 20th century. It belongs to tumors with intermediate malignant potential and is characterized by locally infiltrative growth. The tumor doesn't have any clear distinctive clinical characteristics. The diagnosis is established on the basis of histological examination. Two main treatment options for this pathology are discussed in the literature: radical removal of the tumor and therapy with low doses of interferon alpha. As a rule, this is a combination treatment. This article describes our own clinical case. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications. Interest is in the rarity of the disease and the features of the clinical characteristics of this case, specifically the extremely unfavorable localization in the oropharynx region and, accordingly, the impossibility of carrying out not only a radical removal of the tumor, but also its resection. The high probability of developing irreversible neurological complications in this age group associated with interferon alpha therapy questioned the possibility of its use. For the first time in this histological variant of a vascular tumor, chemotherapy was applied, including metronomic therapy with cyclophosphamide and vinblastine in combination with a liposomal form of doxorubicin. After 8 courses of chemotherapy, a complete clinical response was obtained with the restoration of the patency of the respiratory and digestive tracts. The observation period at the time writing of this article was 36 months.

Key words: *vascular tumor, giant cell angioblastoma, liposomal form of doxorubicin, interferon alpha*

Khachatryan L.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 154–167.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-154-167

Гигантоклеточная ангиобластома (ГКАБ) – это очень редкая сосудистая опухоль, впервые описанная Gonzalez-Crussi и соавт. в 1991 г. [1]. ГКАБ, характеризующаяся медленным, локально инфильтративным ростом, до настоящего времени не включена в качестве отдельной нозологической единицы в гистологическую классификацию

опухолей мягких тканей и костей Всемирной организации здравоохранения [2] и в классификацию ISSVA [3], однако, основываясь на клинических данных опубликованных случаев, а также согласно существующим классификациям сосудистых образований [4] она относится к опухолям с промежуточной степенью злокачественности (локально

инвазивный рост без склонности к метастазированию).

К настоящему времени сообщается о 15 случаях (таблица 1). Первый описанный случай [1] представлял собой врожденное массивное образование предплечья с экстенсивным ростом опухоли, который привел к необходимости ампутации конечности, несмотря на ранее проведенную резекцию. На основании морфологической картины авторы впервые предложили гистологический диагноз: ГКАБ. Спустя 10 лет было опубликовано еще 3 случая ГКАБ с локализацией в области неба, головы и руки [5]. Было показано, что эта опухоль является уникальным и редким сосудистым образованием с медленным локально инфильтративным ростом. В 2 случаях проводилось лечение интерфероном альфа-2b в сочетании с расширенной резекцией. Такое комбинированное лечение привело к выздоровлению. В последующем в литературе были описаны случаи с хорошими результатами комбинированного лечения хирургическими методами и интерфероном [6–9].

Эпидемиология

Частота встречаемости неизвестна. Опухоль выявляется не только у новорожденных, но и у детей старшего возраста и даже у взрослых. Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой.

Патогенез

Было показано, что появление и развитие кровеносных сосудов контролируют по меньшей мере 2 группы тирозинкиназных рецепторов: TIE1 и TIE2. Одни определяют дифференцировку и пролиферацию эндотелиальных клеток, другие контролируют формирование сосудистой стенки и сосудистого «ложа». Нарушение экспрессии тирозинкиназных рецепторов или потеря одного из них могут приводить к аномальному опухолевому ангиогенезу. Связь патологических механизмов, лежащих в основе ГКАБ, с потерей тирозинкиназных рецепторов необходимо доказать. В настоящее время этиологические факторы и патогенез заболевания остаются неизвестными [12].

Клиника

Новообразование располагается, по данным литературы, преимущественно на конечностях, голове, небе. Это сосудистая опухоль с локально агрессивным ростом, без четких границ. Кожа над опухолью разной окраски: от белесого до светло-коричневого цвета, иногда с изъязвлениями. Было показано, что она может вовлекать не только мягкие ткани, но и костную ткань [6, 7, 9], что приводит к развитию болевого синдрома и может быть причиной инвалидизации пациентов.

Диагноз ГКАБ устанавливается исключительно по результатам гистологического исследования.

Гистологические изменения

Наиболее характерной гистологической особенностью данной опухоли является нодулярная, солидная и плексиформная пролиферация недифференцированных мезенхимальных клеток, фибробластов, миофибробластов и перicytов [1, 5, 7]. Строма опухоли с отеком, неравномерно выраженным фиброзом, отмечается мононуклеарная инфильтрация с примесью многочисленных гигантских многоядерных гистиоцитоподобных клеток. Наблюдается инфильтративный рост с характерной концентрической пара- и периваскулярной группировкой элементов с формированием муфтоподобных скоплений клеток вокруг многочисленных ветвящихся кровеносных сосудов [7]. Цитологическая атипия не выражена, митотическая активность низкая или не определяется.

Иммуногистохимическое исследование

ГКАБ не обладает специфическим иммунофенотипом: в веретеновидных и овальных, а также мононуклеарных и многоядерных клетках определяется экспрессия виментина, при этом реакция с маркерами мышечной дифференцировки (кальпонин, кальдесмон, десмин) в клетках образования отсутствует. В эндотелии патологических сосудов определяется экспрессия CD31, CD34, в более крупных сосудистых полостях эндотелий может экспрессировать фактор VIII. В веретеновидных клетках может определяться фокальная экспрессия SMA. Реакции с антителами к PanCK, миогенину, S100, CD1a негативная, уровень пролиферативной активности по экспрессии Ki-67 низкий – 2–5%.

Молекулярно-генетическое исследование

В настоящее время данные о генетических аномалиях в ГКАБ в литературе отсутствуют.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ГКАБ должна проводиться как с сосудистыми доброкачественными (инфантильная гемангиома), локально агрессивными (капошиформная гемангиоэндотелиома) и злокачественными (эпителиоидная гемангиоэндотелиома, богатый гигантскими клетками вариант) опухолями (таблица 2), так и с мягкоткаными новообразованиями детского возраста: доброкачественными (миофиброма), локально агрессивными (плексиформная фиброгистиоцитарная опухоль), злокачественными (инфантильная фибросаркома, эмбриональная рабдомиосаркома) (таблица 3).

Таблица 1
Клинические случаи ГКАБ

Table 1
Cases reports giant cell angioblastoma (GCAB)

Источник Source	Пол Sex	Возраст Age	Локализация Location	Размер опухоли, см Tumor size, cm	Лечение Treatment	Исход Follow-up
F. Gonzalez-Cruss и соавт., 1991 [1]	Женский Female	3 месяца (врожденная) 3 months (congenital)	Правое предплечье Right forearm	8,5	Ампутация в возрасте 31,5 месяца Amputation at age 31.5 months	Без признаков рецидива Uneventful post-op course
S.O. Vargas и соавт., 2001 [5]	Мужской Male	7 месяцев (врожденная) 7 months (congenital)	Мягкое небо Central palate	1,5	Субтотальное удаление Интерферон альфа Subtotal excision Interferon alpha	Нет признаков прогрессии или резидуальной болезни в 56 месяцев No progression of minimal residual disease at age 56 months
S.O. Vargas и соавт., 2001 [5]	Мужской Male	7 недель (врожденная) 7 months (congenital)	Правое возвышение гипотенара Right hypothenar eminence	3,3	Субтотальное удаление Интерферон альфа Subtotal excision Interferon alpha	Нет признаков прогрессии или резидуальной болезни в 27 месяцев No progression of minimal residual disease at age 27 months
S.O. Vargas и соавт., 2001 [5]	Женский Female	25 дней 25 days	Скальп Scalp	Нет данных No data available	Резекция Resection	Нет данных No data available
R.J. Mao и соавт., 2011 [6]	Мужской Male	15 месяцев 15 months	Левая большеберцовая кость Left tibia	0,8	Резекция Resection	Нет данных No data available
R.J. Mao и соавт., 2012 [7]	Мужской Male	4 года 4 years	Правая бедренная кость Right thighbone	3	Кюретаж Thorough curettage	Рецидив через 17 мес после операции Recurrent 17 months after surgery
S. Crivelli-Ochsner и соавт., 2013 [10]	Мужской Male	41 год 41 years	Подколенная ямка Popliteal fossa	2,4	Радикальная резекция Radical resection	Нет признаков прогрессии или резидуальной болезни через 16 мес Uneventful 16 months
L. Yu и соавт., 2015 [9]	Мужской Male	23 месяца 23 months	Правая бедренная кость Right thighbone	2	Резекция Resection	Нет признаков прогрессии или резидуальной болезни через 2 мес Uneventful 2 months
L. Yu и соавт., 2015 [9]	Мужской Male	8 лет 8 years	Левая бедренная кость Left distal femur	2	Кюретаж Thorough curettage	Нет признаков прогрессии или резидуальной болезни через 10 мес Uneventful 10 months
L. Yu и соавт., 2015 [9]	Женский Female	37 лет 37 years	Поясничный позвонок Lumbar vertebra	2	Кюретаж Thorough curettage	Нет признаков прогрессии или резидуальной болезни через 21 мес Uneventful 21 months
L. Yu и соавт., 2015 [9]	Женский Female	56 лет 56 years	Пястные кости и фаланга слева Left metacarpus and phalange	3	Кюретаж Thorough curettage	Жива с резидуальной болезнью через 10 мес Alive with disease for 10 months
Y. Ma и соавт., 2016 [11]	Женский Female	6 лет 6 years	Левая бедренная кость Left distal femur	2	Кюретаж Thorough curettage	Рецидивы в 2011 г. и 2014 г., без признаков прогрессии через 23 мес после последней операции Recurrent in 2011 and 2014 and uneventful for 23 months after the latest surgery
Y. Ma и соавт., 2016 [11]	Мужской Male	1 год 1 year	Правая бедренная кость Right distal femur	1	Кюретаж и аллотрансплантация кости Lesion clearance and allograft bone implantation	Рецидив в 2013 г., без признаков рецидива через 27 мес после последней операции Recurrent in 2013 and uneventful for 27 months after the latest surgery
Y. Ma и соавт., 2016 [11]	Мужской Male	7 лет 7 years	Левая бедренная кость Left distal femur	2	Кюретаж Thorough curettage	Нет признаков прогрессии или резидуальной болезни через 26 мес Uneventful for 26 months
R.Y. Zhang и соавт., 2018 [12]	Мужской Male	5 лет 5 years	Дистальный метафиз большеберцовой кости, пяточная и таранная кости (множественные) Distal metaphysis of tibia, calcaneus, and astragalus (multiple lesions)	2	Хирургическое Surgery only	Нет признаков прогрессии или резидуальной болезни через 12 мес Uneventful for 12 months
Настоящий случай Present case	Мужской Male	14 дней (врожденная) 14 days (congenital)	Подъязычная область с распространением в ротоглотку Sublingual with oropharyngeal spread	4,7	Химиотерапия Chemotherapy	Нет признаков прогрессии или резидуальной болезни через 36 мес Uneventful for 36 months

Таблица 2
Дифференциальная диагностика ГКАБ и сосудистых опухолей

Table 2
Differential diagnosis between GCAB and vascular tumors

Параметр Parameter	ГКАБ GCAB	Инфантильная гемангиома Infantile hemangioma	Капошиформная гемангиоэндотелиома Kaposiform hemangioendothelioma	Эпителиоидная гемангиоэндотелиома с остеокластоподобными гигантскими клетками Epithelioid hemangioendothelioma with osteoclast-like giant cells
Возраст Age	Врожденная/неонатальный Congenital/infancy	Неонатальный период (быстрый рост в первые недели жизни) Infancy (rapid growth in first weeks of life)	Неонатальный и ранний детский возраст Infancy, early childhood	Дети, молодые взрослые Young adults, children
Локализация Location	Полость рта, скальп, туловище, кости Oral cavity, scalp, trunk, bone	Кожа, висцеральные поражения (печень). Не поражает первично кости Skin, viscera (most often – liver), never in the bone	Кожа, мягкие ткани, висцеральные поражения. Не поражает первично кости Skin, soft tissue, visceral, never primary bone involvement	Мультицентрически: кожа, кости, и/или внутренние органы Multicentric, involving skin, bones, and/or viscera
Рост Growth	Инвазивный Invasive	Экспансивный Expansive	Инвазивный Invasive	Инвазивный Invasive
Клеточный состав Cytology	Веретеновидные мезенхимальные клетки, мононуклеары, гигантские многоядерные клетки Spindle mesenchymal cells, giant cells	Эндотелий, перicyты Endothelial cells, pericytes	Эндотелий, веретеновидные клетки Endothelial cells, spindle cells	Эпителиоидные, гигантские многоядерные клетки Epithelioid, giant cells
Строение Pattern	Пучковое Fascicular	Лобулярное Lobular	Лобулярное Lobular	Короткие тяжи, цепочки и гнезда Short strands, cords, chains, and nests
Матрикс Matrix	Миксоидный Myxoid	Нет No	Нет No	Фиброзный, миксоидный, гиалиновый Fibrous, myxoid, hyaline
Сосуды Vasculature	Аномальные ветвящиеся сосуды с концентрическими или эксцентрическими «муфтами» из клеток опухоли Abnormal ramifying vessels with concentric or excentric cellular cuffs of neoplastic cells	Капилляры Capillaries	Незрелые капилляры, щелевидные сосуды Poorly formed capillaries, slit-like vessels	Рассеянные мелкие сосуды, вазоформация не выражена, интрацитоплазматические вакуоли Scattered small lumina lined by flattened endothelia and intracytoplasmic vacuoles
Иммуногистохимия Immunohistochemistry	CD68 ⁺ гигантские клетки CD68 ⁺ giant cells	GLUT1 ⁺	Экспрессия подопланина в веретенообразных клетках на периферии долек Podoplanin expression in spindle cells at the periphery of the lobules	CD31, FVIII, CD34 в 50% CD31, FVIII, CD34 in 50%
Генетика Genetics	Нет No	Нет No	Нет No	WWTR1–CAMTA1

Лечение

В литературе обсуждаются 2 опции:

- хирургическое лечение – радикальное удаление опухоли с хорошим долгосрочным ответом [1];
- терапия интерфероном альфа [8].

Как правило, это комбинированное лечение.

Интерфероны – это семейство белков-цитоклинов, обладающих различными химическими, антигенными и биологическими свойствами, обуславливающими сложные внутриклеточные антивирусные, антипролиферативные и иммуномодулирующие эффекты [13].

Выделяют 3 основных класса интерферонов (INF- α , INF- β , INF- γ) в зависимости от структуры, биологических функций и антигенности (таблица 4) [14].

Антивирусный эффект впервые был описан в 1957 г. как феномен вирусной интерференции,

состоящий в ингибции роста разнообразных вирусов в клетках под влиянием медиаторов, секретируемых другими инфицированными клетками того же вида. Сам по себе интерферон не обладает противовирусным эффектом, но стимулирует становление резистентности к вирусам в неинфицированных клетках. Это достигается путем активации Янус-активированных киназ, которые включают путем фосфорилирования сигнальные пути, ответственные за синтез белков, ингибирующих проникновение, декапсидацию, транскрипцию и/или синтез белков вируса.

INF- α , синтезируемый лейкоцитами, представляет собой многофункциональный белок. Кроме противовирусной защиты и иммуномодулирующего действия он обладает также антипролиферативным и антиангиогенным действиями, в частности в отношении сосудистых образований [15, 16].

Таблица 3

Дифференциальная диагностика ГКАБ и мягкотканых опухолей детского возраста

Table 3

Differential diagnosis between GCAB and pediatric soft tissue tumors

Параметр Parameter	ГКАБ GCAB	Миофиброма Myofibroma	Плексиформная фиброгистиоцитарная опухоль Plexiform fibrohistiocytic tumor	Гигантоклеточная фибробластома Giant cell fibroblastoma	Инфантильная фибросаркома Infantile fibrosarcoma	Эмбриональная рабдомиосаркома Embryonal rhabdomyosarcoma
Возраст Age	Врожденная/неонатальный Congenital/infancy	Врожденная/неонатальный Infancy/congenital	Дети и молодые взрослые Children and young adults	Врожденная/неонатальный Infancy/congenital	Врожденная/неонатальный Infancy/congenital	Детский Children
Локализация Location	Полость рта, скальп, туловище, кости Oral cavity, scalp, trunk, bone	Дермальная, подкожная, висцеральная Dermal, subcutaneous, visceral	Верхние конечности, нижние конечности, голова и шея Upper extremities, lower extremities, head and neck	Туловище, промежность, подмышечная область Trunk, groin, axilla	Мягкие ткани Soft tissue	Голова и шея, мочеполовая система Head and neck, genitourinary system
Рост Growth	Инвазивный Invasive	Хорошо отграниченная, экспансивный Well-circumscribed, expansive	Инвазивный Invasive	Инвазивный Invasive	Инвазивный Invasive	Инвазивный Invasive
Клеточный состав Cytology	Веретеновидные мезенхимальные клетки, мононуклеары, гигантские многоядерные клетки Spindle mesenchymal cells, giant cells	Незрелые овоидные и зрелые веретеновидные клетки Immature plump and mature spindled	Мононуклеарные эпителиоидные гистиоцитоподобные клетки, веретеновидные (мио)фибробласты, остеокластоподобные гигантские клетки Mononuclear epithelioid histiocyte-like cells, spindled (myo)fibroblasts, osteoclast-like giant cells	Извитые мономорфные веретеновидные и рассеянные гигантские многоядерные клетки Wavy bland spindle cells and scattered giant cells	От веретеновидных до овоидных клеток Spindle to ovoid	Звездчатые примитивные клетки, рабдомиобласты Stellate primitive cells, rhabdomyoblasts
Строение Pattern	Пучковое Fascicular	Бифазное, с наличием «миоидных узелков» Biphasic	Фибробластоподобные (инфильтрирующие), эпителиоидные (нодули) и гигантские клетки Fibroblast-like (infiltrating), epithelioid with cannonball nodularity and giant cells	Гипоклеточное, неупорядоченно расположенные элементы Hypocellular patternless	Пучковое Fascicular	Неупорядоченно расположенные элементы. В ботриоидном варианте – камбиальный слой Patternless
Матрикс Matrix	Миксоидный Myxoid	Коллагенизированный, миксоидно-гиалиновый Collagenous with myxohyaline changes	Миксоидный, гиалинизированный, метапластическая оссификация Myxoid change, hyalinized collagen, metaplastic bone	Миксоидный, коллагенизированный Myxoid, collagenous	Коллагенизированный, миксоидный, с примесью элементов воспаления Collagenized, inflammatory, myxoid	Миксоидный Myxoid
Сосуды Vasculature	Аномальные ветвящиеся сосуды с концентрическими или эксцентрическими «муфтами» из клеток опухоли Abnormal ramifying vessels with concentric or excentric cellular cuffs of neoplastic cells	Многочисленные тонкостенные ветвящиеся под прямым углом сосуды с протрузией «миоидных узелков» в просвет Numerous thin-walled branching HPC-like vessels with spindle cells bulging into the lumina	Без особенностей Non-specific	Ветвящиеся псевдососудистые пространства Irregularly branching pseudovascular spaces	Могут быть выраженными, ветвящимися Possible – prominent, HPC-like	Без особенностей Non-specific
Иммуногистохимия Immunohistochemistry	CD68 ⁺ гигантские клетки CD68 ⁺ giant cells	SMA, кальдесмон (веретенообразные клетки), CD34 (фокально в незрелых областях) SMA, Caldesmon (spindle cells), CD34 (focal in immature areas)	CD68 ⁺ гигантские клетки, SMA ⁺ веретеновидные (мио)фибробласты CD68 ⁺ giant cells, SMA ⁺ spindled (myo)fibroblasts	CD34 ⁺	TRK ⁺	Десмин, Миогенин, MyoD1 Desmin, Myogenin, MyoD1
Генетика Genetics	Нет No	Нет No	Нет No	COL1A1--PDGFB	t(12;15)(p13;q25) ->ETV6-NTRK3	Нет No

Антипролиферативный эффект достигается непосредственно цитотоксическим воздействием на опухолевые клетки и изменением их антигенного состава, а также опосредовано за счет активации макрофагов, лимфоцитов и натуральных

киллеров, усилением цитокиновой активности [17].

Антиангиогенный эффект был показан лабораторными исследованиями в 1980 г. Он реализуется за счет 2 механизмов:

Таблица 4
Классификация и характеристики интерферонов человека

Table 4
Classification and characteristics of human interferons

Характеристика Characteristic	Классы интерферонов		
	INF- α	INF- β	INF- γ
Источник Source	Лейкоциты White blood cells	Фибробласты Fibroblasts	Th1-лимфоциты Th1-lymphocytes
Число Number	> 23	1	1
Торговое обозначение Trade designation	rINF- α -2a rINF- α -2b cINF-1	rINF- β -1a rINF- β -1b	INF- γ

Примечание. rINF – рекомбинантный интерферон; cINF – консенсусный интерферон (получен путем химического синтеза).

Note. rINF – recombinant interferon; cINF – consensus interferon (obtained by chemical synthesis).

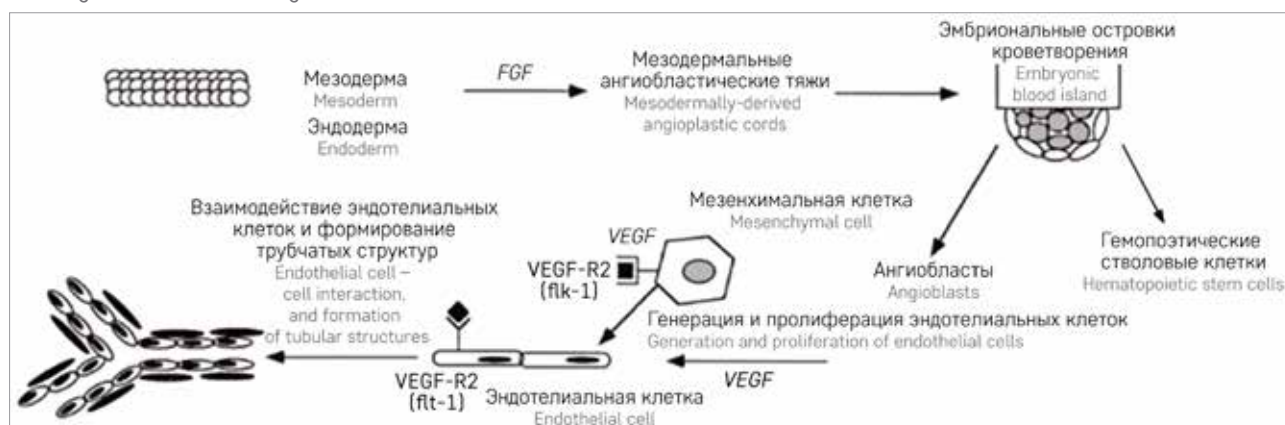
Рисунок 1
Этапы формирования сосудов (васкулогенез/ангиогенез)

Figure 1
Stages of a vascular formation (vasculogenesis/angiogenesis)



Рисунок 2
FGF-регуляция васкулогенеза

Figure 2
FGF regulation of a vasculogenesis



– блокирования миграции эндотелиальных клеток [18]. Миграция эндотелиальных клеток представляет собой один из необходимых этапов васкулогенеза – формирования новых сосудов из предшествующих (рисунки 1);

– блокирования экспрессии гена *bFGF* и синтеза соответствующего белка (basic Fibroblast Growth Factors – FGF).

FGF – это аутокринный фактор роста, который находится в цитоплазме эндотелиальных клеток пролиферирующих сосудистых новообразований. Кроме того, FGF был выделен из многих тканей, включая опухолевые [19].

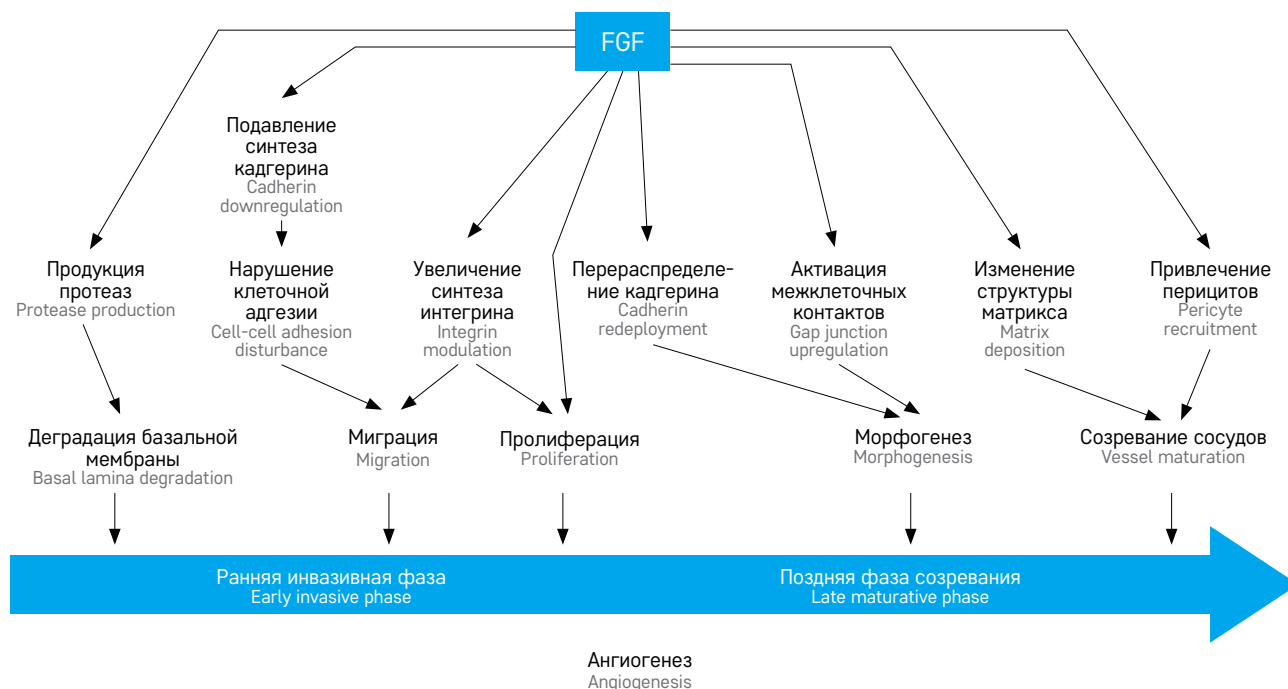
FGF обладает высокой митогенной активностью в отношении большого спектра клеток мезодермального и нейроэктодермального происхождения, к которым в том числе относят эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки и фибробласты. Под действием bFGF ангиобласты мезодермы дифференцируются в эндотелиальные клетки в эмбриональном периоде формирования сосудов (рисунки 2).

Основной фактор роста фибробластов наряду с VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) является ведущим в процессе неоангиогенеза [20]. Его высокий уровень способствует не только клональной пролиферации эндотелиальных клеток, но и участвует во всех этапах неоангиогенеза (рисунки 3).

Первое успешное применение IFN- α было продемонстрировано в 1989 г. при лечении гемангиомы легкого (доктор Carl White, Денвер, США) [22]. В начале 1990-х годов было показано, что IFN- α эффективен в отношении инфантильных гемангиом, в частности при лечении стероидрезистентных форм. Кроме того, было выявлено, что назначение препарата серопозитивным пациентам с вирусом иммунодефицита человека приводило к купированию клинических проявлений саркомы Капоши [23, 24]. Это позволило применить IFN- α в лечении капишиформной гемангиоэндотелиомы [25].

Рисунок 3
FGF-регуляция ангиогенеза [21]

Figure 3
FGF regulation of an angiogenesis [21]



Его использование у пациентов с ГКАБ основывалось на следующих позициях [8]:

- у пациентов с ГКАБ отмечается высокий уровень FGF;
- IFN- α ингибирует гиперпродукцию FGF [26];
- IFN- α является препаратом второй линии при лечении стероидрезистентных гемангиом [27] как доброкачественных, так и с промежуточным злокачественным потенциалом, к которым относится капюшечная гемангиоэндотелиома.

Антиангиогенный эффект в отличие от антипролиферативного отмечается при низких дозах – от 1 до 3 млн Ед/м²/сут. Длительность терапии составляет от 6 до 12 мес. Эффективность лечения можно контролировать не только клинически, но также и по уровню FGF в биологических жидкостях, так как было показано, что он повышается как в крови, так и в моче в пролиферативной фазе роста сосудистых образований [28]. Было отмечено, что у пациентов с ГКАБ не развивается резистентность к IFN- α и что ингибиторы неангиогенеза, возможно, селективно воздействуют на патологический ангиогенез, щадя физиологический [8].

Прогноз

Прогноз при ГКАБ неопределенный. Данные литературы свидетельствуют том, что он в значительной степени зависит от инфильтрации подлежащих тканей, которая может оказаться самым главным маркером неблагоприятного прогноза и

быть причиной возможного рецидива заболевания [7].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Из анамнеза известно, что ребенок болен с рождения, когда была обнаружена опухоль правой половины языка и дна ротовой полости, плотная и безболезненная при пальпации. На основании проведенных исследований (магнитно-резонансная томография, МРТ) был поставлен диагноз: киста подъязычной слюнной железы (ранула).

На 12-е сутки жизни была предпринята попытка радикального удаления образования, однако оперативное вмешательство осложнилось кровотечением, в связи с чем была проведена расширенная биопсия. Установлен диагноз: ювенильная гемангиома с изъязвлением слизистой оболочки.

В возрасте 1 месяца ребенок поступил в детскую клиническую больницу по месту жительства.

При поступлении: деформация языка, девиация в здоровую сторону; пальпируется плотное узловое образование по правому боковому краю до корня языка и под языком с выраженной контактной кровоточивостью (из дна ротовой полости вдоль языка исходит плотное образование с белесоватыми участками, размером 4 × 2 см, достигающее

до задней стенки глотки). Образование привело к стенозу гортани с нарушением дыхания (асимметрия черпаловидных хрящей и их дискордантность с актом дыхания) и глотания. В связи с нарушением актов глотания и дыхания за счет obturации верхних дыхательных и пищеварительных путей установлены трахеостома и назогастральный зонд.

По данным визуализации:

- ультразвуковое исследование: ткани языка несколько утолщены, в области оперативного вмешательства определяется дефект ткани до 1 см, структура языка нетипичная, кровоток не усилен;

- МРТ головы и шеи с контрастным усилением: в правых отделах ротоглотки отмечается дополнительное мягкотканное образование, размерами $4,5 \times 2,9 \times 3 \text{ см}^3$ (объем 20 см^3) с достаточно четкими контурами. Корень языка деформирован, смещен влево. Образование прилежит к углу нижней челюсти, достигает твердого неба (без признаков деструкции, периостальной реакции), приводя к сужению сагиттального размера просвета ротоглотки. Контрастирование достаточно однородное, образование имеет ту же плотность, что и язык;

- пересмотр гистологического материала (НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева): определя-

ются фрагменты мышечной ткани с инвазивным ростом опухоли солидного строения. Неопластическая ткань образована ветвящимися кровеносными сосудами, расположенными среди миксоидной стромы с лимфогистиоцитарной инфильтрацией, очаговыми кровоизлияниями. Периздотелиально определяется слой перicyтов, присутствуют веретеновидные фибробластоподобные клетки и крупные многоядерные элементы. Некоторые сосуды эктазированы и заполнены кровью, в отдельных присутствуют тромбы с признаками организации (рисунок 4).

Проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к:

- CD31, CD34 (экспрессия в эндотелии);
- SMA (экспрессия в перicyтах и гладкомышечных клетках);
- CD68 (экспрессия в гистиоцитах и гигантских многоядерных клетках).

Реакция в клетках опухоли с антителами к CD3, CD20, подопланину, MelanA, S100, десмину, MyoD1, CD38, PanCK – негативная (рисунок 5).

Заключение: морфологическая картина соответствует гигантоклеточной ангиобластоме, образование удалено нерадикально.

Рисунок 4

Гистологическое строение опухоли

А – неопластическая ткань содержит повышенное количество аномальных эктазированных ветвящихся сосудов, часть из них расширены и заполнены тромбами. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 40$; Б – инвазивный рост в поперечно-полосатую мышечную ткань. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$; В – отмечается формирование концентрических пери- и параваскулярных «муфт» вокруг тонкостенных сосудов. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$; Г – «муфты» образованы округлыми, веретеновидными и многоядерными клетками. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 400$; Д – обильный миксоидный межклеточный матрикс и ветвящиеся сосуды. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$

Figure 4

Tumor histology

А – the lesion has an increased number of abnormal ramifying vessels, part of them are ectatic and filled with thrombi. Hematoxylin and Eosin stain, $\times 40$; Б – the tumor is characterized with invasive growth into the striated muscle. Hematoxylin and Eosin stain, $\times 100$; В – the neoplastic cells are forming distinctive concentric or eccentric cellular cuffs around thin-walled vessels. Hematoxylin and Eosin stain, $\times 200$; Г – cuffs are composed of round and spindled cells with occasional multinucleated cells. Hematoxylin and Eosin stain, $\times 400$; Д – abundant myxoid matrix and ramifying vessels. Hematoxylin and Eosin stain, $\times 100$

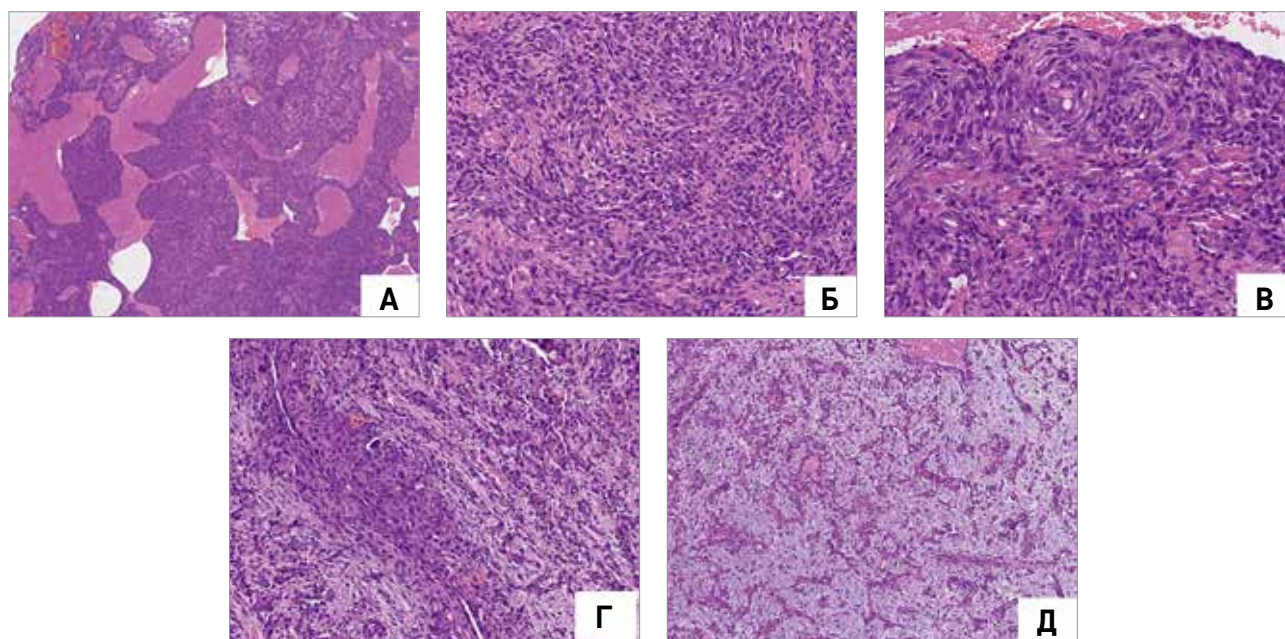
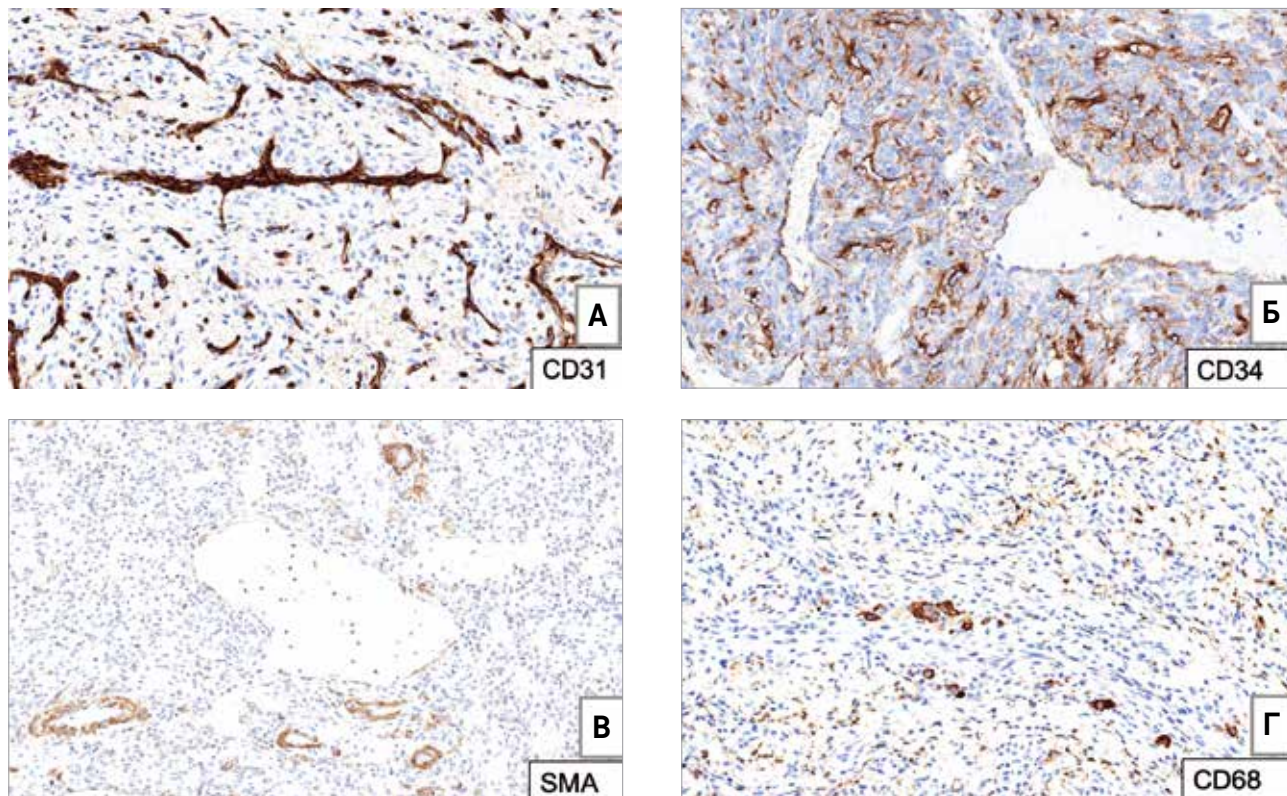


Рисунок 5**Иммуногистохимическое исследование**

А – с антителами к CD31 (экспрессия в эндотелии), $\times 200$; Б – с антителами к CD34 (экспрессия в эндотелии), $\times 200$; В – с антителами к SMA (экспрессия в перипицитах и гладкомышечных клетках), $\times 100$; Г – с антителами к CD68 (экспрессия в гистиоцитах и гигантских многоядерных клетках), $\times 200$

Figure 5**Immunohistochemistry**

А – with anti-CD31 (expression in endothelial cells), $\times 200$; Б – with anti-CD34 (expression in endothelial cells), $\times 200$; В – with anti-SMA (expression in pericytes and smooth muscle of the blood vessels wall), $\times 100$; Г – with anti-CD68 (expression in histiocytes and multinucleated giant cells), $\times 200$



В возрасте 2 месяцев ребенок был переведен в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для решения вопроса о тактике дальнейшей терапии.

При поступлении: фебрильная лихорадка. Рот полностью не закрывается из-за больших размеров языка. Язык деформирован. Под ним справа, а также по правому краю пальпируется плотное, безболезненное образование, по правому краю язык деформирован, отмечается гиперсаливация. На передне-боковой поверхности языка наблюдается эрозивная поверхность небольших размеров с белым фибриновым налетом. Отмечается значимое сужение просвета ротоглотки за счет образования. Дыхание свистящее, шумное, через трахеостому, из которой выделяется обильное слизисто-гнойное отделяемое. Одышка до 70/мин, сатурация до 95%, множественные влажные хрипы проводного характера. Питание осуществляется через назогастральный зонд.

Проведено обследование в следующем объеме:

- общий анализ крови: лейкоциты – $24 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 86 г/л, тромбоциты – $725 \times 10^9/\text{л}$;
- микробиологическое исследование крови: рост *Staphylococcus haemolyticus*;

– компьютерная томография головы и шеи: опухолевидное образование сосудистой природы;

– МРТ: в правых отделах ротоглотки с распространением на правые отделы языка (корень, тело и кончик) определяется опухолевидное образование (объем 14 см^3), которое интенсивно накапливает парамагнетик. Контуры образования четкие, бугристые. Характеристики опухоли больше соответствуют сосудистому образованию. Образование стенозирует просвет ротоглотки (рисунок 6).

На основании проведенных исследований был поставлен диагноз: основной – ГКАБ мягких тканей дна ротовой полости, языка, ротоглотки. Осложнение: сепсис, обусловленный *Staphylococcus haemolyticus*; стеноз ротоглотки, носитель трахеостомы.

Таким образом, тяжесть состояния была обусловлена как основным заболеванием и его осложнениями, так и течением септического процесса.

После постановки диагноза и купирования септического процесса ребенку была назначена комбинированная полихимиотерапия: 2-недельная метрономная терапия (циклофосфан в дозе $50 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ – 14 дней + винбластин в дозе 1 мг/м^2

3 раза в неделю) + липосомальная форма доксорубина (Келикс) в дозе 1 мг/кг 1 раз в 21 день.

После 2 курсов терапии выполнена контрольная МРТ (рисунок 7), по данным которой отмечается сокращение размеров образования на 57%, объем опухоли составил 6 см³.

После 4 курсов терапии была отмечена выраженная положительная клиническая динамика: язык

расположен в горизонтальной плоскости, его деформация выражена незначительно, корень выбухает меньше в полость ротоглотки и не соприкасается с задней стенкой глотки. Ребенок самостоятельно глотает, не поперхивается, язык участвует в акте глотания. Удален назогастральный зонд, питание осуществляется через рот. По данным контрольной МРТ отмечена дальнейшая положительная динамика –

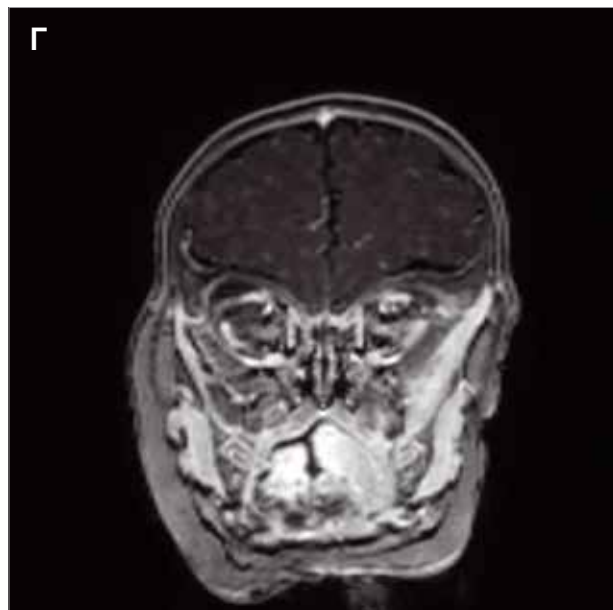
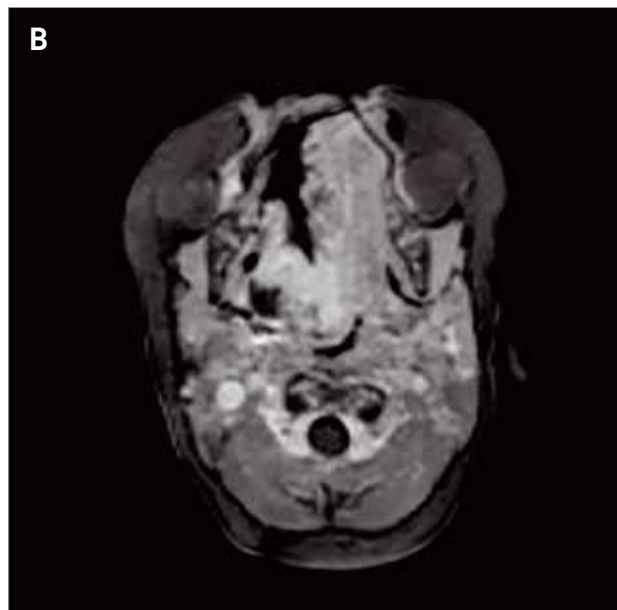
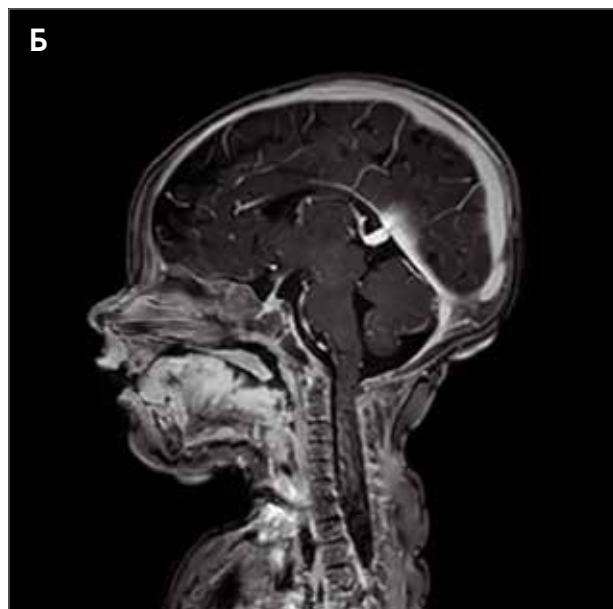
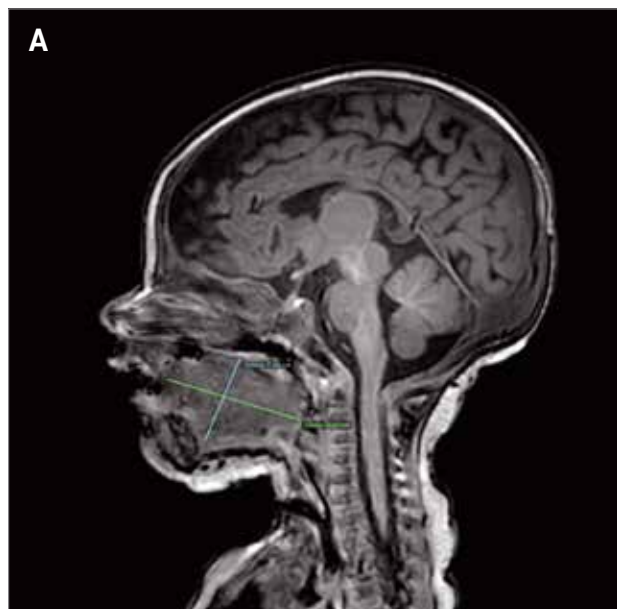
Рисунок 6

Инициальная МРТ образования ротоглотки: T1-взвешенные изображения (T1-ВИ) в режиме 3D TEE. А – нативное исследование (сагиттальная проекция). Отмечается увеличение размеров языка. Орган занимает всю ротовую полость, имеет неправильную форму, неровные контуры; Б–Г – исследование после внутривенного введения контрастного вещества (сагиттальная, аксиальная, корональная проекции). Выявляется образование в правой половине языка с бугристыми контурами. Образование интенсивно и неравномерно повышает МР-сигнал после введения контрастного вещества как на уровне тела, так и в корне языка. Размеры образования 44 × 29 × 22 мм (сагиттальный/корональный/вертикальный размеры), объем 14 см³. Обычная архитектоника мышцы языка не прослеживается.

Figure 6

Initial MRI of oropharyngeal neoplasm. T1-weighted images 3D TEE

A – native investigation (sagittal projection). On the sagittal T1-weighted image an increase in the size of the tongue is noted. The tongue occupies the entire oral cavity, has an irregular shape, uneven contours; Б–Г – investigation after intravenous administration of a contrast agent (sagittal, axial, coronal projections). The neoplasm of the right half of the tongue with tuberos contours intensively and unevenly increases the MR signal after the administration of a contrast agent both at the level of the body and at the root of the tongue. The size of neoplasm 44 × 29 × 22 mm (sagittal/coronal/vertical), volume of neoplasm 14 cm³. The usual architectonics of the tongue muscle isn't traced



сокращение размеров образования еще на 12%, объем 5,6 см³.

После 6 курсов терапии ребенку была удалена трахеостома в связи с полным восстановлением проходимости верхних дыхательных путей. На контрольной МРТ отмечается трансформация структуры опухоли с уменьшением ее объема на 80% по сравнению с начальным (объем образования составил 4 см³).

Всего ребенку было проведено 8 курсов метрономной терапии и выполнено 8 введений Келикса. Длительность терапии составила 8 мес.

Таким образом, в результате проведенной терапии было отмечено сокращение размеров образования на 80% и восстановление проходимости воздухоносных и пищеварительных путей, а также разрешение инфекционных очагов.

В дальнейшем (через 6 мес после окончания терапии) была проведена контрольная МРТ (рисунки 8), которая подтвердила статус ремиссии: в правых отделах языка и ротоглотки объемных патологических образований не выявлено. Период наблюдения (от окончания терапии до момента написания статьи) составляет 36 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

Данный клинический случай уникален по многим параметрам. Прежде всего, конечно, из-за редкости гистологического варианта сосудистой опухоли, а также крайне неблагоприятной ее локализации (ротоглотка), которая неизбежно приводит к глубокой инвалидизации (нарушение акта жевания и естественного пассажа пищи; перекрытие просвета пище-

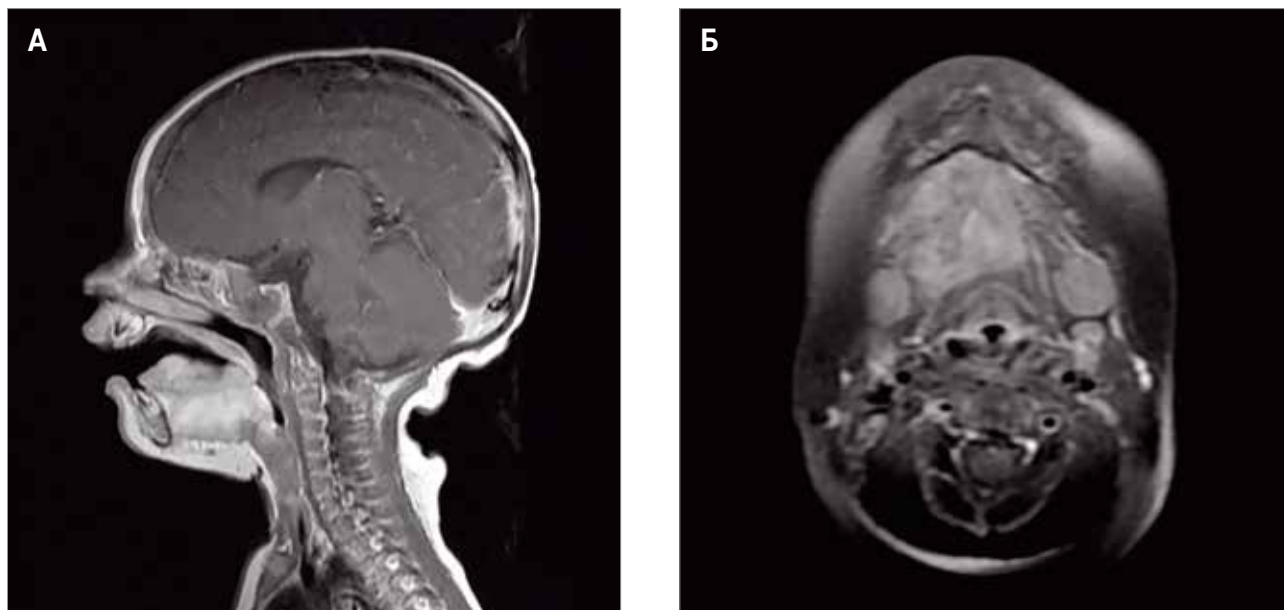
вода и верхних дыхательных путей). Особенности локализации была также обусловлена и невозможность проведения не только радикальной операции, но и резекции опухоли. Единственно возможным эффективным методом лечения, по данным зарубежных авторов, является назначение IFN- α . Однако от данной терапии было решено воздержаться ввиду тяжелых, порой инвалидизирующих побочных эффектов препарата. Его возможная эффективность несопоставима с побочными действиями, которые не ограничиваются обратимыми (наиболее частые – псевдогриппозный синдром в виде температуры, миалгий; гематологическая токсичность – нейтропения и печеночная токсичность – цитолиз, гипотиреоз), а могут приводить к потенциально серьезным, необратимым – неврологическим осложнениям в виде спастической диплегии и задержки развития [29]. Неврологические осложнения обычно наблюдаются у детей до 1 года, что значительно ограничивает его использование. Конечно же, назначение терапии с заведомо известной значимой нейротоксичностью, которая может развиваться в 10–30% случаев, ребенку с уже имеющимися тяжелыми жизнеугрожающими осложнениями, казалось невозможным. Ранее накопленный нами опыт лечения сосудистых опухолей, которые так же, как и ГКАБ, обладают локально агрессивным инфильтративным ростом и относятся к опухолям с промежуточным злокачественным потенциалом, а именно капошиформной гемангиоэндотелиомы [30], позволил предположить, что метрономная терапия в комбинации с пегилированной липосомальной формой доксорубицина (Келикс) может оказаться эффективной и при данном

Рисунок 7

Контрольная МРТ образования ротоглотки (сагиттальная и аксиальная проекции)

Figure 7

Control MRI of the oropharyngeal neoplasm (sagittal and axial projections)



гистологическом варианте. ГАБ и капишиформная гемангиоэндотелиома характеризуются низким пролиферативным потенциалом. Возможно, именно эта особенность позволяет достичь прекрасных результатов при использовании пегелированной липосомальной формы препарата.

Доксорубицина гидрохлорид – цитотоксический антрациклиновый антибиотик, выделяемый из *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Препарат относится к ингибиторам топоизомеразы II. Полагают, что

цитотоксический эффект обусловлен его способностью ингибировать синтез ДНК, РНК и белков путем внедрения доксорубицина между соседними парами оснований двойной спирали ДНК, что препятствует ее раскручиванию для последующей репликации. Пегелированная липосомальная форма препарата обладает рядом преимуществ фармакокинетики, что обусловлено строением препарата:

1. Липосомы содержат поверхностно связанные гидрофильные полимеры метоксиполиэтиленгликоля

Рисунок 8

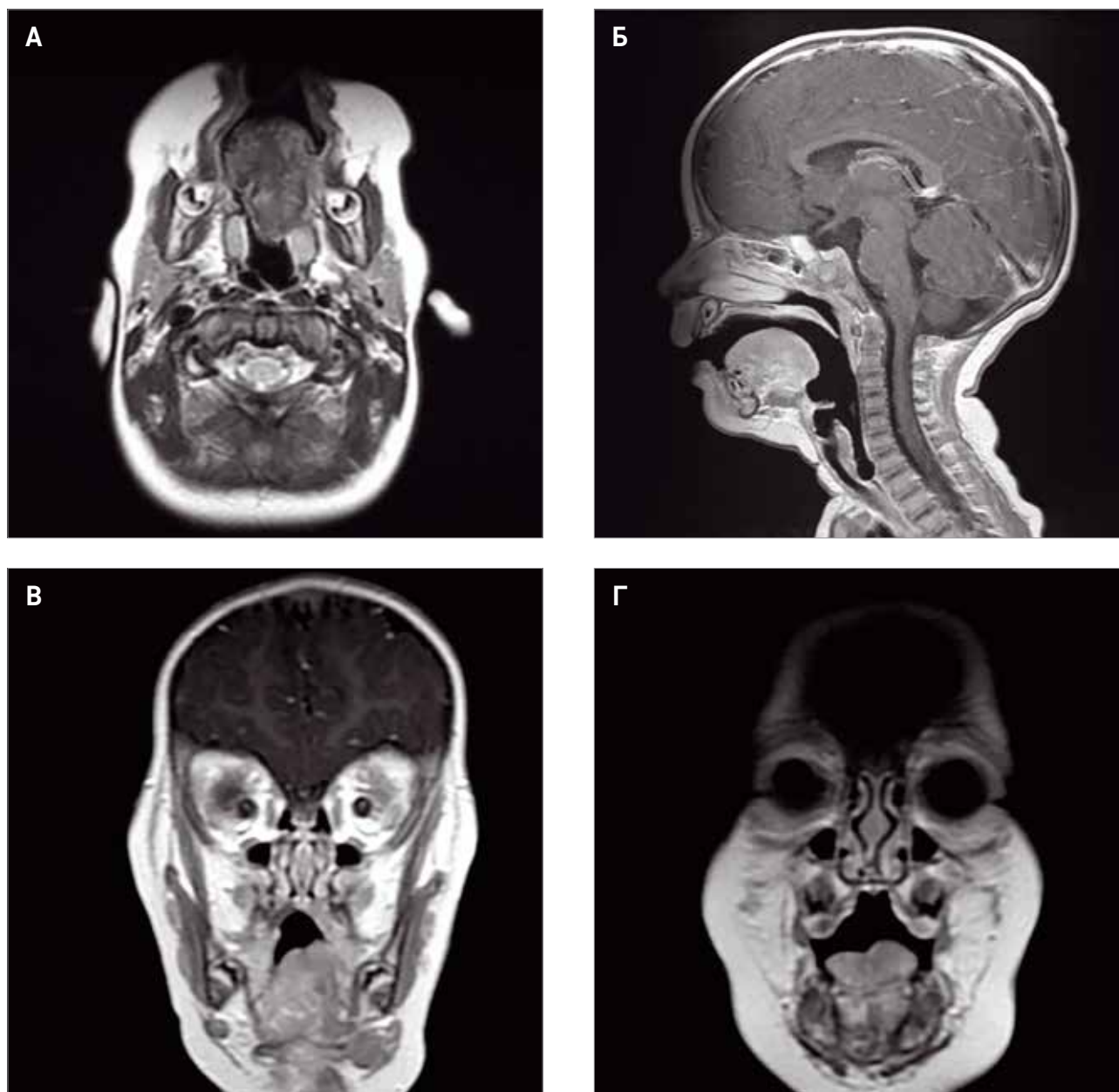
Контрольная МРТ образования ротоглотки спустя 6 мес от окончания терапии

А – нативное T2-ВИ в аксиальной проекции: прослеживается нормальная архитектура мышц языка, участков патологического МР-сигнала не выявлено; Б–Г – T1 FSE (постконтрастные серии в сагитальной и корональной проекциях): отмечается типичное равномерное контрастирование мышц языка. Контуры языка четкие, ровные. После введения контрастного вещества участков патологического повышения МР-сигнала в тканях языка не выявлено

Figure 8

Control MRI of oropharyngeal neoplasm 6 months after the end of therapy

A – native T2 weighted image in axial projection: normal architectonics of the tongue muscle is traced; no areas of pathological MR signal were detected; Б–Г – T1 FSE post-contrast series in sagittal and coronal projections: uniform contrasting of the tongue muscle. The contours of the tongue are clear, even. After the administration of a contrast agent no areas of pathological MR signal were detected



(рисунок 9). Эти линейные группы метоксиполиэтиленгликоля создают выступающую над поверхностью липосом защитную оболочку, уменьшающую возможность взаимодействия между липидной двухслойной мембраной и компонентами плазмы, что позволяет удлинить время циркуляции молекулы в кровотоке (низкая проницаемость и внутренняя водная буферная система позволяют удерживать доксорубин внутри липосомы во время его циркуляции в кровотоке).

2. Достаточно малый размер пегилированных липосом (средний диаметр приблизительно 100 нм) позволяет им проникать через дефекты кровеносных сосудов опухоли. Доксорубин становится биодоступным после трансудации липосом и их попадания в ткани (рисунок 10).

Таким образом, особенности фармакокинетики (длительный клиренс) и очень высокая биодоступность (медленное высвобождение доксорубина непосредственно в ткани опухоли после трансудации мелких липосом через сеть кровеносных сосудов опухоли), а также низкая миело- и кардиотоксичность позволили остановить выбор на этом препарате.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированная химиотерапия с использованием пегилированной липосомальной формы доксорубина позволила достичь полного клинического ответа с восстановлением проходимости дыхательных и пищеварительных путей, вернув ребенка к полноценной жизни. Безусловно, эффективность данной комбинации химиопрепаратов при ГКАБ требует дополнительных доказательств, но в настоящее время она дает надежду на возможность полного выздоровления при данном тяжелом варианте сосудистой патологии, позволяя избежать травмирующих оперативных вмешательств и инвалидизации маленьких пациентов, а также грозных неврологи-

Рисунок 9
Строение липосомальной формы доксорубина

Figure 9
The structure of the liposomal form of doxorubicin

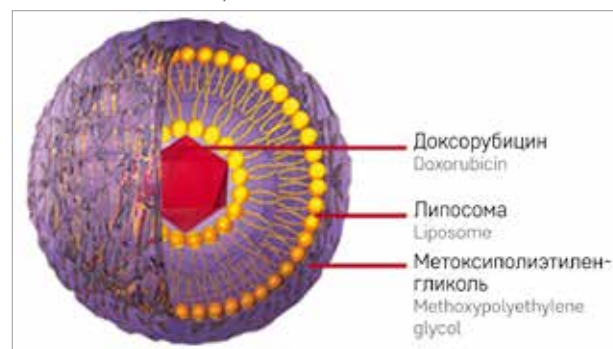
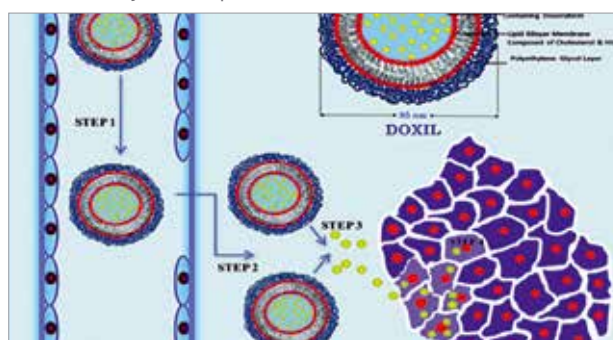


Рисунок 10
Биодоступность липосомальной формы доксорубина

Figure 10
Bioavailability of the liposomal form of doxorubicin



ческих осложнений при использовании препаратов интерферона.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Khachatryan L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7265-0414>

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

Литература

- Gonzalez-Crussi F., Chou P., Crawford S.E. Congenital, infiltrating giant-cell angioblastoma. A new entity? Am J Surg Pathol 1991; 15 (2): 175–183.
- WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and bone IARC 2020
- ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies Available at: <http://issva.org/classification>. Accessed 27.03.2021.
- Wechsler J. Pathologie cutanée tumorale. 2nd edition. 2016. P. 247.
- Vargas S.O., Perez-Atayde A.R., González-Crussi F., Kozakewich H.P. Giant cell angioblastoma. Three additional occurrences of a distinct pathologic entity. Am J Surg Pathol 2001; 25 (2): 185–96.
- Mao R.J., Li Q.M., Guo Y.M., Li W.Q., Fan C.S., Zhu X.Z. Clinicopathologic study of giant cell angioblastoma. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi 2011; 39 (11): 752–6.
- Mao R.J., Jiang Z.M., Zhang H.Z., Zhu X.Z., Zhang Q.L. Clinical and pathological characteristics of giant cell angioblastoma: a case report. Diagn Pathol 2012; 7: 113.

8. Marler J.J., Rubin J.B., Trede N.S., Connors S., Grier H., Upton J., et al. Successful antiangiogenic therapy of giant cell angioblastoma with interferon alfa 2b: report of 2 cases. *Pediatrics* 2002; 109 (2): E37.
9. Yu L., Weng Lao I., Wang J. Giant cell angioblastoma of bone: four new cases provide further evidence of its distinct clinical and histopathological characteristics. *Virchows Arch* 2015; 467 (1): 95–103.
10. Crivell-Ochsner S., Bode-Le-sniowska B., Nussbaumer-Ochsner Y., Fuchs B. Giant cell angioblastoma in an adult: a unique presentation. *Rare Tumors* 2013; 5 (3): e27.
11. Ma Y., Du R., Zheng J., Ma R., Xiao X., Chen L., et al. Giant cell angioblastoma in the femur: three additional pediatric cases provide more data of its clinicopathological features. *Int J Clin Exp Pathol* 2016; 9 (6): 6334–41.
12. Zhang R.-Y., Miao X.-M., Gao Z., Tian H.-S., Chen S. Multiple bone giant cell angioblastomas in children: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Med* 2018; 11 (11): 12745–51.
13. Caraglia M., Marra M., Tagliaferri P., Lamberts S.W., Zappavigna S., Misso G., et al. Emerging strategies to strengthen the anti-tumour activity of type I interferons: overcoming survival pathways. *Curr Cancer Drug Targets* 2009; 9 (5): 690–704.
14. Пейдж К., Кертис М., Уокер М., Хоффман Б. Фармакология. Клинический подход. Пер. с англ.; под ред. Б.К. Романова. М.: Логосфера; 2012. 744 с.
15. Delmontte N., Curti C., Motana M., Crozet M., Vanelle P., Gensollen S. Mise au point sur traitement de l'hémangiome du nourrisson par beta-bloquant. *Thérapies* 2012; 67 (3): 257–65.
16. Folkman J., Mulliken J.B., Ezekowitz R.B. Antiangiogenic therapy of haemangiomas with interferon A. The clinical applications of the interferons. London, England: Chapman Hall Medical; 1997. Pp. 255–265.
17. Fleischmann W., Fleischmann C. Mechanism of interferon's antitumor actions. In: Baron S., Coppenhaver D., Dianzini F., eds. *Interferon: Principles and Medical Applications*. Galveston, TX: University of Texas Medical Branch; 1992. Pp. 299–310.
18. Brouty-Boye D., Zetter B. Inhibition of cell motility by interferon. *Science* 1980; 208: 516–8.
19. Stephan D., Weltin D., Chapelon D., Da Silva A., Lugniers C. Angiogenèse: de la physiologie à la thérapeutique. *Réanim Urgences* 2000; 9: 534–44.
20. Takahashi K., Mulliken J.B., Kozakewich H.P.W., Rogers R., Folkman J., Ezekowitz R.A.B. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J Clin Invest* 1994; 93: 2357–64.
21. Presta M., Dell'Era P., Miyola S., Moroni E., Ronca R., Rusnati M. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16 (2): 159–78.
22. White C., Sondheimer H.M., Crouch E.C., Wilson H., Fan L.L. Treatment of pulmonary hemangiomatosis with recombinant interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1989; 320: 1197–200.
23. Katz H.P., Askin J. Multiple hemangioma with thrombopenie: an unusual case with comments on steroid therapy. *Am J Dis Child* 1968; 115 (3): 351–7.
24. Groopman J.E., Gottlieb M.S., Goodman J., Mitsuyasu R.T., Conant M.A., Prince H., et al. Recombinant alpha-2 interferon therapy for Kaposi's sarcoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 100 (5): 671–6.
25. Orchard P., Smith C.M., Woods W.G., Day D.L., Dehner L.P., Shapiro R. Treatment of haemangioendotheliomas with alfa interferon. *Lancet* 1989; 2: 565–7.
26. Singh R., Gutman M., Bucana C.D., Sanchez R., Llansa N., Fidler I.J. Interferons alfa and beta down-regulate the expression of basic fiblast growth factor in human carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 4562–6.
27. Ezekowitz R., Mulliken J.B., Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1456–63.
28. Herron M.D., Coffin C.M., Vanderhooft S.L. Tufted angiomas: variability of clinical morphology. *Pediatr Dermatol* 2002; 19 (5): 394–401.
29. Michaud A.P., Bauman N.M., Burke D.K., Manaligod J.M., Smith R.J.H. Spastic diplegia and other motor disturbances in infants receiving interferon alpha. *Laryngoscope* 2004; 114: 1231–6.
30. Хачатрян Л.А., Масчан А.А., Орехова Е.В., Новичкова Г.А. Терапия детей с синдромом Казабаха-Мерритт. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2018; 97 (4): 125–34.

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 26.04.2020
Принята к печати 15.05.2021

Контактная информация:

Кугушев Александр Юрьевич,
канд. мед. наук, врач – пластический хирург, детский хирург, детский онколог отделения челюстно-лицевой хирургии Российской детской клинической больницы ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доцент кафедры хирургии с курсом онкологии и реконструктивно-пластической хирургии детского возраста ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 119571, Москва, Ленинский проспект, 117
E-mail: drkugushev@gmail.com

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-168-177

Клинический случай атипичной злокачественной формы меланотической нейроэктодермальной опухоли младенца

А.В. Лопатин^{1,2}, А.Ю. Кугушев^{1,2}, Н.С. Грачев^{1,2}, С.А. Ясонов¹, Н.И. Пономарева¹, Д.В. Рогожин^{1,2}, А.В. Пшонкин²

¹Российская детская клиническая больница ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

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

Меланотическая нейроэктодермальная опухоль младенцев – редкое образование с преимущественным поражением костей черепа и дебютом на первом году жизни. В настоящий момент описано около 500 наблюдений, в 6% из них отмечалось злокачественное течение заболевания, лечение которого не протоколировано и часто безрезультатно. С июля 2018 г. по ноябрь 2019 г. в условиях Российской детской клинической больницы г. Москвы проходил лечение ребенок в возрасте 2 лет 4 месяцев с быстрорастущим образованием верхней челюсти слева, распространяющимся через орбиту в переднюю черепную ямку. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Ребенок получил курс полихимиолучевого лечения с этапным хирургическим удалением образования. Проведенный курс химиолучевого лечения по стандарту ICE позволил значительно уменьшить опухоль в объеме и провести циторедуктивную операцию с удалением образования верхней челюсти. Последующий курс CWS-2009 для NRSTS HR-group и лучевая терапия привели к дальнейшему регрессу интраорбитального и интракраниального компонентов новообразования, что позволило радикально провести удаление остаточного опухолевого конгломерата. При этапном обследовании данных за метастатические очаги выявлено не было. Поведение злокачественной формы меланотической нейроэктодермальной опухоли младенцев непредсказуемо, поэтому в случае массивного поражения структур лицевого черепа, когда операция сопряжена с высокими рисками функционального и косметического дефицитов, необходимо рассмотреть возможность предоперационной химиотерапии в целях уменьшения объема опухоли и интраоперационной кровопотери. Кроме того, химиотерапия в сочетании с резекцией образования позволяет минимизировать риск местного рецидива или метастазирования.
Ключевые слова: прогенома, меланотическая нейроэктодермальная опухоль, злокачественный вариант

Лопатин А.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 168–177. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-168-177

A case report of atypical malignant melanotic neuroectodermal tumor of infancy

A.V. Lopatin^{1,2}, A.Yu. Kugushev^{1,2}, N.S. Grachev^{1,2}, S.A. Yasonov¹, N.I. Ponomareva¹, D.V. Rogozhin^{1,2}, A.V. Pshonkin²

¹Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Correspondence:

Alexander Yu. Kugushev,
cand. med. sci., a plastic surgeon, a pediatric surgeon, a pediatric oncologist at the Department of Maxillofacial Surgery at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of Russia, an associate professor at the Department of Surgery with a Course in Oncology and Pediatric Reconstructive Plastic Surgery at the D. Rogachev NMRCPOI of Ministry of Healthcare of Russia
Address: 117 Leninsky Prosp., Moscow 119571, Russia
E-mail: drkugushev@gmail.com

Melanotic neuroectodermal tumor of infancy is a rare neoplasm that predominantly involves cranial bones and tends to occur during the first year of life. About 500 cases have been described in the literature to date; 6% of them have been reported to be malignant. Treatment for these malignant tumors was not documented and often turned out to be ineffective. Here we report a case of a child aged 2 years and 4 months who presented with a rapidly growing mass in the maxillary region spreading through the orbit into the anterior cranial fossa. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications. He was treated at the Russian Children's Clinical Hospital from July 2018 to November 2019. The child underwent chemoradiation and staged surgical removal of the tumor. Treatment with ICE and radiation therapy led to a significant reduction of the tumor volume and enabled us to perform cytoreductive surgery with the removal of the mass in the maxilla. Further treatment according to the CWS 2009 guidance for high-risk patients with NRSTS (Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcoma) and radiation therapy resulted in further regression of intraorbital and intracranial components of the tumor and we performed a radical resection of the residual tumor conglomerate. Investigations during the course of treatment revealed no signs of metastatic involvement. The behavior of malignant melanotic neuroectodermal tumors of infancy is unpredictable, that is why in case of the massive involvement of the facial bones when surgery is associated with a high risk of functional impairment or cosmetic deformity, one should consider preoperative chemotherapy to reduce tumor size and intraoperative blood loss. Moreover, chemotherapy in combination with resection makes it possible to minimize the risk of local relapse or metastasis.

Key words: progenoma, melanotic neuroectodermal tumor, malignant variant

Lopatin A.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 168–177.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-168-177

Меланотическая нейроэктодермальная опухоль младенцев (МНОМ) – редкая пигментированная неоплазия, которая обычно развивается в первые два года жизни. Впервые это заболевание описал E. Krompacher в 1918 г. как меланотическую карциному [1]. МНОМ имела множество синонимов и ранее из-за ее неопределенного происхождения описывалась как меланотическая прогенома, меланотическая адамантинома, меланотическая гамартома, меланоамелобластома, пигментированный эпюлис, пигментированная адамантинома, врожденная меланокарцинома и опухоль из зачатков сетчатки. После выявления увеличения уровня ванилилминдальной кислоты (E.D. Borello и R.J. Gorlin, 1966 г.) и катехоламинов (S. Hoshino и соавт., 1994 г.) в моче у пациентов с МНОМ стало возможно идентифицировать происхождение образования из нервного гребня и объяснить двухфазную популяцию эпителиоидных меланогенных и нейробластоподобных клеток [2, 3].

В настоящий момент описано менее 500 случаев наблюдения данного заболевания. Самый большой систематический обзор включает 472 случая [4]. Заболевание дебютирует на первом году жизни без полового доминирования, хотя, по мнению B. Kruse, чаще встречается у мальчиков [5]. Опухоль преимущественно поражает верхнюю челюсть (70%), затем череп (11%) и нижнюю челюсть (6%), хотя описаны случаи поражения эпидидимиса, средостения, яичника, матки и костей конечностей [2, 6–8]. Данная опухоль классифицируется как доброкачественная, но агрессивная. Озлокачествление описано в редких случаях на основании гистологического исследования или выявления метастазов [9].

Прогноз заболевания в целом хороший, несмотря на высокую скорость роста образования. Хирургическое вмешательство является первой линией терапии, однако нет единого мнения об объеме резекции и интраоперационных краях. С этим может быть связана относительно высокая частота рецидивов – от 10 до 27%, а в случае поражения нижней челюсти – до 33%, несмотря на их преимущественно доброкачественную природу [7, 10–15]. Однако в 25 случаях описан злокачественный вариант течения [5, 16]. Использование полихимио- и лучевой терапии в этом случае позволяет снизить заболеваемость и смертность у таких пациентов [12, 17–19].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. В отделение челюстно-лицевой хирургии Российской детской клинической больницы г. Москвы в

2018 г. обратились родители ребенка в возрасте 2 лет 4 месяцев с жалобой на прогрессивно увеличивающееся в течение 1 мес образование в области верхней челюсти слева. В медицинском учреждении по месту жительства данное состояние было расценено как киста прорезывания, в связи с чем ребенку выполнено удаление зуба и надрез в области этого образования, после чего в течение недели отмечался бурный рост опухоли. Ребенок обследован по месту жительства, проведена компьютерная томография черепа, по данным которой обнаружено мягкотканное образование в области верхней челюсти, распространяющееся в подвисочную ямку.

При первичном осмотре ребенка: левые отделы лица были резко деформированы за счет мягкотканного плотного образования. Глазное яблоко слева смещено кнутри относительно здоровой стороны. Пальпация образования вызывала беспокойство у ребенка. Пальпаторно: плотное образование, без четких границ и краев. Кожные покровы над опухолью подвижны. В полости рта деформация альвеолярного отростка верхней челюсти слева и неба. В области 63–65-го зубов переходная складка сглажена, плотная при пальпации, зубы интактны (рисунки 1). По данным ультразвукового исследования слева подчелюстная и щечная области резко утолщены за счет гипоехогенного образования в подкожно-жировом слое с усиленным кровотоком, размерами до 27–47 мм в передне-заднем направлении, с довольно ровными четкими контурами, неоднородной структуры за счет гиперэхогенных включений.

Для верификации диагноза ребенку проведена тонкоигольная пункционная биопсия, по ее результатам выявлена гипоклеточная строма, в которой гнездно располагались скопления мелких гиперхромных клеточных элементов с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением и немногочисленными, дискретно лежащими крупными клетками, по морфологическим характеристикам напоминающие ганглиозные клетки. К сожалению, оценить цитологические характеристики мелкоклеточного компонента было затруднительно. При иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия S100 на стромальном компоненте, Synaptophysin и Chromogranin – на мелкоклеточном компоненте, ALK D5F3 – на ганглиозных клетках. Не получено экспрессии CD34, Myogenin и Melan A. Реакции с анти-РСК и HMB45 оценить затруднительно. На основании проведенного исследования у ребенка заподозрена ганглионейробластома, однако скудное количество материала не позволяло высказаться однозначно.

В связи с наличием продолженного роста в ходе обследования ребенку проведена повторная компьютерная томография для решения вопроса о возмож-

ности резекции образования (рисунк 2). По данным мультиспиральной компьютерной томографии в левой височно-щечной области с распространением в парафарингеальное пространство, полость рта, носа, левую орбиту, а также интракраниально определялось массивное бугристое многоузловое образование, размерами $84 \times 101 \times 96$ мм, плотностью 26–42 HU при нативном исследовании, с преимущественно периферическим типом накопления контрастного вещества (до 82 HU), с гиподенсивными зонами без признаков контрастного усиления (некротические изменения). С большой долей вероятности

образование исходит из альвеолярного отростка верхней челюсти, отмечается его деструкция, деформация слева с крупной склеротической зоной с неровными фестончатыми контурами в области левой гайморовой пазухи, ее стенки истончены, имеются признаки деструкции, также деформированы левое большое крыло клиновидной кости, левая ветвь нижней челюсти, левая скуловая кость, частично лизированы венечный отросток ветви нижней челюсти и задние отделы скуловой дуги. Опухоль оккупирует подвисочную, височную и крылонебную ямки, область левой гайморовой пазухи, прорас-

Рисунок 1

Ребенок В., 2 года 4 месяца. Внешний вид при поступлении в стационар

Figure 1

Pictures of the child V., aged 2 years 4 months, taken at admission

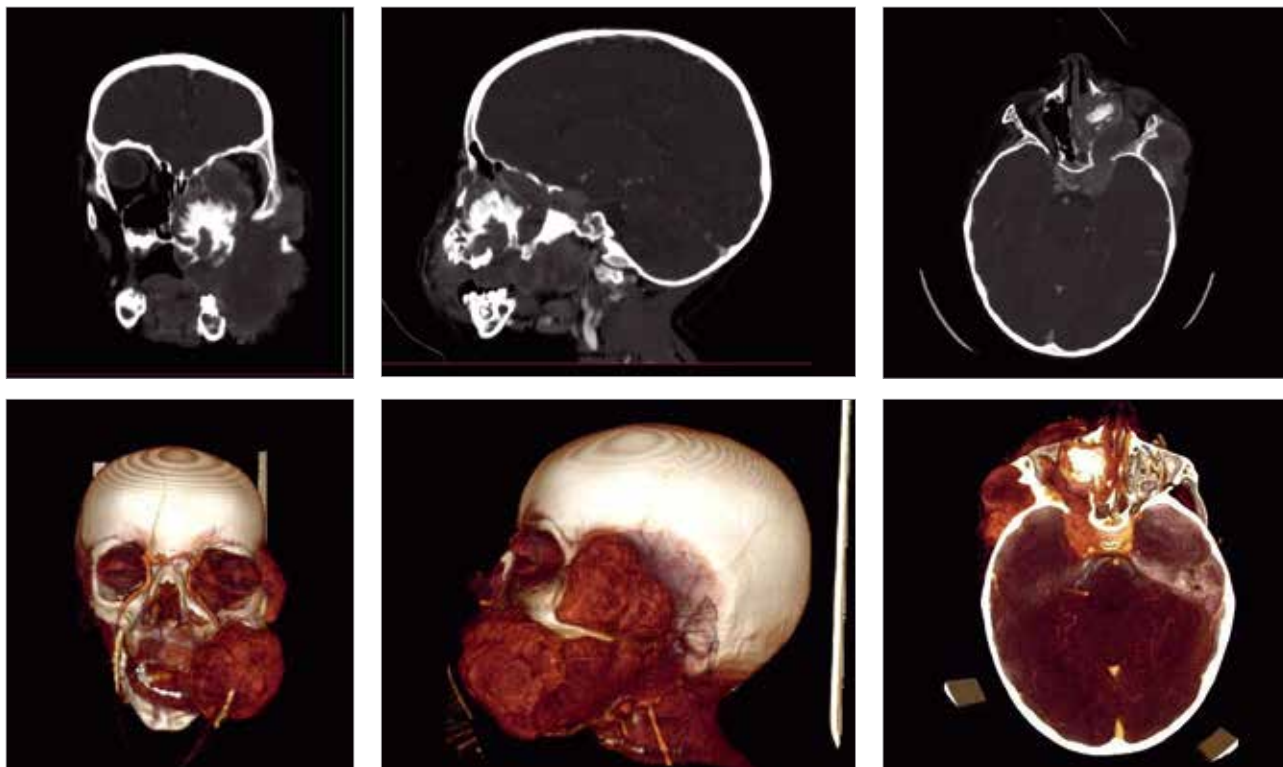


Рисунок 2

Компьютерная томография с трехмерной реконструкцией и контрастированием сосудов

Figure 2

Computed tomography with three-dimensional reconstruction and contrast enhancement of blood vessels



тает левые носовые раковины, ячейки решетчатой кости, распространяется в полость рта и носоглотки, а также в левую орбиту (интраорбитальный узел размерами 32 × 28 × 30 мм), вызывая экзофтальм, зрительный нерв в дистальных отделах не определяется, очевидно, вовлечен в образование. Через расширенную верхнюю глазничную щель опухоль также проникает интракраниально в параселлярную область слева, инфильтрируя левый кавернозный синус, муфтообразно охватывает левую внутреннюю сонную артерию на данном уровне, распространяется влево, негрубо компримируя медиальные отделы полюса височной доли. В толще образования и по его нижней и передней поверхности проходят артериальные сосуды из системы наружной сонной артерии (язычная и лицевая ветви). Внутренняя сонная артерия и вена на экстракраниальном уровне проходят по его заднему краю. Образование прорастает левую стенку носоглотки, резко суживая ее просвет, перекрывает валик слуховой трубы, вследствие чего отмечается нарушение пневматизации и отек слизистой полости среднего уха и воздушных клеток пирамиды височной кости слева. Визуализируются увеличенные округленные подчелюстные узлы слева, размерами до 18 × 24 мм, околоушные – размерами до 7 × 13 мм, с признаками активного контрастного усиления, множественные мелкие лимфатические узлы боковых отделов шеи. Наблюдается реактивный отек слизистой в левой половине основной пазухи с тотальным нарушением пневматизации, левой половины лобной пазухи. Опухоль расценена как злокачественное новообразование, вероятнее всего, саркоматозной природы.

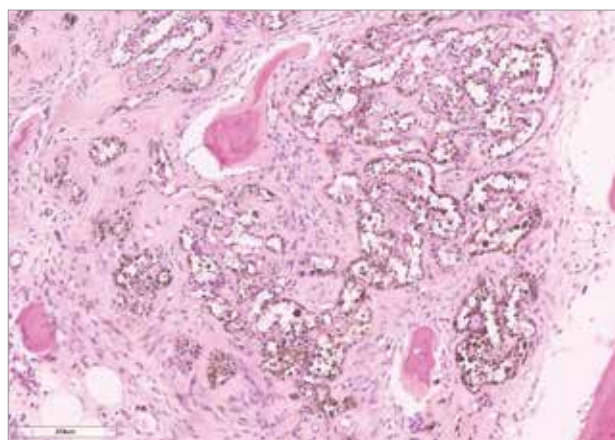
В связи с неясным диагнозом и агрессивным течением в целях верификации диагноза проведена открытая биопсия, в ходе которой выполнен забор биопсийного материала в объеме не менее 5 см³ для гистологического исследования. Гистологическая картина была идентична описанной при первой биопсии: мелкоклеточный компонент деформирован, оценить цитологические характеристики не представлялось возможным, а крупные клетки расположены преимущественно дискретно с обильной гранулярной цитоплазмой без интрацитоплазматического или стромального пигмента. Проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к анти-HMB45, Melan A, S100, PCK, Synaptophysin, Chromogranin A, NSE, Ki-67. Получено аналогичное распределение – нейрональные и нейроэктодермальные маркеры экспрессируются мелкоклеточной фазой опухоли, строма – S100, крупные клетки – PCK и HMB45. Дополнительно исследован TFE3, результат негативный. Проллиферативная активность по Ki-67 порядка 70% в мелкоклеточном компоненте и не более 20% в остальных. Однозначно интерпретиро-

вать гистологические изменения не представлялось возможным. Однако, основываясь на иммунофенотипе, возрасте пациента, локализации образования, отсутствии данных об иных очагах поражения (по данным ультразвукового исследования брюшной и грудной полости), данная гистологическая картина соответствует МНОМ. Выполнен пересмотр гистопрепаратов в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко – диагноз МНОМ подтвержден (рисунок 3).

Рисунок 3

Гистологическая картина образования с множественным отложением пигмента коричневого цвета. Окраска гематоксилином и эозином, × 100

Figure 3
Histological appearance of the tumor, with multiple areas of brown pigment deposition. H&E, × 100



Учитывая возраст дебюта и активный рост заболевания, данный тип расценен как злокачественный вариант. При мультиспиральной компьютерной томографии тела выявлен подозрительный на метастаз участок в подкожно-жировой клетчатке латеральной поверхности правого бедра (уровень тазобедренных суставов) плотностью 23–28 HU на нативных сканах, накапливающий контраст до 46–48 HU. Других дополнительных образований в брюшной полости, забрюшинном пространстве и полости малого таза не обнаружено. При скинтиграфии всего тела отмечено локальное накопление радиофармпрепарата в области образования, данных за наличие метастазов получено не было.

Учитывая характер образования, скорость роста, распространение в полость черепа, дефицит пластического материала для проведения радикальной операции (орбитофациальная резекция), начато химиотерапевтическое лечение. В связи с редкостью образования и отсутствием протокола лечения проведен универсальный курс для мягкотканых сарком по схеме ICE в объеме 2 блоков.

По данным контрольной компьютерной томографии отмечалась умеренная положительная динамика в виде сокращения общего размера многоузлового образования. Стал доступен для визуа-

лизации зрительный нерв в среднем и дистальном сегментах, который интимно прилежал к опухолевому узлу, однако граница между ними четко не прослеживалась. Кроме того, уменьшилась в размере интракраниальная часть на уровне левого кавернозного синуса. Структура образования стала с многочисленными кальцинатами и некротическими зонами. Вовлеченные в образование кости уплотнились. Учитывая положительную динамику после применения химиотерапии, перед оперативным этапом лечения проведен третий блок ICE, на фоне которого отмечалось дальнейшее сокращение опухолевых масс.

В связи с сохранением интраорбитального и интракраниального компонентов ребенку выполнено циторедуктивное удаление образования верхней челюсти слева трансфациальным доступом со взятием подчелюстных лимфоузлов (рисунок 4).

Гистологическое исследование удаленного фрагмента: ткань плохо ограниченной опухоли с инвазивным ростом между костными трабекулами и очаговыми кровоизлияниями. Образование состояло преимущественно из соединительнотканного компо-

Рисунок 4

Удаленный узел верхней челюсти

Figure 4

Gross appearance of the resected maxillary lesion

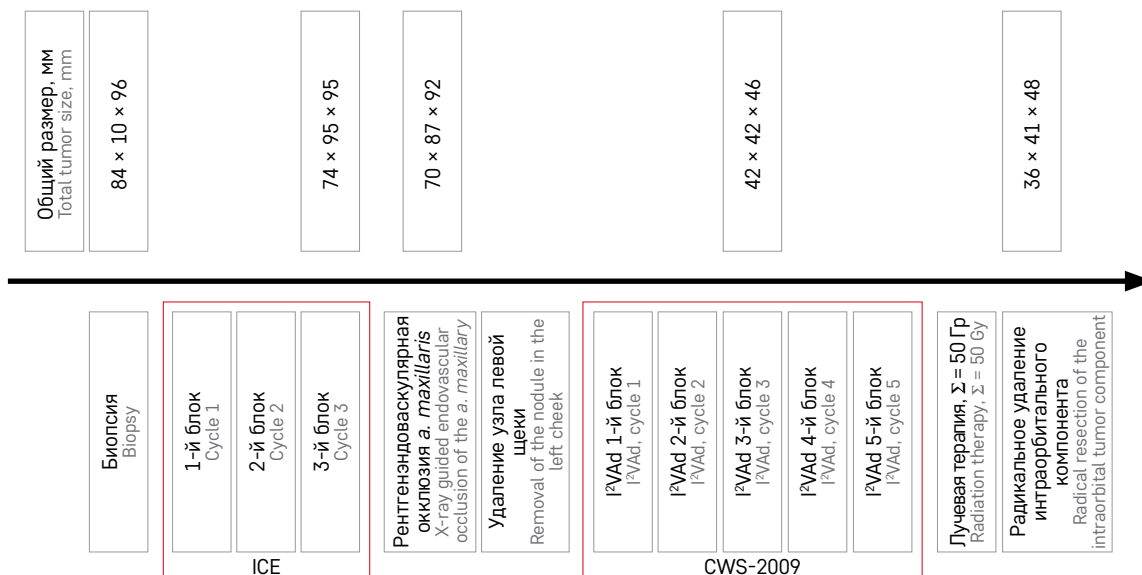


Рисунок 5

Схема лечения

Figure 5

Treatment schedule



нента с неравномерным распределением крупных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой и эксцентричными относительно гиперхромными ядрами. Подобная гистологическая картина расценена как индуцированные посттерапевтические изменения II степени.

В связи с оставлением интракраниальной и интраорбитальной частей образования проведен курс полихимиотерапии по протоколу CWS-2009 для NRSTS HR-group, состоящий из 5 блоков. На фоне проводимой полихимиотерапии отмечалась дальнейшая положительная динамика в виде сокращения опухолевых масс, однако со стороны интраорбитального ретробульбарного узла динамика была минимальной – образование продолжало медленно сокращаться в размерах (на 1–2 мм) после каждого блока, при этом его топографическое взаимодействие со зрительным нервом и медиальной прямой мышцей оставалось прежним.

В целях консолидации опухолевого процесса проведена конформная лучевая терапия по методике IMRT с использованием индивидуальных средств фиксации (вакуумный матрас, термостатическая маска). Терапия проводилась на область инициального распространения опухоли (левая височно-щечная область с распространением в парфарингеальное пространство, полость рта, носа, левую орбиту, интракраниально). Была выбрана методика классического фракционирования: 1 раз в день (разовая очаговая доза 1,8 Гр), 5 дней в неделю с достижением суммарной очаговой дозы в 50,4 Гр.

Проведенный курс полихимио- и лучевой терапии в течение 1 года позволил значительно сократить объем опухолевых масс и предотвратить метастазирование (рисунок 5).

Ребенку проведено радикальное удаление остаточных опухолевых масс из орбиты с резекцией верхней челюсти. Интраоперационно контроль резекции проводили с использованием компьютерного томографа. Удаленный материал был представлен гипоклеточной фиброваскулярной стромой, располагающейся среди костных балок, без признаков митотической активности (рисунки 6, 7).

При наблюдении за ребенком в течение 3 лет признаков рецидива не было, однако сформировалась рубцовая лучевая контрактура мягких тканей лица слева, ограничивающая открывание рта, не позволившая уйти от трахеостомы (рисунок 8).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

МНОМ – редкое, преимущественно доброкачественное, инфильтрирующее и локально агрессивное образование. Злокачественные варианты составляют 2–6% случаев, но ведутся дебаты относительно того, не являются ли они вариантами нейробластомы [7, 11]. При рассмотрении аналогичных случаев злокачественного течения МНОМ, при которых проводилось хирургическое и/или химиотерапевтическое лечение, в базе PubMed до ноября 2019 г. имелось 25 описаний клинических случаев. Злокачественные формы встречались преимущественно в головном мозге и у пациентов с поздним дебютом [6, 9].

Первичные очаги опухоли были обнаружены в своде черепа, мозге, верхней челюсти, нижней челюсти, придатке яичника и матке. За исключением одной опухоли верхней челюсти с метастазированием в орбиту [20] метастазирование происходит в регионарные лимфатические узлы, что привело во всех описанных случаях к летальному исходу [12].

В 1 случае МНОМ с поражением нижней челюсти у 11-летнего мальчика описано метастазирование по

типу нейробластомы с местно-регионарным распространением в 5 из 7 лимфатических узлов в околоушной и подчелюстной областях [21]. В данном клиническом случае опухоль была удалена субрадикально из крылонебной ямки. Несмотря на проводимую лучевую терапию (35 процедур после операции с суммарной очаговой дозой 5000 Гр), пациент скончался через 4 мес после начала лечения. Быстрый рост и метастазирование за пределами нижней челюсти, описанные в других случаях, имели схожий исход даже при наличии четких границ, что подчеркивает важность раннего хирургического лечения [12, 22].

А. Azarisamani и соавт. (2016) описали наблюдение, в котором опухолевые массы были обнаружены в 5 из 14 лимфоузлов при поражении нижней челюсти. После 9 курсов полихимиотерапии данных за рецидив не получено. Ребенку проведено оперативное лечение с микрохирургической реконструкцией пораженной области [12, 23].

Изолированное химиотерапевтическое лечение как альтернатива избежать обезображивающих операций описано в качестве метода выбора в 1 случае при поражении верхней челюсти с вовлечением орбиты и крылонебной ямки. Курс терапии включал использование винкристина, ифосфамида, этопозида, доксорубина/липосомального даунорубина и дактиномицина каждые 3 нед в течение 10 мес. Такой подход позволил достичь безрецидивного периода в течение 4-летнего наблюдения с кальцификацией опухоли [18].

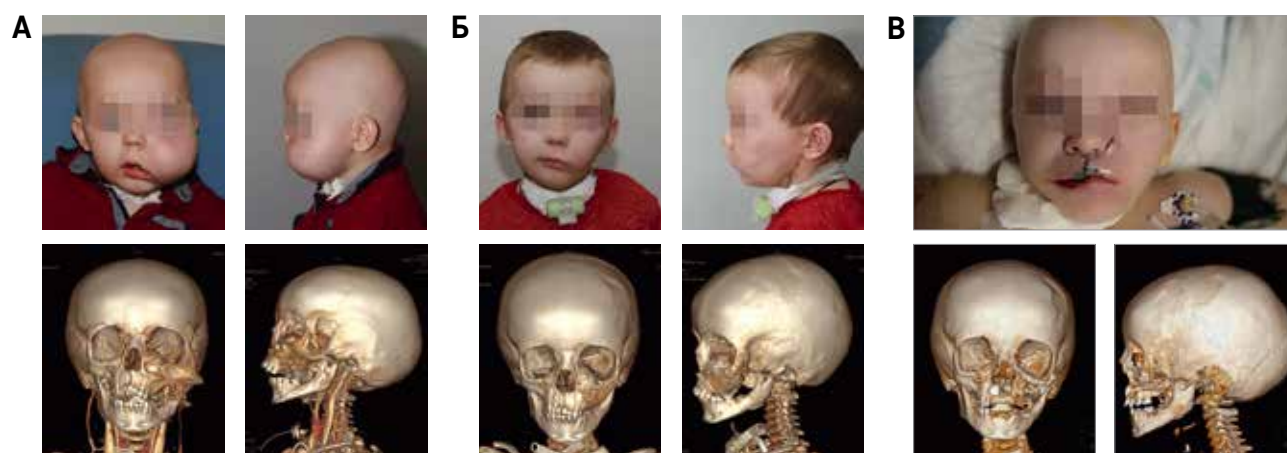
Использование химиотерапии описано также при лечении агрессивного рецидива при поражении нижней челюсти. В этом случае был использован протокол нейробластомы, что позволило достичь 10-летней ремиссии [19]. В целом наиболее часто используемыми препаратами в лечении МНОМ явля-

Рисунок 6

Внешний вид и компьютерная томография с трехмерной реконструкцией на этапах лечения: А – после ICE; Б – после лучевой терапии; В – после резекции верхней челюсти

Figure 6

Pictures of the patient and three-dimensional reconstruction of computed tomography images obtained at different stages of treatment: A – after ICE; Б – after radiotherapy; В – after the resection of the maxilla



лись циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, этопозид и карбоплатин [24]. Использование данных препаратов отражает их действие на клеточную популяцию маркеров нейробластомы, однако в литературе нет общего мнения об использовании единого предпочтительного протокола [24]. Целью химиотерапии

Рисунок 7
Внешний вид удаленного образования

Figure 7
Gross appearance of the resected mass



Рисунок 8
Внешний вид ребенка (А) и компьютерная томография с трехмерной реконструкцией (Б) через 3 года после окончания лечения

Figure 8
Pictures of the child (A) and three-dimensional reconstruction of computed tomography images (B) obtained 3 years after the end of treatment



у нашего пациента было получить самый быстрый и самый эффективный адъювантный результат, учитывая драматические клинические проявления и интракраниальный рост, что и было достигнуто.

Радикальное хирургическое вмешательство в комбинации с химиолучевой терапией в настоящий момент рассматривается как наиболее рациональный метод лечения МНОМ. Такой подход при лечении первичной или остаточной опухоли описан в 19 случаях [25]. В 2 случаях получен полный регресс и в 9 – частичная регрессия. К сожалению, в 5 случаях отмечалась прогрессия заболевания, а в 3 – отсутствие редукции. При использовании химиотерапии после радикального удаления в 5 случаях признаков рецидива не было [24]. Тем не менее данный подход может давать рецидивы (до 22%), что связано с возрастом на момент постановки диагноза старше 1 года, а также размером опухоли более 5 см [19, 26]. При этом метод хирургического лечения (резекция и кюретаж) не влияет на частоту рецидивов [27]. Однако, по данным исследования B.R. Chrcanovic и R.S. Gomez, частота рецидивов при проведении кюретажа составляет 61,5%, при энуклеации – 25,3%, при сочетании энуклеации и кюретажа – 16,2%, при энуклеации с периферической остеотомией – 20,0%, при краевой резекции – 11,3%, при сегментарной резекции – 10,0%, при химиотерапии – 30,0% и при радиотерапии – 33,3% [28]. Энуклеация и резекция сочетаются со значительным снижением частоты рецидивов по сравнению с кюретажем. В связи с этим радикальное удаление является предпочтительным [10, 29]. При данном подходе частота рецидивов варьирует от 15 до 27% [30], а резекция без оценки краев резекции, как правило, увеличивает риск рецидива [9, 31].

Сочетание лучевой терапии с резекцией описано, по данным литературы, в 9 случаях, однако результаты такого подхода сомнительны [25]. Курс лучевой терапии после химиотерапевтического лечения и частичной резекции у нашего пациента позволил значительно сократить интракраниальный и интраорбитальный компоненты образования и предотвратить распространение опухолевых клеток в связи с нерациональным объемом проведенной операции.

В любом случае ранняя диагностика, хирургическое лечение с/без химиолучевой терапии, а также тщательное клиническое обследование и последующее наблюдение необходимы для достижения лучших результатов [32].

До настоящего момента затруднительно определение прогноза заболевания из-за невозможности предсказать характер биологического поведения этого новообразования по внешнему виду, гистологическому или молекулярному исследованию [15, 32–34]. Кроме того, МНОМ следует дифференциро-

вать от других мелкоклеточных новообразований, таких как нейробластома, саркома Юинга, периферическая нейроэпителиома, рабдомиосаркома, периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль, десмопластическая мелкоклеточная опухоль, злокачественная меланома и лимфома [12, 35].

В связи с редкостью заболевания отсутствует протокол наблюдения за этими пациентами, рецидивы случаются в течение первых 2 мес после операции на челюстях и позже при поражении головного мозга или черепа. Однако рецидивы трудно отличить от агрессивного роста остаточной опухоли [36]. В обзоре 2015 г., посвященном МНОМ головы и шеи, включающем 35 случаев, отмечена важность возраста дебюта для прогноза заболевания: у детей в возрасте до 2 месяцев риск рецидива был в 4 раза выше по сравнению с детьми старше 4,5 месяца [27].

При относительно высоком уровне злокачественной трансформации (6,5%) по сравнению с другими меланотическими новообразованиями рецидивы возникают в результате неполного удаления опухоли, распространения во время операции или в связи с мультицентровым ростом [34]. Протоколы наблюдения, упомянутые в литературе, включают ежеквартальное наблюдение в течение первого года с последующим ежегодным наблюдением с проведением контрольной магнитно-резонансной томографии.

Несмотря на описанный успешный опыт энуклеации малых очагов из верхней [37] и нижней [38] челюстей, хирургическое лечение при обширных поражениях включает резекцию блоком с отступом не менее 5 мм от края опухоли [12, 39, 40]. Гемимандибулэктомия описана только в 5 из 23 случаев МНОМ нижней челюсти при обширных поражениях [40].

При поражении челюстей описана как симулированная аутокостная реконструкция, так и отсроченное использование свободного васкуляризованного трансплантата для восстановления естественного внешнего вида после обширной хирургической резекции [12, 23, 41, 42]. Микрососудистые лоскуты безопасны и выполнимы у детей [43–47], однако использование аутокостных трансплантатов связано с их потенциальным влиянием на будущий рост. Из-за сложности развития структур лицевого скелета,

несоответствия анатомических ориентиров и стремления избежать повреждения зачатков зубов многие авторы, как и мы, откладывают этот этап лечения [44]. Показаниями для субрадикальной первичной операции являются вовлечение в процесс дна орбиты, интракраниальное распространение, как в описанном нами случае, или вовлечение нижней челюсти. Резекция данных зон связана с трудностями реконструкции, которая, вероятно, повлияет на будущее развитие ребенка. Принимая во внимание природу МНОМ, трудно оправдать радикальную хирургию для получения микроскопически четких краев [16]. Безусловно, акцент на консервативной хирургии в этих областях не является абсолютным, тем не менее возможность успешного лечения с минимальной агрессией является предпочтительной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящий момент, как по данным литературы, так и по нашему собственному опыту, нет единого подхода к лечению МНОМ. При небольших объемах поражения и возможности радикальной операции хирургия является лучшим выбором. Однако в случае массивного поражения структур лицевого черепа, когда операция сопряжена с высокими рисками функционального и косметического дефицитов, необходимо рассмотреть возможность предоперационной химиотерапии в целях уменьшения объема опухоли и интраоперационной кровопотери. Кроме того, химиотерапия в сочетании с резекцией образования позволяет минимизировать риск местного рецидива или метастазирования. В связи с тем, что поведение злокачественной формы МНОМ непредсказуемо, мы считаем, что агрессивный подход к лечению является оправданным.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Lopatin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0043-9059>

Kugushev A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6881-7709>

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

Yasonov S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0319-3103>

Ponomareva N.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6499-0977>

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

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

Литература

- Krombecher E. Zur Histogenese und Morphologie der Adamantinome und sonstiger Kiefergeschwulste. *Beitr Pathol Anat Allg Pathol* 1918; 64: 165–97.
- Borello E.D., Gorlin R.J. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy – a neoplasm of neural crest origin: Report of a case associated with high urinary excretion of vanilmandelic acid. *Cancer* 1966; 19: 196–206.
- Hoshino S., Takahashi H., Shimura T., Nakazawa S., Naito Z., Asano G. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy in the skull associated with high serum levels of catecholamine. Case report. *J Neurosurg* 1994; 80: 919–24.
- Hamilton H., Neville B.W., Day T.A. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg* 2015; 73 (10): 1946–56.
- Kruse-Losler B., Gaertner C., Burger H., Seper L., Joos U., Kleinheinz J. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: systematic review of the literature and presentation of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 204–16.
- Rickart A.J., Drummond-Hay V., Suchak A., Sadiq Z., Sebire N.J., Slater O., Mills C. Melanotic neuroectodermal tumour of infancy: Refining the surgical approach. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019; 48: 1307–12.
- Cutler L.S., Chaudhry A.P., Topazian R. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: an ultrastructural study, literature review, and reevaluation. *Cancer* 1981; 48 (2): 257–70.
- Kaya S., Tinaztepe B. Melanotic progonoma of the maxilla (report of a successfully treated case and a brief review of the literature). *Turk J Pediatr* 1982; 24: 183–8.
- Ren Q., Chen H., Wang Y., Xu J. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy arising in the skull and brain: a systematic review. *World Neurosurg* 2019; 130: 170–8.
- Moreau A., Galmiche L., Minard-Colin V., Rachwalski M., Belhous K., Orbach D., et al. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy (MNTI) of the head and neck: a French multicenter study. *J Craniomaxillofac Surg* 2018; 46 (2): 201–6.
- Jenkinson H., Group RGUKCCS. Guidelines for the Management of Melanotic Neuroectodermal Tumour of Infancy. 2004.
- Azarisamani A., Petrisor D., Wright J., Ghali G.E. Metastatic melanotic neuroectodermal tumor of infancy: report of a case and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2016; 74 (12): 2431–40.
- Crockett D.M., McGill T.J., Healy G.B., Friedman E.M. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 96 (2): 194–7.
- Batsakis J.G. Pathology consultation: Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96 (1 Pt 1): 128–9.
- Dehner L.P., Sibley R.K., Sauk J.J., Vickers R.A., Nesbit M.E., Leonard A.S., et al. Malignant melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a clinical, pathologic, ultrastructural and tissue culture study. *Cancer* 1979; 43 (4): 1389–410.
- Furtado S.V., Ghosal N., Hegde A.S. Calvarial malignant melanotic neuroectodermal tumour of infancy presenting with widespread intracranial metastasis. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 40: e170–3.
- Hered R.W., Smithwick W., Sandler E., Goldstein J.D. Orbital melanotic neuroectodermal tumor of infancy successfully treated with chemotherapy and subtotal excision. *J AAPOS* 2007; 11: 504–5.
- Woessmann W., Neugebauer M., Gossen R., Blütters-Sawatzki R., Reiter A. Successful chemotherapy for melanotic neuroectodermal tumor of infancy in a baby. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 198–9.
- Neven J., Hulsbergen-van der Kaa C., Groot-Loonen J., de Wilde P., Merks M. Recurrent melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a proposal for treatment protocol with surgery and adjuvant chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106: 493–6.
- Shokry A., Briner J., Makek M. Malignant melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a case report. *Pediatr Pathol* 1986; 5: 217–23.
- Navas Palacios J.J. Malignant melanotic neuroectodermal tumor: light and electron microscopic study. *Cancer* 1980; 46: 529–53.
- Block J.C., Waite D.E., Dehner L.P., Leonard A.S., Ogle R.G., Gatto D.J. Pigmented neuroectodermal tumor of infancy. An example of rarely expressed malignant behavior. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980; 49: 279–85.
- Faria J., Batista B.N., Sennes L.U., Longo M., Danila A.H., Ferreira M.C. Mandibular reconstruction with a fibular osteocutaneous free flap in an 8-month-old girl with a 12-year follow-up. *Microsurgery* 2014; 34: 51–3.
- Nicosia G., Spennato P., Aliberti F., Cascone D., Quaglietta L., Errico M.E., Muto M., Ionna F., Cinalli G. Giant melanotic neuroectodermal tumor of infancy (melanotic progonoma) of the head and neck: report of a malignant case. *J Neurosurg Pediatr* 2017; 19 (5): 538–45. DOI: 10.3171/2016.11.PEDS16509
- Derache A.F., Rocourt N., Delattre C., Vinchon M., Orbach D., Leblond P. Les tumeurs neuroectodermiques mélanotiques infantiles: état actuel des connaissances. *Bull Cancer* 2014; 101: 626–36.
- Kumari T.P., Venugopal M., Mathews A., Kusumakumary P. Effectiveness of chemotherapy in melanotic neuroectodermal tumor of infancy. *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 22: 199–206.
- Rachidi S., Sood A.J., Patel K.G., Nguyen S.A., Hamilton H., Neville B.W., Day T.A. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg* 2015; 73: 1946–56.
- Chrcanovic B.R., Gomez R.S. Melanotic neuroectodermal tumour of infancy of the jaws: an analysis

- of diagnostic features and treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019; 48 (1): 1–8. DOI: 10.1016/j.ijom.2018.08.006
29. Retna Kumari N., Sreedharan S., Balachandran D. Melanotic neuroectodermal tumour of infancy: a case report. *J Indian Soc Pediatr Prev Dent* 2007; 25: 148–51.
 30. Soles B.S., Wilson A., Lucas D.R., Heider A. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142:1358–1363
 31. Pontes F., de Souza L.L., Uchoa D.C., Joaquim A., do Nascimento L.S., da Mata Rezende D.D., Pontes H. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy of the jaw bones: update on the factors influencing survival and recurrence. *Head Neck* 2018; 40: 2749–56.
 32. Manojlović S., Virag M., Lukšić I., Müller D. Melanotic neuroectodermal tumour of infancy: report of two cases and review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 40: e103–7.
 33. Selim H., Shaheen S., Barakat K., Selim A.A. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: review of literature and case report. *J Pediatr Surg* 2008; 43: E25–9.
 34. Barrett A.W., Morgan M., Ramsay A.D., Farthing P.M., Newman L., Speight P.M. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of melanotic neuroectodermal tumor of infancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 688–98.
 35. Gaiger de Oliveira M., Thompson L.D., Chaves A., Rados P.V., da Silva Lauxen I., Filho M.S. Management of melanotic neuroectodermal tumor of infancy. *Ann Diagn Pathol* 2004; 8: 207–12.
 36. Mosby E.L., Lowe M.W., Cobb C.M., Ennis R.L. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: review of the literature and report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50: 886–94.
 37. Madrid C., Aziza J., Hlali A., Bouferrache K., Abarca M. Melanotic neuroectodermal tumour of infancy: A case report and review of the aetiopathogenic hypotheses. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 15 (5): e739–42.
 38. Piperi E.P., Rake S.A., Tosios K.I., Tosios K.I., Vasilopoulou E.E., Rake A.P., et al. Mandibular melanotic neuroectodermal tumor of infancy treated conservatively with enucleation. *J Craniofac Surg* 2010; 21: 685–8.
 39. Hoshina Y., Hamamoto Y., Suzuki I., Nakajima T., Ida-Yonemochi H., Saku T. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy in the mandible: Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89: 594–9.
 40. Krishnamurthy A., Vaidhyathan A., Majhi U. Malignant melanotic neuroectodermal tumor of infancy arising in the mandible. *J Cancer Res Ther* 2011; 7: 368–72.
 41. Eckardt A., Swennen G., Teltzrow T. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy involving the mandible: 7-year follow-up after hemimandibulectomy and costochondral graft reconstruction. *J Craniofac Surg* 2001; 12: 349–54.
 42. Ahmed J., Chuckwulobelu R., Sebire N.J., Hartley B., Dunaway D.J. Hemimandibulectomy and autologous costochondral rib graft reconstruction for a case of melanotic neuroectodermal tumour of infancy arising within the mandible. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol Extra* 2007; 2: 189–93.
 43. Nakatsuka T., Harii K., Yamada A., Yonehara Y., Takato T., Kawahara N., et al. Immediate free flap reconstruction for head and neck pediatric malignancies. *Ann Plast Surg* 1998; 40: 594–9.
 44. Weizman N., Gil Z., Wasserzug O., Amir A., Gur E., Margalit N., Fliss D.M. Surgical ablation and free flap reconstruction in children with malignant head and neck tumors. *Skull Base* 2011; 21: 165–70.
 45. Arnold D.J., Wax M.K., Microvascular Committee of the American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery. Pediatric microvascular reconstruction: a report from the Microvascular Committee. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136: 848–51.
 46. Genden E.M., Buchbinder D., Chaplin J.M., Lueg E., Funk G.F., Urken M.L. Reconstruction of the pediatric maxilla and mandible. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 293–300.
 47. Jacob L.M., Dong W., Chang D.W. Outcomes of reconstructive surgery in pediatric oncology patients: review of 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2563–9.

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 17.09.2021
Принята к печати 02.10.2021

Контактная информация:

Чернышева Ольга Олеговна,
студент 5-го курса лечебного факультета
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России
Адрес: 127473, Москва,
ул. Делегатская, 20, стр. 1
E-mail: chernishevaoo@mail.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-178-184

Основные генетические нарушения в патогенезе нейробластомы

О.О. Чернышева¹, А.Е. Друй², Д.Ю. Качанов², Т.В. Шаманская²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

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

Нейробластома (НБ) – злокачественное новообразование симпатической нервной системы эмбрионального происхождения, состоящее из недифференцированных нейроэктодермальных клеток нервного гребня. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями пациентов в возрасте младше 1 года НБ является наиболее часто встречающейся опухолью. При этом смертность от данного заболевания занимает 3-е место, уступая лейкозам и опухолям центральной нервной системы, и составляет 13% в структуре детской смертности от злокачественных новообразований в развитых странах. Стратификация пациентов на группы риска и последующее определение тактики лечения зависят от ряда прогностических факторов, в том числе определенных генетических aberrаций в клетках опухоли. Кроме того, такие процессы, как спонтанная регрессия и трансформация в доброкачественные опухоли обусловлены генетическими особенностями НБ. Таким образом, изучение генетических нарушений, лежащих в основе патогенеза НБ, необходимо для адекватного подразделения пациентов на группы риска и разработки новых методов лечения.

Ключевые слова: нейробластома, MYCN, N-CYF, ALK, PHOX2B, TERT

Чернышева О.О. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 178–184. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-178-184

Key genetic disorders in the pathogenesis of neuroblastoma

O.O. Chernysheva¹, A.E. Drui², D.Yu. Kachanov², T.V. Shamanskaya²

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Neuroblastoma (NB) is a malignant neoplasm of the sympathetic nervous system of embryonic origin, consisting of undifferentiated neuroectodermal cells of the neural crest. In the structure of the incidence of malignant neoplasms in patients under one year of age, NB is the most common tumor. At the same time, mortality of this disease ranks third, behind leukemias and tumors of the central nervous system, and amounts to 13% in the structure of child mortality from malignant tumors in developed countries. The stratification of patients to the risk groups and the subsequent determination of treatment tactics depends on several prognostic factors, including genetic aberrations identified in tumor cells. Moreover, processes such as spontaneous regression and transformation into benign tumors are due to the genetic characteristics of NB. Thus, the study of genetic disorders underlying the pathogenesis of NB is necessary for adequate subdivision of patients into risk groups and developing of new methods of treatment.

Key words: neuroblastoma, MYCN, N-CYF, ALK, PHOX2B, TERT

Chernysheva O.O., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 178–184. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-178-184

Нейробластома (НБ) – злокачественное новообразование (ЗНО) симпатической нервной системы (СНС) эмбрионального происхождения, состоящее из недифференцированных нейроэктодермальных клеток нервного гребня [1]. В структуре заболеваемости ЗНО пациентов в возрасте младше 1 года НБ является наиболее часто встречающейся опухолью (26% всех ЗНО) [2]. Показатель заболеваемости НБ в возрастной группе младше 15 лет составляет 1,02 на 100 тыс. детей [1]. При этом пик заболеваемости приходится на первый год жизни [1, 2]. Несмотря на относительную редкость НБ, смертность от данного заболевания занимает 3-е место, уступая лейкозам и опухолям центральной нервной системы, и составляет 13% в структуре детской смертности от ЗНО в развитых странах [3]. При этом среди пациентов различных групп риска

показатели выживаемости существенно отличаются. По данным зарубежных исследований, у пациентов группы низкого риска после проведенного хирургического лечения или в ходе наблюдения (для бессимптомных пациентов) 5-летняя общая выживаемость превышает 95% [4, 5]. Среди пациентов группы промежуточного риска при использовании полихимиотерапии и хирургического лечения 5-летняя общая выживаемость также составляет около 90% [6]. Однако для пациентов группы высокого риска данный показатель не превышает 50% [7, 8]. При этом лечение детей с НБ группы высокого риска носит крайне агрессивный характер и включает хирургическое лечение, миелоаблативную химиотерапию с последующей аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, радиотерапию и иммунотерапию [8–10]. Также возможна спонтанная

или индуцированная минимальными дозами химиотерапии регрессия или трансформация НБ в доброкачественные варианты нейрогенных опухолей (ганглионевромы) [9]. При этом стратификация пациентов на группы риска и последующее определение тактики лечения зависят от ряда прогностических факторов, в том числе от определенных в клетках опухоли генетических aberrаций [11]. Кроме того, такие процессы, как спонтанная регрессия и трансформация в доброкачественные опухоли обусловлены генетическими особенностями НБ [12, 13]. Таким образом, изучение генетических нарушений, лежащих в основе патогенеза НБ, необходимо для адекватного подразделения пациентов на группы риска и разработки новых методов лечения.

Изменение числа и структуры хромосом

Нарушения митоза при развитии НБ приводят к появлению опухолевых клеток с гипердиплоидным или околотриплоидным кариотипом без нарушения структуры хромосом [14]. Наиболее часто данный тип нарушений встречается у пациентов в возрасте до 1 года с локализованной первичной опухолью и сопровождается благоприятным прогнозом заболевания [9]. Напротив, у пациентов старше 1 года с агрессивной НБ в опухолевых клетках зачастую обнаруживается кариотип, близкий к диплоидному или тетраплоидному с сегментарными хромосомными вариациями числа копий (*segmental chromosomal copy number variations, CNVs*) [9, 14]. Среди CNVs встречаются делеции 1p, 3p, 4p, 6q, 11q, 14q и дупликации 1q, 2p, 17q [9]. Около 50% НБ характеризуются дупликацией 17q, тогда как делеции 1p и 11q наблюдаются в 20% и 30% случаев соответственно [9]. Делеция 1p и дупликация 17q могут выявляться одновременно с амплификацией гена *MYCN*, тогда как делеция 11q у пациентов с амплификацией гена *MYCN* встречается редко. Различные CNVs определяют неблагоприятное течение НБ и чаще встречаются у пациентов группы высокого риска [14, 15].

Генетические aberrации, выявляемые при наследственной форме нейробластомы

Среди НБ наиболее часто регистрируются спорадические формы заболевания, однако в 1–2% встречаются наследственные формы новообразования с аутосомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью [1, 14, 16]. В настоящее время возникновение наследственных НБ связывают с патогенными вариантами (мутациями) в генах *ALK* (anaplastic lymphoma kinase) и *PHOX2B* (Paired-like homeobox 2b) [16]. Наследственная предрасположенность проявляется агрегацией опухолей СНС внутри одной семьи (семейная форма НБ) или является следствием генетических синдромов, способству-

ющих возникновению новообразований, в частности НБ [17]. Семейная форма НБ характеризуется более частым возникновением первично-множественных опухолей, гетерогенностью генетических характеристик и клинических проявлений внутри одной семьи [16]. Также возможно сочетание НБ с другими заболеваниями, связанными с нарушениями миграции и дифференцировки клеток нервного гребня (болезнь Гиршпрунга, врожденный синдром центральной гиповентиляции) [16, 18, 19].

ALK

Ген *ALK* локализуется на 2-й хромосоме (2p23), состоит из 29 экзонов [20, 21]. *ALK* кодирует одноименный тканеспецифический тирозинкиназный рецептор из суперсемейства рецепторов инсулиноподобных факторов роста, экспрессирующийся преимущественно на мембранах дифференцирующихся клеток центральной и периферической нервной системы [9]. Внутриклеточная часть рецептора состоит из юкстамембранного, тирозинкиназного (1122–1376) и С-концевого доменов (рисунок 1А). Присоединение лиганда вызывает димеризацию внеклеточного участка рецептора с последующим фосфорилированием тирозинкиназного домена, что приводит к активации вторичных посредников сигнальных путей RAS–MAPK, PI3K–AKT и JAK–STAT (рисунок 1Б, Г) [23].

В зависимости от наличия или отсутствия внешних сигналов, *ALK* может выполнять антиапоптотическую или проапоптотическую функции [24]. На сегодняшний день выявлено 2 основных механизма aberrантной активации *ALK*: точечные мутации в позициях (hotspots) F1174, F1245, R1275 (85% мутаций *ALK* при НБ) и амплификация гена (2–3% случаев при НБ) (рисунок 1В) [23, 24]. Замена нуклеотидов в позициях F1174, F1245, R1275 приводит к синтезу дефектного тирозинкиназного домена, что вызывает активацию пролиферативных сигнальных путей в отсутствие лигандов (рисунок 1Г) [23, 24]. При наследственных случаях НБ наиболее часто регистрируются миссенс-мутации в позиции R1275 (43–45% всех случаев) [22, 24].

PHOX2B

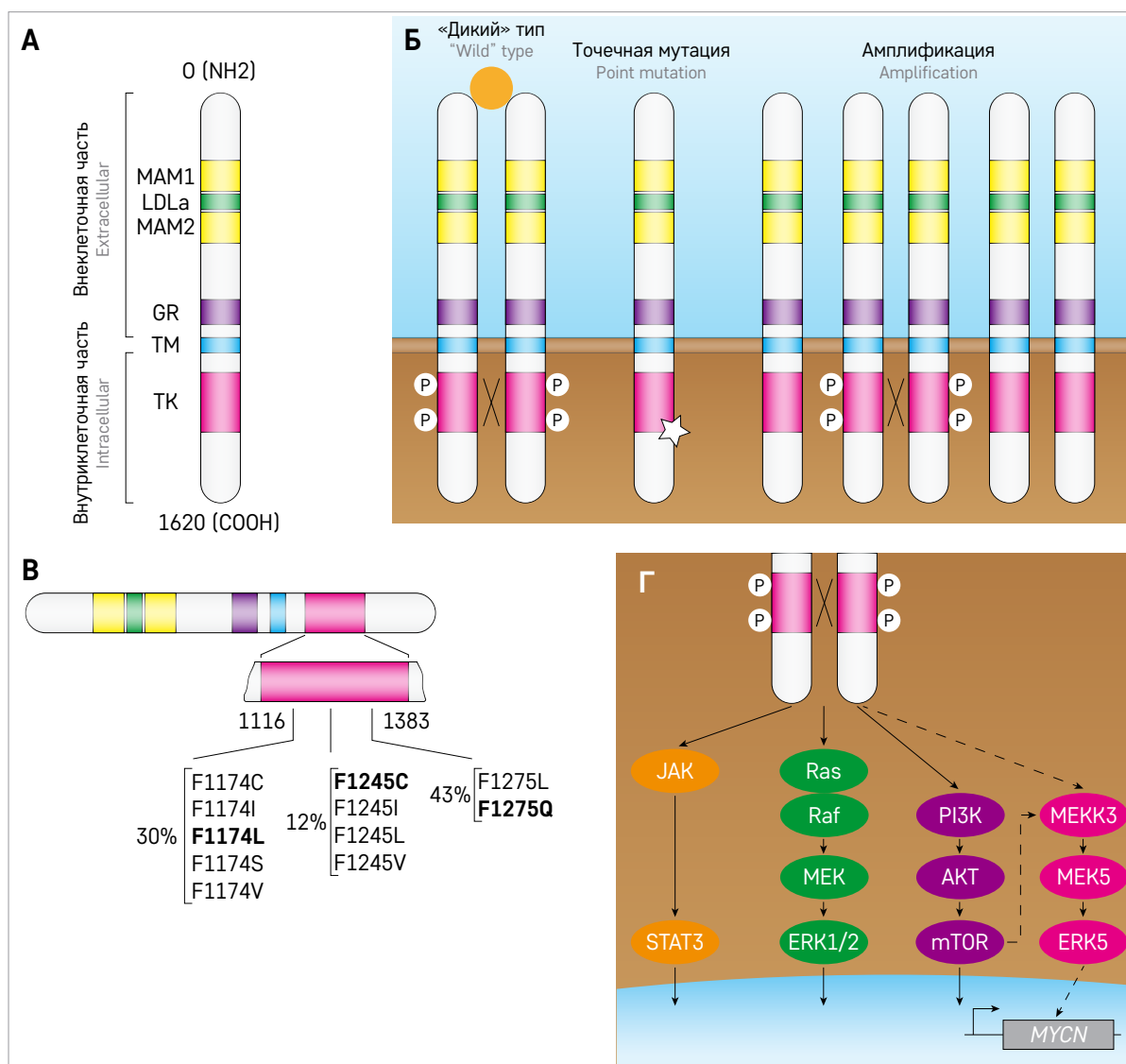
Ген *PHOX2B* кодирует одноименный транскрипционный фактор, вовлеченный в процесс дифференцировки клеток СНС [9]. Частота встречаемости мутаций *PHOX2B* при семейной форме НБ составляет, по разным данным, от 4 до 6,4% случаев [3, 9]. Помимо НБ мутации в гене *PHOX2B* приводят к развитию ряда нейрокристаллий (синдром центральной гиповентиляции) [3]. Наиболее часто встречаемой формой aberrаций *PHOX2B* является расширение полиаланинового повтора (90% случаев). Нуклеотидные

Рисунок 1

Строение рецептора ALK (А), варианты генетических изменений в гене *ALK* (Б), позиции точечных мутаций (В), сигнальные пути, запускаемые рецептором ALK (Г) [22]

Figure 1

The structure of the ALK receptor (А), types of genetic alterations in the *ALK* gene (Б), the positions of point mutations (В), the signaling pathways activated by the ALK receptor (Г) [22]



замены, нонсенс-мутации и сдвиг рамки считывания наблюдаются значительно реже (10%) и в единичных случаях встречаются делеции *PHOX2B* [9, 25]. Мутации в гене *PHOX2B* приводят к снижению функциональной активности одноименного транскрипционного фактора [3, 9], как следствие, происходит нарушение дифференцировки клеток-предшественников, а также повышение активности *ALK*, так как *PHOX2B*, предположительно, в норме ингибирует *ALK* [5].

На сегодняшний день мутации *PHOX2B* считаются одним из основных предикторов развития НБ, но не являются достаточными для развития опухолевого роста и зачастую ассоциированы с другими онкогенными процессами [16]. В исследованиях Rybinski и соавт. делеция *PHOX2B* ассоциировалась

с мутациями в *NF1* и амплификацией дистального участка 17q [26], кодирующего ряд протоонкогенов (антиапоптотический белок BIRC5 – survivin, транскрипционный фактор TBX2) [27, 28]. В настоящее время не имеется достоверных данных о взаимосвязи aberrаций *PHOX2B* с общепризнанными прогностическими факторами НБ [9, 25].

Генетические синдромы, ассоциирующиеся с повышенным риском развития нейробластомы

Повышенный риск возникновения НБ отмечается при генетических синдромах, связанных с макросомией: синдром Сотоса (Sotos syndrome; ген *NSD1*), синдром Уивера (Weaver syndrome; ген *EZH2*), синдром Беквита–Видемана (Beckwith–Wiedemann syndrome; гены *CDKN1C*, *KCNQ1OT1*, *H19*, *ICR1*) [17,

29, 30]. Также НБ встречается при мутациях посредников сигнального пути RAS–MAPK (Rat Sarcoma oncogene – Mitogen Activated Protein Kinase) [31]. К ним относятся нейрофиброматоз I типа (ген нейрофибромин I), синдром Нуна (Noonan syndrome; ген *PTPN11*) и синдром Костелло (Costello syndrome; ген *HRAS*) [32–34]. Возникновение злокачественных опухолей у пациентов с сопутствующими RAS-патиями представляет особый интерес, поскольку сигнальный путь RAS–MAPK, по данным недавних исследований, вовлечен в патогенез НБ у пациентов группы высокого риска [35].

Генетические aberrации, выявляемые при спорадической форме нейробластомы

При спорадических случаях НБ также выявляются мутации в генах *PHOX2B* (около 4% случаев) и *ALK* (6–10% случаев) [3]. Однако при спорадических НБ мутации в гене *ALK* происходят в позициях F1174, F1245, тогда как семейные формы связаны в основном с нуклеотидными заменами в позиции R1275. Мутации *ALK* зачастую ассоциированы с амплификацией гена *MYCN*, при этом опухоли с сочетанием указанных мутаций характеризуются неблагоприятным прогнозом [24]. В исследованиях Lopez-Delisle и соавт. на экспериментальных моделях сочетание точечной мутации в позиции F1174 и амплификации *MYCN* способствовало более быстрому формированию агрессивной НБ с более высокой летальностью [36]. В клинической практике сочетанные амплификация *MYCN* и миссенс-мутация F1174 *ALK* приводили к летальному исходу в 90% случаев [24].

MYCN

Ген *MYCN* локализован на 2-й хромосоме (2p24) и кодирует транскрипционный фактор N-MYC, относящийся к протоонкогенам семейства MYC [9]. Экспрессия N-MYC происходит в основном в нервной и мезенхимальной тканях в период эмбрионального развития. В частности, при развитии нервного гребня N-MYC экспрессируется в вентро-латерально мигрирующих бластах, из которых в дальнейшем развиваются нейроны СНС [3]. В течение постнатального периода экспрессия N-MYC минимальна [9]. N-MYC посредством связывания с участком E-box промоторной области регулирует экспрессию генов, поддерживающих плюрипотентность клеток. Также N-MYC регулирует экспрессию генов через взаимодействие с ДНК-метилтрансферазой EZH2. EZH2, в свою очередь, в комплексе с PRC2 (polycomb repressive complex 2) регулирует метилирование гистона H3 в позиции K27 [37]. При развитии НБ приблизительно в 20% случаев возникает амплификация *MYCN* (число повторов более 10) [3, 9].

На сегодняшний день амплификация гена *MYCN* считается ключевой генетической aberrацией в развитии НБ, что подтверждается экспериментами на *MYCN*-трансгенной линии мышей [37].

Помимо поддержания плюрипотентности клеток N-MYC косвенно регулирует экспрессию генов, способствующих поддержанию его стабильности. В частности, повышенная экспрессия *MYCN* активирует митотическую Aurora киназу A (AURKA). AURKA, в свою очередь, стабилизирует N-MYC посредством ингибирования FBXW7-зависимой деградации N-MYC (F-box/WD repeat-containing protein 7) (рисунки 2). Также под воздействием N-MYC синтезируется PHK-связывающий белок LIN28B (Lin-28 homolog B). LIN28B оказывает 2 эффекта, способствующих синтезу N-MYC: инактивация микро-PHK let-7 и повышение экспрессии AURKA. Посредством инактивации let-7 происходит снижение интенсивности let-7-зависимой деградации N-MYC (рисунки 2). В настоящее время повышенную экспрессию LIN28B ассоциируют с развитием агрессивных форм НБ и неблагоприятным прогнозом заболевания [9].

N-CYM

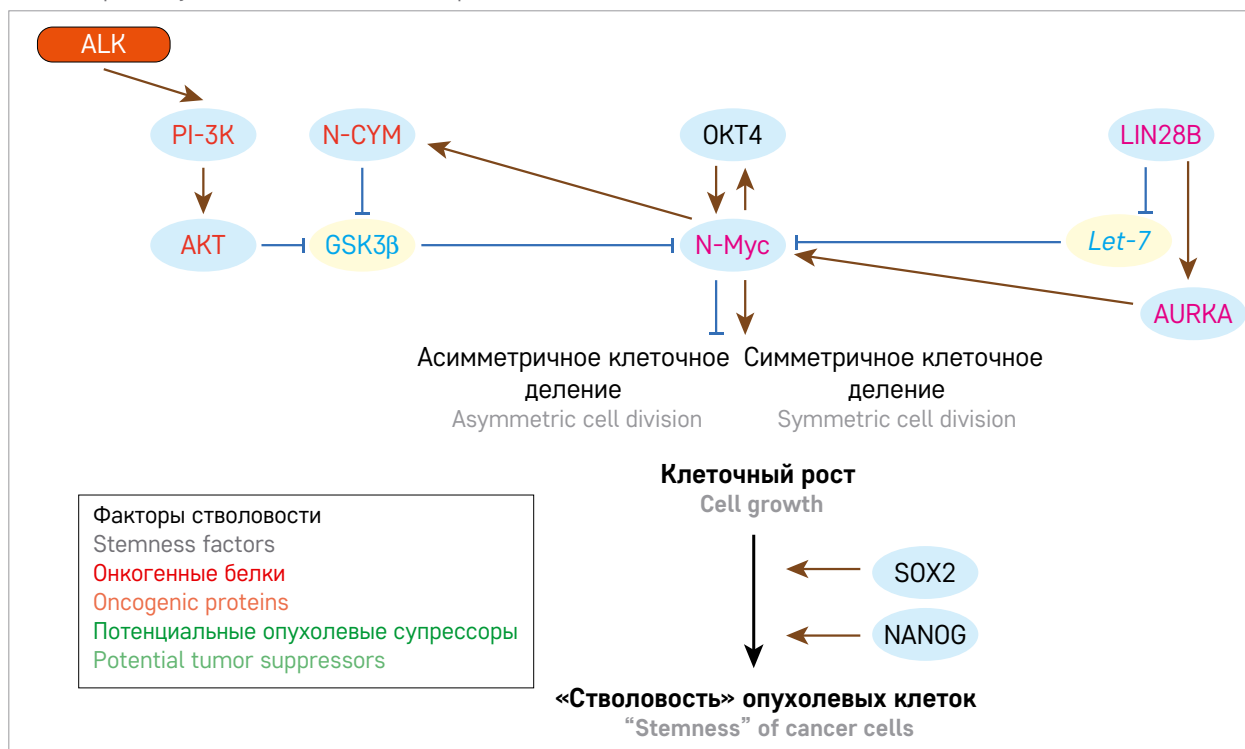
N-CYM является цис-антисмысловым геном *MYCN*. Поскольку N-CYM и *MYCN* имеют общую кодирующую последовательность, происходящая в процессе канцерогенеза амплификация гена *MYCN* сопровождается кратным увеличением числа копий N-CYM [3, 9]. N-CYM стабилизирует *MYCN* посредством ингибирования GSK3β (Glycogen synthase kinase 3 beta), которая способствует деградации *MYCN* [9]. Поскольку синтез N-CYM инициируется экспрессией *MYCN*, в клетке НБ формируется положительная обратная связь, способствующая развитию высокоагрессивных опухолевых клеток. N-CYM вызывает расщепление N-MYC до антиапоптотического белка MYC-nick, который совместно с N-CYM индуцирует переход из фазы G2 в фазу митотического деления. Кроме того, N-MYC образует положительную обратную петлю OCT4 (регулятор стволовости клеток), что способствует повышенной агрессивности НБ (рисунки 2) [9]. НБ, возникающие у *MYCN/NCYM*-трансгенных мышей, зачастую сопровождаются появлением отдаленных метастазов [38].

TERT

Одним из центральных механизмов онкогенной трансформации нейробластов и формирования агрессивных подтипов опухоли считается удлинение теломера, вызванное aberrантной активацией TERT (telomerase reverse transcriptase) [39, 40]. На сегодняшний день предполагается, что перестройки промоторного региона TERT приводят к избыточной экспрессии данного гена [41]. Однако последовавшие

Рисунок 2
Молекулярные пути в развитии НБ [9]

Figure 2
Molecular pathways in neuroblastoma development [9]



за гиперэкспрессией *TERT* молекулярные изменения в клетках опухоли остаются не изученными. Предполагается, что происходит активация ряда онкогенных сигнальных путей, среди которых выделяют E2Fs, WNT и MYC [39, 42]. При этом перестройки промоторного региона *TERT* регистрируются преимущественно в НБ независимо от амплификации *MYCN* или мутаций *ATRX*. Однако *TERT* является транскрипционной мишенью N-MYC, поэтому экспрессия *TERT* повышается в клетках НБ с амплификацией *MYCN*. Аберрации *TERT* регистрируются приблизительно у 25% пациентов группы высокого риска и ассоциируются с неблагоприятным прогнозом [9].

ATRX

Возникновение НБ в более старшем возрасте, в особенности у подростков и молодых взрослых, в 40% случаев связано с соматическими мутациями в гене *ATRX*, кодирующем одноименную РНК-хеликазу [43, 44]. Делеции *ATRX* встречаются также у 11% пациентов группы высокого риска без амплификации *MYCN*. Среди мутаций *ATRX* выделяют миссенс, нонсенс, инсерции/делеции со сдвигом рамки считывания и крупные делеции кодирующей последовательности гена. Синтез дефектной РНК-хеликазы приводит к удлинению теломер. Мутации *ATRX* и амплификация *MYCN* взаимоисключающие, поэтому аберрации *ATRX* регистрируются в клетках без амплификации *MYCN* и мутаций *TERT* [44].

Другие генетические аберрации

При развитии НБ происходит ингибирование генов-супрессоров опухолевого роста. Наиболее значимыми являются мутации *TP53* и *KIF1Bβ*. Потеря функции белка p53 наблюдается при рецидивах заболевания, наследственных формах, а также в НБ, резистентных к лекарственной терапии [9]. *KIF1Bβ* (1p36.2) регулирует апоптоз в клетках-предшественниках СНС [45]. Делеции *KIF1Bβ* выявляются при прогрессии НБ и зачастую коррелируют с амплификацией *MYCN* [9, 45]. Также в НБ высокого риска снижена или почти отсутствует экспрессия комплекса ремоделирования хроматина CHD5 (1p36.31), контролирующего пролиферацию, старение и апоптоз через сигнальный путь p19(Arf)/p53 [9]. Делеция 1p36.31 или гиперметилирование промотора CHD5 встречаются в первичных опухолях и наблюдаются при рецидивах новообразования. Напротив, высокая экспрессия CHD5 коррелирует с благоприятным исходом [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при спорадических формах НБ наиболее часто встречаются нуклеотидные замены в позициях F1174 и F1245 гена *ALK*, амплификация *MYCN* и *N-CYF*. Одним из основных механизмов малигнизации клеток при отсутствии амплификации *MYCN* является аберрантная активация *TERT*. Развитие опухоли у пациентов старшего возраста

ассоциировано с мутациями в гене *ATRX*. Одними из основных мутаций в патогенезе наследственной формы НБ являются нуклеотидные замены в позиции R1275 гена *ALK*, а также расширение полиаланинового повтора гена *PHOX2B*. Повышенный риск развития НБ наблюдается у пациентов с генетическими синдромами, связанными с мутациями в сигнальном пути RAS–MAPK.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Chernysheva O.O. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4712-1240>

Drui A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Kachanov D.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Shamanskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Литература

- Cheung N.K., Dyer M.A. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2013; 13 (6): 397–411. DOI: 10.1038/nrc3526
- Gurney J.G., Ross J.A., Wall D.A., Bleyer W.A., Severson R.K., Robinson L.L. Infant cancer in the U.S.: histology-specific incidence and trends, 1973 to 1992. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19 (5): 428–32. DOI: 10.1097/00043426-199709000-00004
- Louis C.U., Shohet J.M. Neuroblastoma: Molecular Pathogenesis and Therapy. *Ann Rev Med* 2015; 66 (1): 49–63. DOI: 10.1146/annurev-med-011514-023121
- Hero B., Simon T., Spitz R., Ernestus K., Gnekow A.K., Scheel-Walter H.G., et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol* 2008; 26 (9): 1504–10. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.3349
- Strother D.R., London W.B., Schmidt M.L., Brodeur G.M., Shimada H., Thorner P., et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641. *J Clin Oncol* 2012; 30 (15): 1842–8. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.9990
- Twist C.J., Schmidt M.L., Naranjo A., London W.B., Tenney S.C., Marache-Lian A., et al. Maintaining Outstanding Outcomes Using Response- and Biology-Based Therapy for Intermediate-Risk Neuroblastoma: A Report From the Children's Oncology Group Study ANBL0531. *J Clin Oncol* 2019; 37 (34): 3243–55. DOI: 10.1200/JCO.19.00919
- Kachanov D., Shamanskaya T., Andreev E., Talypov S., Khismatullina R., Shevtsov D., et al. Treatment of High-Risk Neuroblastoma: Experience of Russian Federal Centers. 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). 19–22 October, 2016. Dublin, Ireland; 2016. *Pediatric Blood Cancer*. V. 63. Issue Supplement S3. S. 197.
- Pinto N.R., Applebaum M.A., Volchenbom S.L., Matthay K.K., London W.B., Ambros P.F., et al. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2015; 33 (27): 3008–17. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4648
- Nakagawara A., Li Y., Izumi H., Muramori K., Inada H., Nishi M. Neuroblastoma. *Jpn J Clin Oncol* 2018; 48 (3): 214–41. DOI: 10.1093/jjco/hyx176
- Ryan A.L., Akinkuotu A., Pierro A., Morgenstern D.A. The Role of Surgery in High-risk Neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2020; 42 (1): 1–7. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001607
- Zafar A., Wang W., Liu G., Wang X., Xian W., McKeon F., et al. Molecular targeting therapies for neuroblastoma: Progress and challenges. *Med Res Rev* 2021; 41 (2): 961–1021. DOI: 10.1002/med.21750
- Brodeur G.M., Bagatell R. Mechanisms of neuroblastoma regression. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11 (12): 704–13. DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.168
- Brodeur G.M. Spontaneous regression of neuroblastoma. *Cell Tissue Res* 2018; 372 (2): 227–86. DOI: 10.1007/s00441-017-2761-2
- Matthay K.K., Maris J.M., Schleiermacher G., Nakagawara A., Mackall C.L., Diller L., et al. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Prim* 2016; 2: 1–21. DOI: 10.1038/nrdp.2016.78
- Janoueix-Lerosey I., Schleiermacher G., Michels E., Mosseri V., Ribeiro A., Lequin D., et al. Overall genomic pattern is a predictor of outcome in neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27 (7): 1026–33. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.0630
- Capasso M., Diskin S.J. Genetics and Genomics of Neuroblastoma. *Cancer Treat Res* 2010; 155: 65–84. DOI: 10.1007/978-1-4419-6033-7_4
- Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Шевцов Д.В., Панкратьева Л.Л., Муфтахова Г.М., Телешова М.В. и др. Генетическая предрасположенность к нейробластоме у детей: собственные данные и обзор литературы. *Онкопедиатрия* 2016; 3 (4): 277–87.
- Bishara J., Keens T.G., Perez I.A. The genetics of congenital central hypoventilation syndrome: Clinical implications. *Appl Clin Genet* 2018; 11: 135–44. DOI: 10.2147/TACG.S140629
- Klein M., Varga I. Hirschsprung's disease – recent understanding of embryonic aspects, etiology, pathogenesis and future treatment avenues. *Medicina (Kaunas)* 2020; 56 (11): 1–13. DOI: 10.3390/medicina56110611
- Fetahu I.S., Taschner-Mandl S. Neuroblastoma and the epigenome. *Cancer Metastasis Rev* 2021; 40 (1): 173–89. DOI: 10.1007/s10555-020-09946-y
- Van Den Eynden J., Umapathy G., Ashouri A., Cervantes-Madrid D., Szydzik J., Ruuth K., et al. Phosphoproteome and gene expression profiling of ALK inhibition in neuroblastoma cell lines reveals conserved oncogenic pathways. *Sci Signal* 2018; 11 (557): 1–16. DOI: 10.1126/scisignal.aar5680
- Trigg R.M., Turner S.D. ALK in neuroblastoma: Biological and therapeutic implications. *Cancers (Basel)* 2018; 10 (4): 1–16. DOI: 10.3390/cancers10040113

23. Hallberg B., Palmer R.H. The role of the ALK receptor in cancer biology. *Ann Oncol* 2016; 27 Suppl 3: iii4–15. DOI: 10.1093/annonc/mdw301
24. Андреева Н.А., Друй А.Е., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Варфоломеева С.Р. ALK и нейробластома: от молекулярной генетики до клиники. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2019; 6 (2): 54–60. DOI: 10.21682/2311-1276-2019-6-2-54-60
25. El-Shazly S.S., Hassan N.M., Abdelateif M.S., El Taweel M.A., Abd-Elwahab N., Ebeid E.N. The role of β -catenin and paired-like homeobox 2B (PHOX2B) expression in neuroblastoma patients; predictive and prognostic value. *Exp Mol Pathol* 2019; 110: 104272. DOI: 10.1016/j.yexmp.2019.104272
26. Rybinski B., Wolinsky T., Brohl A., Moerdler S., Reed D.R., Ewart M., et al. Multifocal primary neuroblastoma tumor heterogeneity in siblings with co-occurring PHOX2B and NF1 genetic aberrations. *Genes Chromosom Cancer* 2020; 59 (2): 119–24. DOI: 10.1002/gcc.22809
27. Macarthur I.C., Bei Y., Garcia H.D., Ortiz M.V., Toedling J., Klironomos F., et al. Prohibitin promotes dedifferentiation and is a potential therapeutic target in neuroblastoma. *JCI Insight* 2019; 4 (10): 1–16. DOI: 10.1172/jci.insight.127130
28. Decaestecker B., Denecker G., Van Neste C., Dolman E.M., Van Loocke W., Gartlgruber M., et al. TBX2 is a neuroblastoma core regulatory circuitry component enhancing MYCN/FOXO1 reactivation of DREAM targets. *Nat Commun* 2018; 9 (1): 48–66. DOI: 10.1038/s41467-018-06699-9
29. Cammarata-Scalisi F., Avendaño A., Stock F., Callea M., Sparago A., Ricciod A. Beckwith–Wiedemann syndrome. Clinical and etiopathogenic aspects of a model genomic imprinting entity. *Arch Argent Pediatr* 2018; 116 (5): 368–73. DOI: 10.5546/aap.2018.eng.368
30. Harris J.R., Fahrner J.A. Disrupted epigenetics in the Sotos syndrome neurobehavioral phenotype. *Curr Opin Psychiatry* 2019; 32 (2): 55–9. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000481
31. Jafry M., Sidbury R. RASopathies. *Clin Dermatol* 2020; 38 (4): 455–61. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2020.03.010
32. Gross A.M., Frone M., Gripp K.W., Gelb B.D., Schoyer L., Schill L., et al. Advancing RAS/RASopathy therapies: An NCI-sponsored intramural and extramural collaboration for the study of RASopathies. *Am J Med Genet Part A* 2020; 182 (4): 866–76. DOI: 10.1002/ajmg.a.61485
33. Yart A., Edouard T. Noonan syndrome: An update on growth and development. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018; 25 (1): 67–73. DOI: 10.1097/MED.0000000000000380
34. Gripp K.W., Morse L.A., Axelrad M., Chatfield K.C., Chidekel A., Dobyns W., et al. Costello syndrome: Clinical phenotype, genotype, and management guidelines. *Am J Med Genet Part A* 2019; 179 (9): 1725–44. DOI: 10.1002/ajmg.a.61270
35. Mlakar V., Morel E., Mlakar S.J., Ansari M., Gumy-pause F. A review of the biological and clinical implications of RAS–MAPK pathway alterations in neuroblastoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2021; 40 (1): 189. DOI: 10.1186/s13046-021-01967-x
36. Lopez-Delisle L., Pierre-Eugène C., Louis-Brennetot C., Surdez D., Raynal V., Baulande S., et al. Activated ALK signals through the ERK–ETV5–RET pathway to drive neuroblastoma oncogenesis. *Oncogene* 2018; 37 (11): 1417–29. DOI: 10.1038/s41388-017-0039-5
37. Higashi M., Sakai K., Fumino S., Aoi S., Furukawa T., Tajiri T. The roles played by the MYCN, Trk, and ALK genes in neuroblastoma and neural development. *Surg Today* 2019; 49 (9): 721–7. DOI: 10.1007/s00595-019-01790-0
38. Suenaga Y., Islam S.M., Alagu J., Kaneko Y., Kato M., Tanaka Y., et al. NCYM, a Cis-antisense gene of MYCN, encodes a *de novo* evolved protein that inhibits GSK3 β resulting in the stabilization of MYCN in human neuroblastomas. *PLoS Genet* 2014; 10 (1): e1003996. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003996
39. Yuan X., Larsson C., Xu D. Mechanisms underlying the activation of TERT transcription and telomerase activity in human cancer: old actors and new players. *Oncogene* 2019; 38 (34): 6172–83. DOI: 10.1038/s41388-019-0872-9
40. Ackermann S., Cartolano M., Hero B., Welte A., Kahlert Y., Roderwieser A., et al. A mechanistic classification of clinical phenotypes in neuroblastoma. *Science* 2018; 362 (6419): 1165–70. DOI: 10.1126/science.aat6768
41. Huang M., Zeki J., Sumarsono N., Coles G.L., Taylor J.S., Danzer E., et al. Epigenetic targeting of TERT-associated gene expression signature in human neuroblastoma with TERT overexpression. *Cancer Res* 2020; 80 (5): 1024–35. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2560
42. Pestana A., Vinagre J., Sobrinho-Simões M., Soares P. TERT biology and function in cancer: Beyond immortalisation. *J Mol Endocrinol* 2017; 58 (2): 129–46. DOI: 10.1530/JME-16-0195
43. Cheung N.-K.V., Zhang J., Lu C., Parker M., Bahrami A., Tickoo S.K., et al. Association of age at diagnosis and genetic mutations in patients with neuroblastoma. *JAMA* 2012; 307 (10): 1062–71. DOI: 10.1001/jama.2012.228
44. Zeineldin M., Federico S., Chen X., Fan Y., Xu B., Stewart E., et al. MYCN amplification and ATRX mutations are incompatible in neuroblastoma. *Nat Commun* 2020; 11 (1): 1–20. DOI: 10.1038/s41467-020-14682-6
45. Angelina C., Tan I.S.Y., Choo Z., Lee O.Z.J., Pervaiz S., Chen Z.X. KIF1B β increases ROS to mediate apoptosis and reinforces its protein expression through O2– In a positive feedback mechanism in neuroblastoma. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 1–10. DOI: 10.1038/s41598-017-17192-6
46. García-López J., Wallace K., Otero J.H., Olsen R., Wang Y.-D., Finkelstein D., et al. Large 1p36 Deletions Affecting Arid1a Locus Facilitate Mycn-Driven Oncogenesis in Neuroblastoma. *Cell Rep* 2020; 30 (2): 454–64.e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.12.048

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-185-190

Роль тромбоцитов в распространении опухолевых метастазов

А.А. Якушева, А.А. Филькова

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

Тромбоциты – это небольшие безъядерные клетки, основная функция которых – обеспечивать остановку кровотечений. Помимо выполнения гемостатической функции тромбоциты также задействованы в иммунных и воспалительных процессах. Обширные экспериментальные данные показывают, что тромбоциты поддерживают метастазирование опухолей и их активация играет решающую роль в прогрессировании рака. В системе кровообращения тромбоциты защищают опухолевые клетки от иммунной элиминации и способствуют их задержке в эндотелии, поддерживая образование вторичных поражений. За счет серьезного вклада тромбоцитов в выживаемость и распространение опухолевых клеток антитромботические препараты рассматриваются как новый метод борьбы с метастазированием опухолей. В этой статье авторы поставили перед собой цель обобщить и актуализировать существующие на данный момент знания о молекулярных механизмах взаимодействия тромбоцитов с опухолевыми клетками и роли данного процесса, а также обсудить возможность лечения онкологических заболеваний на основе антитромботической терапии.

Ключевые слова: опухолевые клетки, тромбоциты, метастазирование, интегрины, гликопротеин VI, CLEC-2, экстравазация

Якушева А.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 185–190. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-185-190

The role of platelets in tumor cell metastasis

А.А. Yakusheva, A.A. Filkova

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow
Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow

Platelets are small, nuclear-free cells whose main function is to stop bleeding. In addition to performing a hemostatic function, platelets are also involved in immune and inflammatory processes. Extensive experimental data suggest that platelets support tumor metastasis and their activation plays a critical role in cancer progression. In the circulatory system, platelets protect tumor cells from immune elimination and promote their arrest at the endothelium, supporting the formation of secondary lesions. Due to the significant contribution of platelets to tumor cells survival and propagation, antithrombotic drugs are considered as a novel anti-metastasis approach. In this article, the authors set a goal to summarize and update the currently existing knowledge about the molecular mechanisms and the role of platelets-tumor cells interaction, as well as to discuss the possibility of platelets receptors as anti-metastasis targets.

Key words: tumor cells, platelets, metastasis, integrins, glycoprotein VI, CLEC-2, extravasation

Yakusheva A.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 185–190.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-185-190

Тромбоциты представляют собой небольшие фрагменты безъядерных клеток, которые образуются из мегакариоцитов. Они являются основными участниками гемостаза, представляющего собой физиологический процесс, который предотвращает спонтанное кровотечение и ведет к остановке кровопотери [1]. После повреждения сосуда тромбоциты прикрепляются к адгезивным белкам субэндотелия через связывание гликопротеинового комплекса Ib-IX-V с фактором фон Виллебранда [2]. Интегрины $\alpha\text{IIb}\beta_3$, $\alpha\text{V}\beta_3$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$ и $\alpha_6\beta_1$ связываются с фибриногеном, витронектином, коллагеном, фибронектином и ламинином соответственно [3], способствуя прикреплению тромбоцитов к месту повреждения, а также инициируя их активацию [4]. После адгезии происходит взаимодействие гликопротеина VI (GPVI) с коллагеном [5], которое инициирует внутриклеточный сигнальный

каскад, приводящий к высвобождению содержимого α -гранул, включая аденозиндифосфат, аденозинтрифосфат (АТФ) [6] и серотонин, а также к синтезу тромбоксана A₂. Эти растворимые агонисты вместе с тромбином, образующимся в месте повреждения, усиливают активацию тромбоцитов [7], поддерживая тем самым образование тромбоцитарного агрегата, который закрывает повреждение и останавливает кровопотерю [8].

Помимо основной роли тромбоцитов в гемостазе они также участвуют в негемостатических функциях, включая заживление ран, воспаление, ангиогенез и канцерогенез [9, 10]. В 1865 г. клинически признали связь между онкологическим заболеванием и нарушениями гемостаза после сообщения о случаях тромбоза у пациентов с диагностированным раком [11]. В 1968 г. было продемонстрировано, что способ-

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 21.06.2021
Принята к печати 15.07.2021

Контактная информация:

Якушева Александра Антоновна, младший научный сотрудник лаборатории клеточного гемостаза и тромбоза ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: aa.yakusheva@physics.msu.ru

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPhO»

Received 21.06.2021
Accepted 15.07.2021

Correspondence:

Alexandra A. Yakusheva, a junior researcher at the Laboratory of Primary Hemostasis and Thrombosis, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: aa.yakusheva@physics.msu.ru

ность опухолевых клеток колонизировать легкие была заметно снижена у мышей с тромбоцитопенией [12]. Помимо экспериментальной работы в клинических исследованиях также было выдвинуто предположение, что тромбоциты могут участвовать в метастазировании опухоли. Это в основном является результатом мета-анализа крупных клинических испытаний пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, подчеркнувших положительный эффект ежедневного приема антитромбоцитарного препарата – аспирина, который уменьшил частоту метастазов при аденокарциномах и раке груди [13, 14], а также значительно снизил смертность от рака прямой кишки и желудочно-кишечного тракта [15].

В многочисленных исследованиях были предприняты попытки определить роль тромбоцитов в метастазировании опухоли. Тромбоциты являются одними из первых клеток крови, которые взаимодействуют с опухолевыми клетками при интраваскации. Тромбоцитарные рецепторы, такие как лектин-подобный рецептор 2 C-типа (CLEC-2) [16], P-селектин [17], GPVI [18] и интегрины $\alpha 6 \beta 1$ и $\alpha IIb \beta 3$ [19], поддерживают взаимодействие с опухолевой клеткой посредством связывания подопланина, гликопротеинового лиганда-1, P-селектина, галектина-3, белка 9, содержащего дезинтегрин и металлопротеиназный домен (ADAM-9), и фибриногена соответственно. В то время как роль тромбоцитов в метастазировании опухолей давно признана и подробно рассмотрена [10], лежащие в основе молекулярные механизмы остаются в значительной степени неизвестными.

В этой статье авторы поставили перед собой цель обобщить и актуализировать существующие на данный момент знания о молекулярных механизмах, обуславливающих взаимодействие тромбоцитов с опухолевыми клетками, и обсудить вопрос использования антитромботических препаратов в качестве новой антиметастатической мишени. Также будут суммированы полученные экспериментальные данные об участии тромбоцитов в физическом и функциональном взаимодействии с опухолевыми клетками и описана их предполагаемая роль в экспериментальном метастазировании опухоли.

Молекулярные механизмы взаимодействия опухолевых клеток с тромбоцитами

Участие рецептора CLEC-2 в подопланин-опосредованной активации тромбоцитов раковыми клетками

CLEC-2 представляет собой трансмембранный гликопротеиновый рецептор типа II, который способствует активации тромбоцитов. Он экспрессируется на тромбоцитах человека, эндотелиальных клетках и клетках Купфера печени, а также в меньших количествах на моноцитах, дендритных клетках, грануло-

цитах, естественных клетках-киллерах (NK-клетки) и миелоидных клетках [20]. Человеческий и мышинный CLEC-2 имеют 62% идентичности аминокислотной последовательности [20].

CLEC-2, по-видимому, не играет ключевой роли в гемостазе, поскольку время кровотечения у мышей с дефицитом CLEC-2 не увеличивается [16]. Однако 1 исследование с использованием мышинного антитела против CLEC-2 показало увеличенное время кровотечения из хвоста [21]. Эксперименты, проводимые нашими сотрудниками, показали отсутствие различий тромбообразования между контрольной группой и мышами, дефицитными по рецептору CLEC-2.

Первым идентифицированным лигандом CLEC-2 является подопланин – трансмембранный гликопротеин типа I [22]. В нормальных условиях подопланин экспрессируется на лимфатических эндотелиальных клетках, почечных подоцитах, альвеолярных клетках I типа и сосудистом сплетении, но не в сосудистой сети [23]. Экспрессия подопланина повышается при ряде различных видов рака человека, включая плоскоклеточный рак полости рта, гортани, легких, шейки матки, пищевода и кожи, при дисгерминах яичников, в мезотелиомах и опухолях центральной нервной системы [24]. До недавнего времени опухоли считались чисто анапластическими клеточными массами без тканеподобной организации [25]. Однако было показано, что примерно в 80% плоскоклеточных карцином человека (легкие, гортань, шейка матки, кожа и пищевод) подопланин экспрессируется часто в одноклеточном слое на инвазивном крае опухолей [24].

Помимо роли подопланина в формировании лимфатических сосудов [26] и прогрессировании опухоли [27] в ряде исследований показано, что на поверхности опухолевых клеток он индуцирует агрегацию тромбоцитов, взаимодействуя с CLEC-2. Более того, антитело против подопланина подавляет легочную колонизацию аденокарциномы толстой кишки [28]. В результате можно заключить, что активация тромбоцитов, индуцированная подопланином посредством CLEC-2, является одним из механизмов метастазирования опухоли. Таким образом, ингибирование взаимодействия между CLEC-2 и подопланином может быть хорошей терапевтической мишенью для предотвращения роста опухоли и метастазирования.

Роль рецептора тромбоцитов GPVI в метастазировании раковых клеток

GPVI представляет собой рецептор активации тромбоцитов, который экспрессируется на их поверхности в мономерной форме, но даже слабой активации тромбоцитов достаточно для его димеризации.

Несколько лет назад GPVI был предложен в качестве рецептора к коллагену, поскольку он

отсутствовал у пациентов с аутоиммунной тромбоцитопенией, тромбоциты которых не активировались на коллагеновой подложке. В 2015 г. 2 независимые группы сообщили о фибрине в качестве лиганда для GPVI, но физиологическая роль взаимодействия GPVI и фибрина подверглась сомнению [29]. Кроме того, A. Bultmann и соавт. предположили, что GPVI является потенциальным рецептором фибронектина [30].

GPVI по-разному участвует в артериальном тромбозе и гемостазе. На сегодняшний день зарегистрировано лишь несколько случаев наследственной недостаточности GPVI у человека, при этом большинство из них проявляют лишь легкую тенденцию к кровотечениям, в основном в виде носовых кровотечений, легких синяков, кровоточивости десен. В мышиных моделях дефицит рецепторов GPVI на поверхности тромбоцитов значительно уменьшал размер тромба при ультразвуковом тромбозе или при механическом разрыве атеросклеротической бляшки [31].

Роль этого рецептора во взаимодействии тромбоцитов с опухолевыми клетками практически не исследована, и только в последние годы удалось установить молекулярную природу данного процесса. Интересно, что наблюдение различий в метастазировании между нокаутной и контрольной линией зависело от типа опухоли. Например, индукция первичных опухолей на дорсальной боковой поверхности мышей не выявила различий между мышами дикого типа и мышами с дефицитом GPVI по размеру и количеству микрососудов опухоли [32]. Напротив, количество метастатических очагов в легких было значительно снижено для меланомы B16F10, а также для клеток карциномы легких Льюиса [32]. Эти эксперименты *in vivo* выявили вклад GPVI в метастатическое распространение различных линий опухолевых клеток. Позже *in vitro* было показано взаимодействие между GPVI на тромбоцитах и клетками рака толстой кишки, экспрессирующими галектин-3, который индуцировал высвобождение различных факторов роста из гранул тромбоцитов [33].

Галектины вызывают адгезию и агрегацию тромбоцитов [34] и повышение их уровня является признаком различных злокачественных новообразований [35]. В 2020 г. было показано, что галектин-3 является основным лигандом GPVI на опухолевых клетках, который индуцирует активацию тромбоцитов, способствующую метастазированию рака толстой кишки и молочной железы [18]. Активация тромбоцитов ведет к изменению их формы, дегрануляции и секреции АТФ, который действует на эндотелиальный пуриnergический рецептор P2Y₂, тем самым увеличивая проницаемость сосудов, что дополнительно усиливает экстравазацию опухолевых клеток [36]. Эти данные подтверждают клинические наблюдения у людей,

согласно которым повышение уровня галектина-3 в солидных опухолях, включая меланому, карциному толстой кишки и молочной железы, коррелирует с плохим прогнозом и сокращением выживаемости и связано с увеличением количества метастазов в легких и печени [37]. В итоге ингибирование GPVI у людей может представлять собой новую антиметастатическую стратегию без значительного влияния на гемостаз.

Роль интегринов в их взаимодействии с опухолевыми клетками и в метастазировании опухолей

Интегрины представляют собой гетеродимерные трансмембранные гликопротеины, которые экспрессируются на различных типах клеток и регулируют множество клеточных функций, включая адгезию, миграцию, дифференцировку, пролиферацию и апоптоз. Следовательно, они участвуют во многих физиологических процессах, включая эмбриогенез, заживление ран, формирование иммунитета и гемостаз. С другой стороны, их аномальный ответ может привести к патологическим последствиям, в частности к воспалительным заболеваниям, раку, кровотечению и тромбозу.

В тромбоцитах интегрины регулируют различные функции, включая адгезию, активацию и агрегацию. Тромбоциты экспрессируют на своей поверхности, по крайней мере, 5 различных интегринов, которые принадлежат к семейству $\beta 1$ или $\beta 3$. Рецепторы $\alpha 6 \beta 1$ и $\alpha 1 \text{Ib} \beta 3$ поддерживают метастазирование опухоли [38].

Роль $\alpha 6 \beta 1$ состоит в его способности напрямую взаимодействовать с различными типами опухолевых клеток посредством связывания ADAM-9 [39], что способствует активации тромбоцитов и последующей экстравазации опухолевых клеток, тем самым приводя к метастазированию в легкие [38]. Эти наблюдения согласуются с предыдущими исследованиями, в которых подавление ADAM-9 в клетках кистозной карциномы приводило к меньшему количеству метастазов в легких у мышей [40], а сверхэкспрессия ADAM-9 в клетках рака легких – к метастазам как в мозг, так и в легкие [41]. Все эти результаты согласуются с клиническими наблюдениями, указывающими на то, что экспрессия ADAM-9 коррелирует с сокращением выживаемости и плохим исходом онкологических больных и ассоциирована с возникновением отдаленных метастазов [42]. Более того, было показано, что сверхэкспрессия ADAM-9 связана с плохой дифференцировкой, агрессивностью опухоли и сокращением выживаемости у пациентов с опухолями поджелудочной железы [43]. На основе этих данных ингибирование $\alpha 6 \beta 1$ может потенциально представлять интересную антиметастатическую стратегию для использования в сочетании с традиционными стратегиями.

Рецептор $\alpha\text{IIb}\beta 3$ обеспечивает прямое связывание тромбоцитов с опухолевыми клетками, что было показано при использовании блокирующих антител или RGD-содержащих пептидов [44]. Также использование тромбоцитов от пациентов с тромбастенией Гланцмана позволило подтвердить роль этого интегрина в прямом взаимодействии тромбоцитов с опухолевыми клетками при статическом анализе адгезии [45]. Дополнительные исследования показали, что тромбоцитарный интегрин $\alpha\text{IIb}\beta 3$ взаимодействует с опухолевыми клетками через $\alpha\text{V}\beta 3$ с участием фибриногена, который может связывать оба интегрина [45]. Хотя очевидно, что связывание опухолевых клеток с тромбоцитами способствует активации последних, о чем свидетельствуют изменение их формы, секреция содержимого гранул или высвобождение тромбоксана A_2 [46], довольно сложно оценить важность $\alpha\text{IIb}\beta 3$ в этом процессе по сравнению с другими тромбоцитарными рецепторами, связывающимися с опухолевыми клетками. Ингибирование интегрина $\alpha\text{IIb}\beta 3$ не может рассматриваться как антиметастатическая терапия, так как это ключевой рецептор, поддерживающий агрегацию тромбоцитов, и его блокировка приведет к серьезным гемостатическим осложнениям.

Роль функционального взаимодействия тромбоцитов с опухолевыми клетками

Циркулирующие опухолевые клетки существуют в микросреде, весьма отличной от микроокружения ткани солидной опухоли. Они отделены от матрикса и подвергаются воздействию иммунной системы и гемодинамических сил, поэтому взаимодействие с тромбоцитами может способствовать их защите от пагубного воздействия окружающей среды.

Скорость сдвига как разрушительный фактор для структуры опухолевых клеток

Неоднократно наблюдалось, что раковые клетки искажаются, когда попадают в микроциркуляцию, например, их можно наблюдать извилисто изогнутыми вокруг бифуркаций сосудов. Это привело к предположению, что летальная деформация раковых клеток внутри микрососудов может вносить значительный вклад в метастатическую неэффективность [47]. Считается, что быстрая деформация раковых клеток в микроциркуляторном русле заставляет их растягиваться, увеличивая площадь поверхности плазматической мембраны до некоторой критической точки, где она необратимо разрывается [48]. Поэтому было высказано предположение, что взаимодействие тромбоцитов с раковыми клетками образует физический щит, тем самым защищая их от пагубного воздействия сил сдвига [49]. Интересно, что долгое время этот механизм считался интуитивно понятным и принимался без оценки реальных сил, действующих на

раковые клетки. Только в 2020 г. было продемонстрировано, что мертвые и умирающие опухолевые клетки обладают механической хрупкостью в отличие от жизнеспособных циркулирующих опухолевых клеток, которые не разрушаются из-за величины и продолжительности воздействия сдвиговых напряжений жидкости [50]. Напротив, существуют механизмы в раковых клетках, придающие устойчивость к сдвиговому напряжению жидкости, которых нет в доброкачественных эпителиальных клетках. Важно подчеркнуть, что большая часть этих доказательств получена в результате изучения культивируемых линий раковых клеток как на моделях *in vivo*, так и на моделях *in vitro*, и еще предстоит определить, распространяются ли они на циркулирующие опухолевые клетки у онкологических больных. Однако, если это действительно так, можно предположить, что терапевтические стратегии, препятствующие внутренней устойчивости раковых клеток к скорости сдвига жидкости, могут, по сути, создать более серьезный барьер для гематогенных метастазов, а идея о физической защите опухолевых клеток со стороны тромбоцитов является ошибочной.

Тромбоцитарная оболочка как защита опухолевой клетки от иммунной системы

Во время гематогенной фазы метастазирования, когда опухолевые клетки находятся в крови, они напрямую сталкиваются с эффекторами иммунного ответа хозяина. Подавляющее большинство циркулирующих опухолевых клеток не выживают на этой стадии [51]. NK-клетки обеспечивают наиболее эффективную противоопухолевую активность в кровотоке. Например, метастазы более выражены у мышей, у которых есть NK-клетки с нарушенной литической активностью из-за генетического дефекта [52], а уменьшение количества NK-клеток приводит к сильному увеличению метастазов [53]. Точные механизмы, с помощью которых NK-клетки распознают и разрушают опухолевые клетки, полностью не изучены, но ясно, что оба процесса требуют прямого контакта с клеткой-мишенью [54]. Неизвестно, как некоторым опухолевым клеткам удается избежать контакта с NK-клетками. Одна из гипотез базируется на предположении, что тромбоциты защищают опухолевые клетки от иммунной системы [55, 56]. Предлагаемый механизм может основываться на способности тромбоцитов секретировать трансформирующий фактор роста, который подавляет экспрессию интегрального белка NKG2D на NK-клетках, снижая их цитотоксический эффект [57]. Дополнительный механизм может быть результатом способности тромбоцитов переносить главный комплекс гистосовместимости (МНС) I типа на опухолевые клетки для обеспечения собственного сигнала NK-клеткам, который подавляет их цитотоксическую активность [55]. Однако позднее

было показано, что тромбоциты от контрольной группы мышей и мышей с дефицитом b2-микроглобулина в равной степени ингибируют NK-клетки, говоря о том, что механизм ингибирования, зависящий от МНС класса I, маловероятен [56].

Роль тромбоцитов в экстравазации опухолевых клеток

Помимо защитных функций обширные экспериментальные данные указывают на то, что совместная агрегация тромбоцитов с опухолевыми клетками дает им возможность прикрепляться к эндотелиальным клеткам через активированный интегрин $\alpha\text{IIb}\beta 3$ [45], а также трансэндотелиально мигрировать [49] благодаря активируемому опухолевыми клетками высвобождению АТФ тромбоцитами, который вызывает открытие эндотелиального барьера при связывании эндотелиального рецептора P2Y2 [36]. Также тромбоциты способствуют эпителиально-мезенхимальному переходу, благодаря их способности высвобождать трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), увеличивая распространение в отдаленные участки во время метастатических процессов [58]. У мышей, дефицитных по TGF- $\beta 1$ в тромбоцитах, экстравазация опухолевых клеток и метастазирование уменьшались, указывая на то, что высвобождение TGF- $\beta 1$ усиливает инвазивность и метастатическую активность [58]. Наконец, тромбоциты могут способствовать экстравазации опухолевых клеток после высвобождения матриксной металлопротеиназы (ММП), что разрушает внеклеточный матрикс. Этот эффект может быть прямым после высвобождения ММП-2 активированными тромбоцитами [59] или косвенным через способность тромбоцитов стимулировать секрецию ММП опухолевыми клетками [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Растущее количество доказательств указывает на то, что тромбоциты способствуют метастазированию

опухолей, оказывая сильное влияние на рост циркулирующих опухолевых клеток, выживаемость и инвазивность. В последние годы публикуется все больше статей, описывающих молекулярные механизмы взаимодействия раковых клеток с тромбоцитами, и исследуются сигнальные пути регуляции данного процесса. В результате такого взаимодействия тромбоциты оказывают влияние на опухолевые клетки посредством высвобождения растворимых белков, факторов роста, цитокинов, экспрессию рецепторов на поверхности клеток и модуляцию проницаемости сосудов. Кроме того, активированные тромбоциты могут влиять на развитие метастазов за счет адгезии к опухолевым клеткам, тем самым скрывая циркулирующие опухолевые клетки от лизиса иммунной системой. Нарушение взаимодействия тромбоцитов с опухолью может быть привлекательной терапевтической мишенью для ограничения метастатического потенциала опухолевой клетки за пределами первичного сайта. Однако проблема при разработке терапевтических средств, препятствующих взаимодействию тромбоцитов и раковых клеток, состоит в том, чтобы ингибировать тромбоцитарную мишень, которая играет роль в развитии рака при сохранении нормальной функции при гемостазе. Дальнейшее понимание взаимодействующих сигнальных путей между тромбоцитами и опухолевыми клетками поможет определить целевую терапевтическую стратегию для прерывания петли амплификации тромбоцитов и опухолевых клеток и уменьшения метастатических процессов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта №19-34-90039.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Якушева А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5292-2312>

Филькова А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0448-3981>

Литература

1. Versteeg H.H., Heemskerk J.W., Levi M., Reitsma P.H. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev* 2013; 93 (1): 327–58.
2. Savage B., Saldivar E., Ruggeri Z.M. Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on von Willebrand factor. *Cell* 1996; 84 (2): 289–97.
3. Bergmeier W., Hynes R.O. Extracellular matrix proteins in hemostasis and thrombosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4 (2): a005132.
4. Reininger A.J. Platelet function under high shear conditions. *Hamostaseologie* 2009; 29 (1): 21–2, 24.
5. Nieswandt B., Watson S.P. Platelet-collagen interaction: is GPII the central receptor? *Blood* 2003; 102 (2): 449–61.
6. Hechler B., Gachet C. Purinergic Receptors in Thrombosis and Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35 (11): 2307–15.
7. Shattil S.J., Newman P.J. Integrins: dynamic scaffolds for adhesion and signaling in platelets. *Blood* 2004; 104 (6): 1606–15.
8. Jackson S.P., Nesbitt W.S., Kulkarni S. Signaling events underlying thrombus formation. *J Thromb Haemost* 2003; 1 (7): 1602–12.
9. Nurden A.T. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2011; 105 Suppl 1: S13–33.
10. Leblanc R., Peyruchaud O. Metastasis: new functional implications of platelets and megakaryocytes. *Blood* 2016; 128 (1): 24–31.
11. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007; 110 (6): 1723–9.
12. Gasic G.J., Gasic T.B., Stewart C.C. Antimetastatic effects associated with platelet reduction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1968; 61 (1): 46–52.
13. Rothwell P.M., Wilson M., Price J.F., Belch J.F., Meade T.W., Mehta Z. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet* 2012; 379 (9826): 1591–601.
14. Shiao J., Thomas K.M., Rahimi A.S., Rao R., Yan J., Xie X.J., et al. Aspirin/

- antiplatelet agent use improves disease-free survival and reduces the risk of distant metastases in Stage II and III triple-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 161 (3): 463–71.
15. Rothwell P.M., Fowkes F.G., Belch J.F., Ogawa H., Warlow C.P., Meade T.W. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011; 377 (9759): 31–41.
 16. Suzuki-Inoue K., Kato Y., Inoue O., Kaneko M.K., Mishima K., Yatomi Y., et al. Involvement of the snake toxin receptor CLEC-2, in podoplanin-mediated platelet activation, by cancer cells. *J Biol Chem* 2007; 282 (36): 25993–6001.
 17. Gong L., Cai Y., Zhou X., Yang H. Activated platelets interact with lung cancer cells through P-selectin glycoprotein ligand-1. *Pathol Oncol Res* 2012; 18 (4): 989–96.
 18. Mammadova-Bach E., Gil-Pulido J., Sarukhanyan E., Burkard P., Shityakov S., Schonhart C., et al. Platelet glycoprotein VI promotes metastasis through interaction with cancer cell-derived galectin-3. *Blood* 2020; 135 (14): 1146–60.
 19. Lavergne M., Janus-Bell E., Schaff M., Gachet C., Mangin P.H. Platelet Integrins in Tumor Metastasis: Do They Represent a Therapeutic Target? *Cancers (Basel)* 2017; 9 (10): 133.
 20. Colonna M., Samaridis J., Angman L. Molecular characterization of two novel C-type lectin-like receptors, one of which is selectively expressed in human dendritic cells. *Eur J Immunol* 2000; 30 (2): 697–704.
 21. May F., Hagedorn I., Pleines I., Bender M., Vogtle T., Eble J., et al. CLEC-2 is an essential platelet-activating receptor in hemostasis and thrombosis. *Blood* 2009; 114 (16): 3464–72.
 22. Christou C.M., Pearce A.C., Watson A.A., Mistry A.R., Pollitt A.Y., Fenton-May A.E., et al. Renal cells activate the platelet receptor CLEC-2 through podoplanin. *Biochem J* 2008; 411 (1): 133–40.
 23. Tomooka M., Kaji C., Kojima H., Sawa Y. Distribution of podoplanin-expressing cells in the mouse nervous systems. *Acta Histochem Cytochem* 2013; 46 (6): 171–7.
 24. Wicki A., Christofori G. The potential role of podoplanin in tumour invasion. *Br J Cancer* 2007; 96 (1): 1–5.
 25. Gavert N., Conacci-Sorrell M., Gast D., Schneider A., Altevogt P., Brabletz T., et al. L1, a novel target of beta-catenin signaling, transforms cells and is expressed at the invasive front of colon cancers. *J Cell Biol* 2005; 168 (4): 633–42.
 26. Bertozzi C.C., Schmaier A.A., Mericko P., Hess P.R., Zou Z., Chen M., et al. Platelets regulate lymphatic vascular development through CLEC-2-SLP-76 signaling. *Blood* 2010; 116 (4): 661–70.
 27. Christofori G. Cancer: division of labour. *Nature* 2007; 446 (7137): 735–6.
 28. Sugimoto Y., Watanabe M., Oh-hara T., Sato S., Isoe T., Tsuruo T. Suppression of experimental lung colonization of a metastatic variant of murine colon adenocarcinoma 26 by a monoclonal antibody 8F11 inhibiting tumor cell-induced platelet aggregation. *Cancer Res* 1991; 51 (3): 921–5.
 29. Ebrahi M., Jamasbi J., Adler K., Megens R.T.A., M'Bengue Y., Blanchet X., et al. Dimeric Glycoprotein VI Binds to Collagen but Not to Fibrin. *Thromb Haemost* 2018; 118 (2): 351–61.
 30. Bultmann A., Li Z., Wagner S., Peluso M., Schonberger T., Weis C., et al. Impact of glycoprotein VI and platelet adhesion on atherosclerosis – a possible role of fibronectin. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 49 (3): 532–42.
 31. Hechler B., Gachet C. Comparison of two murine models of thrombosis induced by atherosclerotic plaque injury. *Thromb Haemost* 2011; 105 Suppl 1: S3–12.
 32. Jain S., Russell S., Ware J. Platelet glycoprotein VI facilitates experimental lung metastasis in syngenic mouse models. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (10): 1713–7.
 33. Dovizio M., Maier T.J., Alberti S., Di Francesco L., Marcantoni E., Munch G., et al. Pharmacological inhibition of platelet-tumor cell cross-talk prevents platelet-induced overexpression of cyclooxygenase-2 in HT29 human colon carcinoma cells. *Mol Pharmacol* 2013; 84 (1): 25–40.
 34. Schattner M. Platelets and galectins. *Ann Transl Med* 2014; 2 (9): 85.
 35. Thijssen V.L., Heusschen R., Caers J., Griffioen A.W. Galectin expression in cancer diagnosis and prognosis: A systematic review. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1855 (2): 235–47.
 36. Schumacher D., Strilic B., Sivaraj K.K., Wetttschreck N., Offermanns S. Platelet-derived nucleotides promote tumor-cell transendothelial migration and metastasis via P2Y2 receptor. *Cancer Cell* 2013; 24 (1): 130–7.
 37. Zhang H., Luo M., Liang X., Wang D., Gu X., Duan C., et al. Galectin-3 as a marker and potential therapeutic target in breast cancer. *PLoS One* 2014; 9 (9): e103482.
 38. Mammadova-Bach E., Zigrino P., Brucker C., Bourdon C., Freund M., De Arcangelis A., et al. Platelet integrin alpha6beta1 controls lung metastasis through direct binding to cancer cell-derived ADAM9. *JCI Insight* 2016; 1 (14): e88245.
 39. Mahimkar R.M., Visaya O., Pollock A.S., Lovett D.H. The disintegrin domain of ADAM9: a ligand for multiple beta1 renal integrins. *Biochem J* 2005; 385 (Pt 2): 461–8.
 40. Xu Q., Liu X., Cai Y., Yu Y., Chen W. RNAi-mediated ADAM9 gene silencing inhibits metastasis of adenoid cystic carcinoma cells. *Tumour Biol* 2010; 31 (3): 217–24.
 41. Lin C.Y., Chen H.J., Huang C.C., Lai L.C., Lu T.P., Tseng G.C., et al. ADAM9 promotes lung cancer metastases to brain by a plasminogen activator-based pathway. *Cancer Res* 2014; 74 (18): 5229–43.
 42. Fritzsche F.R., Wassermann K., Jung M., Tolle A., Kristiansen I., Lein M., et al. ADAM9 is highly expressed in renal cell cancer and is associated with tumour progression. *BMC Cancer* 2008; 8: 179.
 43. Grutzmann R., Luttgies J., Sipos B., Ammerpohl O., Dobrowolski F., Alldinger I., et al. ADAM9 expression in pancreatic cancer is associated with tumour type and is a prognostic factor in ductal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2004; 90 (5): 1053–8.
 44. Boukerche H., Berthier-Vergnes O., Tabone E., Dore J.F., Leung L.L., McGre-
 - gor J.L. Platelet-melanoma cell interaction is mediated by the glycoprotein IIb-IIIa complex. *Blood* 1989; 74 (2): 658–63.
 45. Dardik R., Kaufmann Y., Savion N., Rosenberg N., Shenkman B., Varon D. Platelets mediate tumor cell adhesion to the subendothelium under flow conditions: involvement of platelet GPIIb-IIIa and tumor cell alpha(v) integrins. *Int J Cancer* 1997; 70 (2): 201–7.
 46. Jurasz P., Alonso-Escolano D., Radomski M.W. Platelet – cancer interactions: mechanisms and pharmacology of tumour cell-induced platelet aggregation. *Br J Pharmacol* 2004; 143 (7): 819–26.
 47. Weiss L. Deformation-driven, lethal damage to cancer cells. Its contribution to metastatic inefficiency. *Cell Biophys* 1991; 18 (2): 73–9.
 48. Gay L.J., Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer* 2011; 11 (2): 123–34.
 49. Tesfamariam B. Involvement of platelets in tumor cell metastasis. *Pharmacol Ther* 2016; 157: 112–9.
 50. Krog B.L., Henry M.D. Biomechanics of the Circulating Tumor Cell Microenvironment. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1092: 209–33.
 51. Liotta L.A. Cancer cell invasion and metastasis. *Sci Am* 1992; 266 (2): 54–9, 62–3.
 52. Talmadge J.E., Meyers K.M., Prieur D.J., Starkey J.R. Role of NK cells in tumour growth and metastasis in beige mice. *Nature* 1980; 284 (5757): 622–4.
 53. Wiltrot R.H., Herberman R.B., Zhang S.R., Chirigos M.A., Ortaldo J.R., Green K.M. Jr, et al. Role of organ-associated NK cells in decreased formation of experimental metastases in lung and liver. *J Immunol* 1985; 134 (6): 4267–75.
 54. Storkus W.J., Dawson J.R. Target structures involved in natural killing (NK): characteristics, distribution, and candidate molecules. *Crit Rev Immunol* 1991; 10 (5): 393–416.
 55. Placke T., Kopp H.G., Salih H.R. The wolf in sheep's clothing: Platelet-derived "pseudo self" impairs cancer cell "missing self" recognition by NK cells. *Oncoimmunology* 2012; 1 (4): 557–9.
 56. Nieswandt B., Hafner M., Echtenacher B., Mannel D.N. Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets. *Cancer Res* 1999; 59 (6): 1295–300.
 57. Kopp H.G., Placke T., Salih H.R. Platelet-derived transforming growth factor-beta down-regulates NKG2D thereby inhibiting natural killer cell antitumor reactivity. *Cancer Res* 2009; 69 (19): 7775–83.
 58. Labelle M., Begum S., Hynes R.O. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell* 2011; 20 (5): 576–90.
 59. Sawicki G., Sanders E.J., Salas E., Wozniak M., Rodrigo J., Radomski M.W. Localization and translocation of MMP-2 during aggregation of human platelets. *Thromb Haemost* 1998; 80 (5): 836–9.
 60. Choi J.H., Kim H., Kim H.S., Um S.H., Choi J.W., Oh B.K. MMP-2 detectable silicon nanowire biosensor using enzymatic cleavage reaction. *J Biomed Nanotechnol* 2013; 9 (4): 732–5.

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-191-198

Молекулярные механизмы нарушения гемостаза в онкологии

Е.М. Кольцова^{1,2}, Г.С. Свидельская^{1,2}, Ю.А. Шифрин¹, Ф.И. Атауллаханов^{1,2}¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва²ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва

Злокачественные новообразования характеризуются наличием патологии системы гемостаза, предрасполагающей онкологических больных к тромбогеморрагическим осложнениям. Патогенез коагулопатии, связанной с раком, сложен и включает различные механизмы. Опухолевые клетки обладают способностью активировать систему гемостаза хозяина, и этот феномен управляется теми же онкогенами, которые ответственны за неопластическую трансформацию. Кроме предрасполагающих факторов к нарушению гемостаза со стороны заболевания сами противоопухолевые препараты несут риски развития нарушений коагуляции. Патолофизиологические основы такого рода нарушений, вызванных химиопрепаратами, связаны с повреждением эндотелия, дисбалансом свертывающих и противосвертывающих белков, дисфункцией тромбоцитов и их дефицитом. В этой статье авторы поставили перед собой цель обобщить и актуализировать существующие на данный момент знания о молекулярных механизмах, обуславливающих тромбогеморрагический риск при онкологических заболеваниях.

Ключевые слова: молекулярные механизмы, гемостаз, свертывание, онкология, тромбоцит, тромбогеморрагический риск

Кольцова Е.М. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 191–198. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-191-198

Molecular mechanisms of hemostasis impairment in oncology

Е.М. Koltsova^{1,2}, G.S. Svidelskaya^{1,2}, Yu.A. Shifrin¹, F.I. Ataulakhanov^{1,2}¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow²Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow

Malignant neoplasms are characterized by the presence of the hemostasis system pathology, predisposing cancer patients to thrombohemorrhagic complications. The pathogenesis of cancer-associated coagulopathy is complex and involves a variety of mechanisms. Tumor cells have the ability to activate the host's hemostasis system, and this phenomenon is controlled by the same oncogenes that are responsible for neoplastic transformation. In addition to predisposing factors to impaired hemostasis from the side of the disease, the anticancer drugs themselves carry risks of developing coagulation disorders. The pathophysiological basis of this kind of disorders caused by chemotherapy is associated with damage to the endothelium, imbalance of coagulation and anticoagulant proteins, platelet dysfunction and their deficiency. In this article, the authors set themselves the goal of generalizing and updating the current knowledge of the molecular mechanisms that cause thrombohemorrhagic risk in cancer.

Key words: molecular mechanisms, hemostasis, coagulation, oncology, platelet, thrombohemorrhagic risk

Koltsova E.M., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 191–198. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-191-198

Злокачественные новообразования (ЗНО) характеризуются наличием патологии системы гемостаза, предрасполагающей онкологических больных к тромбогеморрагическим осложнениям. Так, у пациентов детского возраста с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) тромбозы могут встречаться в 36,5% случаев, асимптоматические тромбозы наблюдаются чаще – до 70% случаев [1]. В среднем количество тромбозов у детей с ЗНО составляет 7,9% и увеличивается при ряде нозологий, таких как ОЛЛ и лимфомы [2]. При остром миелобластном лейкозе (ОМЛ) и миелодиспластическом синдроме отмечаются количественные и качественные нарушения тромбоцитов, что предрасполагает к развитию геморрагических состояний [3]. Тесная связь между

раком и тромбозом известна с 1865 г., когда Арман Труссо впервые описал клиническую связь между ними. Рак способствует активации свертывания крови с появлением у пациентов онкологического профиля состояния гиперкоагуляции, или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Результаты клинических лабораторных исследований у онкологических пациентов демонстрируют повышение маркеров гиперкоагуляции (например, концентрации фрагмента протромбина 1 + 2, фибринопептида А, комплекса тромбин–анти тромбин и D-димеров), в некоторых случаях может развиваться приобретенная устойчивость к протеину С, а также наблюдается высокий уровень циркулирующих прокоагулянтных микро-

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 29.06.2021

Принята к печати 02.08.2021

Контактная информация:

Кольцова Екатерина Михайловна, ведущий научный сотрудник лаборатории трансляционной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, заместитель директора по науке – научный секретарь ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: ekaterina_koltsova@bk.ru

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 29.06.2021

Accepted 02.08.2021

Correspondence:

Ekaterina M. Koltsova, leading researcher of the Laboratory of Translational Medicine, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Deputy Director of Science–Scientific Secretary of the Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Science
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: ekaterina_koltsova@bk.ru

везикул (МВ), выделяемых опухолевыми клетками и тромбоцитами.

Патогенез коагулопатии, связанной с раком, сложен и включает различные механизмы. Наиболее важно то, что опухолевые клетки приобретают способность активировать систему гемостаза хозяина, и этот феномен управляется теми же онкогенами, которые ответственны за неопластическую трансформацию. Действительно, в результате этого процесса раковые клетки становятся способными экспрессировать различные прокоагулянтные белки (например, тканевый фактор (tissue factor, TF), раковый прокоагулянт (cancer procoagulant, CP), фактор VII), которые способствуют возникновению явной симптоматической коагулопатии *in vivo*. Повышенная везикуляция клеток, также связанная со злокачественным процессом, вносит дополнительный вклад в патогенез состояния гиперкоагуляции, связанного с раком.

Кроме факторов, предрасполагающих к нарушению гемостаза со стороны заболевания, сами противоопухолевые препараты несут риски развития нарушений коагуляции. Препараты, влияющие на систему гемостаза, можно условно разделить на те, которые обладают потенциалом к гипо- и гиперкоагуляции. Патологические основы такого рода нарушений, вызванных химиопрепаратами (ХП), связаны с повреждением эндотелия, дисбалансом свертывающих и противосвертывающих факторов, дисфункцией тромбоцитов и их дефицитом.

В этой статье авторы поставили перед собой цель обобщить и актуализировать существующие на данный момент знания о молекулярных механизмах, обуславливающих тромбгеморрагический риск при онкологических заболеваниях.

Молекулярные особенности нарушений гемостаза вследствие развития злокачественного процесса

Плазменное звено гемостаза и система фибринолиза

Раковые клетки могут активировать систему гемостаза за счет экспрессии прокоагулянтных белков и липидов на поверхности мембран, высвобождения воспалительных цитокинов и МВ, а также адгезии к клеткам сосудов хозяина. Наиболее характерным прокоагулянтным белком, ассоциированным со злокачественными процессами, является TF, который экспрессируется на поверхности раковых клеток и может приводить к формированию как локальных, так и системных прокоагулянтных состояний. Повышенная экспрессия TF на раковых клетках показана для многих типов злокачественных заболеваний [4].

Активность TF на опухолевых клетках может быть усилена экспрессией анионных фосфолипидов (т. е. фосфатидилсерина (PS)) на внешнем слое клеточной мембраны [5] и секрецией гепараназы. Основная функция гепараназы – разлагать гепарансульфаты внеклеточного матрикса, тем самым способствуя инвазии опухоли и метастазированию [6]. Однако гепараназа также может взаимодействовать с ингибитором пути TF (TFPI) на поверхности клеток, это приводит к его диссоциации от клеточной мембраны эндотелиальных и опухолевых клеток, что, в свою очередь, ведет к увеличению активности TF на клеточных поверхностях [7]. Было показано, что плазменные концентрации TFPI увеличиваются у пациентов с глиобластомой или различными видами рака (особенно в терминальной стадии заболевания) по сравнению со здоровыми добровольцами [8].

Помимо TF опухолевые клетки экспрессируют и другой прокоагулянтный белок – CP, который напрямую активирует фактор свертывания X и встречается у пациентов с различными типами солидных опухолей [9].

TF может активно высвобождаться опухолевыми клетками в составе МВ, несущих его на поверхности [10]. МВ представляют собой везикулы плазматической мембраны диаметром 0,1–1 мкм, образованные в результате активной везикуляции практически любых типов клеток. Помимо непосредственной экспрессии TF, на поверхностях везикул также часто присутствует PS, который обеспечивает отрицательно заряженную поверхность для сборки комплексов теназы и протромбиназы. Фоновый уровень МВ в норме присутствует в плазме, большинство этих везикул имеют тромбоцитарное происхождение (> 80%), но при патологических состояниях происходит их общее увеличение и может быть обнаружено значительное количество МВ из других клеток, включая опухолевые. Повышенные уровни МВ (несущих или не несущих TF) были описаны у пациентов как с солидными [11], так и с гематологическими ЗНО [12]. Высокие уровни МВ тромбоцитарного происхождения были обнаружены при раке желудка IV стадии по сравнению с I и II/III стадиями и показали высокую диагностическую точность в отношении прогнозирования метастазирования опухоли [13]. Также было показано, что внутривенная инъекция TF-положительных МВ опухолевого происхождения вызвала развитие ДВС-подобного синдрома у мышей [12].

Помимо экспрессии TF на поверхности раковых клеток и МВ также существуют доказательства активации свертывания через контактный путь. Нейтрофилы и опухолевые клетки могут выделять свободные нуклеиновые кислоты, такие как ДНК, мРНК и микроРНК. Показано, что у онкологических больных повышен уровень внеклеточной

ДНК (вкДНК) в крови [14]. вкДНК с мутацией *KRAS*, специфичной для опухоли поджелудочной железы, была обнаружена и предложена в качестве многообещающего диагностического и прогностического биомаркера аденокарциномы поджелудочной железы [15]. Несколько групп сообщили о факторе XII-зависимой прокоагулянтной активности очищенной вкДНК *in vitro* [16, 17]. В частности, Swystun и соавт. [18] показали, что вкДНК, очищенная из обработанной эпирубицином цельной крови *ex vivo*, значительно увеличивает выработку тромбина дозозависимым образом за счет контактного пути активации. Rousseau и соавт. [19] измерили образование тромбина в нормальной плазме в присутствии клеток аденокарциномы поджелудочной железы (ВХРС3) и клеток рака груди (MCF7). Исследование проводили в плазмах, дефицитных по отдельным факторам свертывания крови, или с добавлением ингибитора к TF (моноклональное антитело) или FXIIa (кукурузный трипсиновый ингибитор). Авторы пришли к выводу, что генерация тромбина клетками ВХРС3 в основном инициируется через внешний путь активации, в то время как клетки MCF7 запускали активацию по контактному пути.

Опухолевые клетки также способны взаимодействовать с системой фибринолиза благодаря экспрессии активаторов плазминогена (uPA и t-PA), их ингибиторов (PAI-1 и PAI-2) и рецепторов, таких как uPAR [6] и аннексин II. PAI-1 помимо роли в гемостазе также участвует в миграции, инвазии и адгезии раковых клеток [20]. При определенных формах рака (рак груди, головы и шеи) лекарственная устойчивость связана с высокой экспрессией PAI-1 [21].

Кроме того, опухолевые клетки выделяют различные растворимые провоспалительные (например, фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-1 β) и проангиогенные (например, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и основной фактор роста фибробластов) факторы [22], которые могут провоцировать протромботические изменения эндотелия. В эндотелиальных клетках эти молекулы индуцируют экспрессию TF, стимулируют продукцию PAI-1, подавляют тромбомодулин и способствуют усилению регуляции молекул клеточной адгезии. Экспрессия тромбомодулина снижается по мере прогрессирования заболевания и размера опухоли, а также с уменьшением дифференцировки опухолевых клеток [23]. Способность опухолевых клеток прикрепляться к эндотелию сосудов способствует локальной активации свертывания крови и образованию тромбов.

Тромбоцитарное звено гемостаза

Раковые клетки могут активировать тромбоциты и стимулировать агрегацию через прямые и косвенные механизмы [24]. Агрегация тромбоцитов,

индуцированная клетками опухоли (АТИКО), была продемонстрирована на различных клеточных линиях злокачественных опухолей: рака поджелудочной железы, колоректального рака и рака почки [25].

Одним из описанных механизмов АТИКО является секреция тромбина раковыми клетками [26]. Тромбин – сериновая протеаза, которая превращает фибриноген в фибрин, а также активирует факторы свертывания крови V, VIII, XI, XIII и рецепторы PAR на самих тромбоцитах [27]. Доказано, что клетки опухолей поджелудочной железы и легких могут активировать тромбоциты за счет секреции тромбина и тромбосана A2 [28]. Опухолевые клетки также экспрессируют аденозиндифосфат, который активирует тромбоциты через рецепторы P2Y1 и P2Y12. Тромбоциты высвобождают аденозиндифосфат из своих плотных гранул и таким образом активируют другие близлежащие тромбоциты [27]. Клетки рака предстательной железы и молочной железы могут связывать тромбоцитарный Fc γ R1a и вызывают секрецию плотных гранул в тромбоцитах [29]. Было показано, что клетки злокачественных опухолей некоторых гистологических подтипов (например, плоскоклеточная карцинома и эмбриональные раки) экспрессируют подоплатин, который связывается с экспрессируемым тромбоцитами CLEC-2 (C-type lectin-like receptor 2) и индуцирует активацию тромбоцитов [30].

Молекулярные особенности нарушений гемостаза у пациентов как следствие противоопухолевой терапии

Препараты, обладающие потенциалом к гиперкоагуляции

Аспарагиназа. Механизмом действия фермента является дезаминирование аминокислоты аспарагин, необходимой для роста лимфоидных клеток. Поскольку эта аминокислота требуется для синтеза белков печени, происходит снижение содержания прокоагулянтов (фибриноген, факторы V, VII, VIII, IX, X, XI, α_2 -макроглобулин, α_2 -антиплазмин) и антикоагулянтов (антитромбин, плазминоген, протеины C и S), что на практике чаще приводит к тромботическим осложнениям [31]. Частота тромбозов у детей варьирует в разных исследованиях от 5 до 11% [31, 32].

Гемопозитические факторы роста. Тромботические осложнения часто отмечаются в ответ на прием гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) и реже на прием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). По результатам метаанализа, включавшего более 1800 пациентов, распространенность тромбозов у больных, получавших ГМ-КСФ, составляла 4,2%, а при приеме Г-КСФ – 1,2% [33]. Колониестимулирующие факторы приводят к активации

коагуляции, повышению содержания фактора VIII, тромбин-антитромбиновых комплексов, увеличению активности TF у здоровых доноров при аллогенных трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток [34]. ГМ-КСФ усиливает адгезию нейтрофилов, что приводит к лейкоцитозу и повышению тромботического риска.

Глюкокортикоиды. При использовании препаратов данной группы отмечается увеличение содержания и активности протромбина, фактора Виллебранда и антитромбина в совокупности со снижением фибриногена и плазминогена [35]. Глюкокортикоиды используются во многих режимах полихимиотерапии, в связи с чем необходимо помнить об их повышенном риске тромбогенности.

Третиноин и триоксид мышьяка. Данные препараты используются в терапии острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ). ОПЛ сам по себе является крайне протромбогенным заболеванием, промиелоциты синтезируют TF и ингибитор фибринолиза PAI-1. Терапия третиноином (ATRA) приводит к подавлению синтеза TF в промиелоцитах и нормализации нарушений коагуляции в течение 4–5 дней. Тромбоэмболические осложнения на фоне приема данного препарата возникают позже, в течение 1–3 нед [36], и могут проявляться в виде тромбозов глубоких вен (ТГВ), тромбозов портальной вены, тромбозов легочной артерии, а также артериальными тромбозами (наиболее часто печени и селезенки) [37]. Опухолевые промиелоциты экспрессируют в большом количестве такие прокоагулянты, как TF, ускоренный апоптоз опухолевых клеток, вызванный антрациклинами или триоксидом мышьяка, что ведет к активации TF [38]. Другим возможным осложнением проведенной терапии ATRA и мышьяком является дифференцировочный синдром, при котором в легочных альвеолах формируется инфильтрат из созревающих миелоидных клеток, что может привести к протромботическому состоянию, связанному с выраженным лейкоцитозом [39].

Химиопрепараты. Препараты антрациклинового ряда (доксорубин, даунорубин, идарубин, эпирубин) повышают риск возникновения ТГВ, что связано с ускоренным апоптозом клеток и активацией TF, блеомицин обладает прямой эндотелиотоксичностью [2]. Прием метотрексата редко приводит к тромбозам за исключением пациентов с полиморфизмом C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) [40]. Данная мутация встречается у 11% детей с ОПЛ [41]. Другим частым вариантом является полиморфизм A1298C, совместно с C677T они встречаются в > 10% здоровой популяции [42]. Снижение активности этого фермента приводит к увеличенному содержанию гомоцистеина в крови, обладающего протромбогенным и нейротоксическим потенциалом

[43]. Фторурацил обладает выраженным потенциалом развития ТГВ, в исследовании у пациентов с колоректальным раком такой риск составлял 15–17% [44]. Прием фторурацила приводит к снижению содержания протеина С, увеличению фибринопептида А, повреждению эндотелия [45]. Про цисплатин собрано большое количество клинических сведений, указывающих на развитие тромботических осложнений при терапии данным препаратом. Цисплатин повышает активность TF, приводит к агрегации тромбоцитов и увеличению фактора Виллебранда [46]. В одном из крупных ретроспективных исследований, включавшем > 900 пациентов, получавших цисплатин, примерно у 18% развились тромботические осложнения, 11% из которых были артериальными [47]. В другом исследовании среди пациентов с герминогенно-клеточными опухолями риск тромбозов составлял 8,4% [48]. Прием цисплатина выражено увеличивает риск возникновения тромботических осложнений по сравнению с другими ХП [47]. Перечень препаратов, наиболее часто вызывающих гиперкоагуляцию у детей, представлен в таблице 1.

Препараты, обладающие потенциалом к гипокоагуляции

Моноклональные антитела и таргетные препараты. Бевацизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, ингибирующее активность VEGF. Длительное время считалось, что данный препарат увеличивает риск возникновения тромботических осложнений, однако в крупных исследованиях это не было подтверждено [49]. При этом был выявлен риск развития значимых кровотечений. При проведении метаанализа получены данные, что частота развития летальных кровотечений среди пациентов, принимающих бевацизумаб, составляет 1,3%, что было значительно выше, чем в контрольной группе (RR = 2,7 для развития такого осложнения) [49]. Одним из механизмов развития геморрагических состояний является индуцированная иммунная тромбоцитопения. Ее также могут вызывать другие моноклональные антитела (адалimumаб, инфликсимаб, ритуксимаб) и ингибиторы контрольных точек иммунитета (анти-PD-1 и анти-CTLA-4) [50–52]. Для ингибиторов гистоновых деацетилаз развитие тромбоцитопении является дозолимитирующим эффектом. Механизм развития данной побочной реакции заключается в ингибировании пролиферации мегакариоцитов и высвобождения тромбоцитов [53]. Возможно, тромбоцитопения также связана с нарушением механизмов репарации ДНК [54]. Снижение числа тромбоцитов может вызывать иматиниб (возникает у 20% пациентов с хроническим миелоидным лейкозом [55]). Причиной этого может быть вызванный иматинибом синтез антител или развитие тромботической микроангиопатии [56].

Химиопрепараты. Основным механизмом развития геморрагических состояний на фоне приема ХП является тромбоцитопения. Она может быть вызвана миелосупрессивным эффектом препаратов, иммунным разрушением, секвестрацией в селезенке (в связи с печеночной токсичностью), угнетением высвобождения тромбоцитов, ингибированием тромбоцитарного фактора роста, апоптозом мегакариоцитов и высвобождением токсичных для них компонентов в костномозговое окружение [57, 58]. У детей наиболее часто тромбоцитопения отмечается при гематологических заболеваниях (ОМЛ, ОЛЛ). Перечень препаратов, наиболее часто вызывающих гипокоагуляцию у детей, представлен в *таблице 2* [59, 60].

Молекулярные механизмы нарушения плазменного гемостаза при онкологических заболеваниях обобщены на *рисунке*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика тромбогеморрагических осложнений при злокачественных опухолях имеет клиническое значение, поскольку они вносят значительный вклад в заболеваемость и смертность этих пациентов. Тромбогеморрагический риск варьирует в зависимости от типа и стадии ЗНО и увеличивается из-за противоопухолевой терапии. Протромботические свойства опухолевых клеток и провоспалительный ответ клеток самого организма существенно

Таблица 1
Препараты, приводящие к гиперкоагуляции

Table 1
Drugs leading to hypercoagulability

Препараты Drugs	Механизм Mechanism
Аспарагиназа Asparaginase	Снижение синтеза белков печени, особенно антикоагулянтов Decreased synthesis of liver proteins, especially anticoagulants
Гемопоэтические факторы роста Hematopoietic growth factors	Активации коагуляции, повышение активности TF, усиление адгезии нейтрофилов Coagulation activation, increased tissue factor (TF) activity, increased neutrophil adhesion
Глюкокортикоиды Glucocorticoids	Увеличение содержания и активности протромбина, фактора Виллебранда, антитромбина; снижение фибриногена и плазминогена Increase in the content and activity of prothrombin, von Willebrand factor, antithrombin; decreased fibrinogen and plasminogen
АТРА и триоксид мышьяка ATRA and arsenic trioxide	Индукция апоптоза опухолевых клеток, активация TF, дифференцировочный синдром Induction of tumor cell apoptosis, TF activation, differentiation syndrome
ХП Chemotherapy	
Антрациклины Anthracyclines	Индукция апоптоза опухолевых клеток, активация TF Induction of apoptosis of tumor cells, TF activation
Блеомицин Bleomycin	Прямая эндотелиальная токсичность Direct endothelial toxicity
Метотрексат Methotrexate	Риск тромбообразования повышен у пациентов с полиморфизмами C677T, A1298C в гене <i>MTHFR</i> The risk of thrombus formation is increased in patients with polymorphisms C677T, A1298C in the <i>MTHFR</i> gene
Фторурацил Fluorouracil	Снижение протеина С, увеличение фибринопептида А, повреждение эндотелия Decreased protein C, increased fibrinopeptide A, endothelial damage
Цисплатин Cisplatin	Повышение активности TF, агрегации тромбоцитов, увеличение фактора Виллебранда Increased TF activity, platelet aggregation, increased von Willebrand factor

Таблица 2
Препараты, приводящие к гипокоагуляции

Table 2
Drugs leading to hypocoagulation

Препараты Drugs	Механизм Mechanism
Моноклональные антитела и таргетные препараты Monoclonal antibodies and targeted drugs	
Адалимумаб, инфликсимаб, ритуксимаб, ингибиторы контрольных точек иммунитета Adalimumab, infliximab, rituximab, immune checkpoint inhibitors	Иммунная тромбоцитопения Immune thrombocytopenia
Бевацизумаб Bevacizumab	Иммунная тромбоцитопения, ингибирование VEGF Immune thrombocytopenia, VEGF inhibition
Иматиниб Imatinib	Иммунная тромбоцитопения, тромботическая микроангиопатия Immune thrombocytopenia, thrombotic microangiopathy
Ингибиторы гистоновых деацетилаз Inhibitors of histone deacetylases	Ингибирование пролиферации мегакариоцитов и высвобождения тромбоцитов Inhibition of megakaryocyte proliferation and platelet release
ХП Chemotherapy	
Гемцитабин, дактиномицин, даунорубин, ифосфамид, карбоплатин, меркаптопурин, метотрексат, оксалиплатин, паклитаксел, циклофосфамид, цисплатин, цитарабин, этопозид Gemcitabine, Dactinomycin, Daunorubicin, Ifosfamide, Carboplatin, Mercaptopurine, Methotrexate, Oxaliplatin, Paclitaxel, Cyclophosphamide, Cisplatin, Cytarabine, Etoposide	Тромбоцитопения Thrombocytopenia

Рисунок

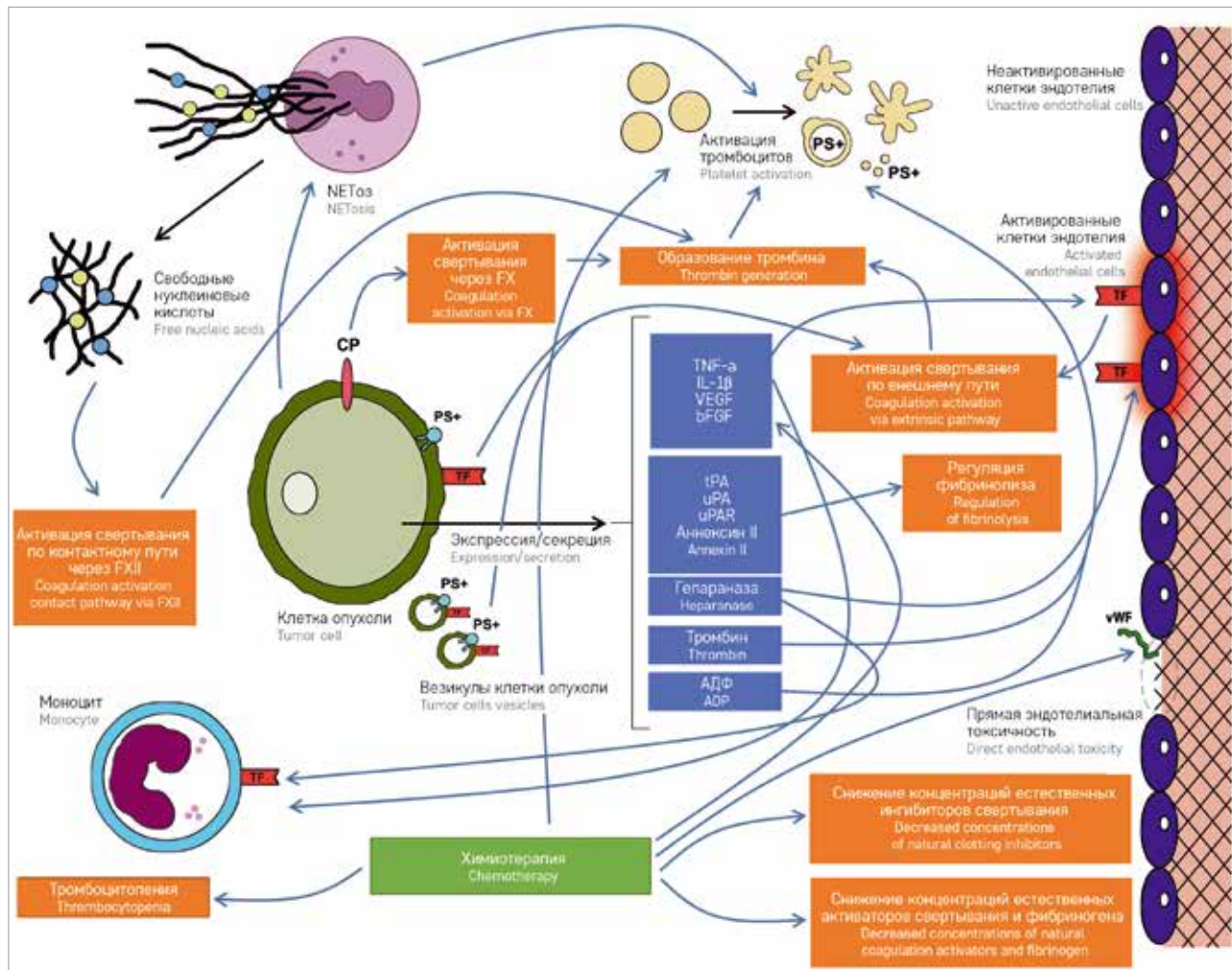
Молекулярные механизмы нарушения гемостаза в онкологии

Черные стрелки – клеточные процессы; синие стрелки – причинно-следственные связи. PS+ – фосфатидилсерин-положительные мембранные поверхности; NETosis – процесс формирования нейтрофильной внеклеточной ловушки; vWF – фактор фон Виллебранда

Figure

Molecular mechanisms of hemostasis impairment in oncology

Black arrows – cellular processes; blue arrows – cause-and-effect relationships. CP – cancer procoagulant; PS+ – phosphatidylserine-positive membrane surfaces; NETosis – the process of neutrophil extracellular trap formation; vWF – von Willebrand factor



способствуют развитию тромбоза у онкологических пациентов. Усилия исследователей значительно прояснили клинические и биологические механизмы, лежащие в основе нарушения гемостаза при онкологических заболеваниях. Некоторые из факторов, участвующих во множественных взаимосвязях, существующих между системой гемостаза и биологией злокачественных процессов, могут оказаться полезными при создании моделей оценки риска не только для тромбозов или кровотечений, но и для прогноза течения самого заболевания. В настоящее время разработка моделей оценки риска для прогнозирования тромбозов и кровотечений в онкологии важна для выявления пациентов

с высоким риском и создания профилактических схем.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа Е.М. Кольцовой поддержана грантом Российского научного фонда (проект №20-75-00057).

Работа Ф.И. Атауллаханова поддержана грантом Российского научного фонда (проект №21-45-00012).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Koltsova E.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0167-6726>

Svidelskaya G.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9744-9629>

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

Ataullakhanov F.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3403-181X>

Литература

- Athale U.H., Chan A.K.C. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: Part I. Epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Res* 2003; 111: 125–31. DOI: 10.1016/j.thromres.2003.10.013
- Жарков П.А., Шифрин Ю.А., Новичкова Г.А. Эффективность анти-тромботической терапии тромбозов глубоких вен у детей с заболеваниями крови. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (1): 34–42. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-34-42
- Mittelman M., Zeidman A. Platelet function in the myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* 2000; 71: 95–8.
- Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kozlova L.S., Rostorguev E.E., Balyazin-Parfenov I.V., Pogorelova Yu.A. A plasminogen regulation system in brain tumors. *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko* 2017; 81 (2): 22–7.
- Pickering W., Gray E., Goodall A.H., Ran S., Thorpe P.E., Barrowcliffe T.W. Characterization of the cell-surface procoagulant activity of T-lymphoblastoid cell lines. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 459–67.
- Campello E., Ilich A., Simioni P., Key N.S. The relationship between pancreatic cancer and hypercoagulability: a comprehensive review on epidemiological and biological issues. *Br J Cancer* 2019; 121: 359–71.
- Nadir Y., Brenner B., Gingis-Velitski S., Levy-Adam F., Ilan N., Zcharia E., et al. Heparanase induces tissue factor pathway inhibitor expression and extracellular accumulation in endothelial and tumor cells. *Thromb Haemost* 2008; 99: 133–41.
- Sierko E., Wojtukiewicz M.Z., Zimnoch L., Kisiel W. Expression of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) in human breast and colon cancer tissue. *Thromb Haemost* 2010; 103: 198–204.
- Molnar S., Guglielmone H., Lavarada M., Rizzi M.L., Jarchum G. Procoagulant factors in patients with cancer. *Hematology* 2007; 12: 555–9.
- Owens A.P., Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circ Res* 2011; 108: 1284–97.
- Falanga A., Marchetti M., Russo L. The mechanisms of cancer-associated thrombosis. *Thromb Res* 2015; 135: S8–11.
- Falanga A., Tartari C.J., Marchetti M. Microparticles in tumor progression. *Thromb Res* 2012; 129 Suppl: S132–6.
- Kim H.K., Song K.S., Park Y.S., Kang Y.H., Lee Y.J., Lee K.R., et al. Elevated levels of circulating platelet microparticles, VEGF, IL-6 and RANTES in patients with gastric cancer: possible role of a metastasis predictor. *Eur J Cancer* 2003; 39: 184–91.
- Schwarzenbach H., Hoon D.S.B., Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 426–37.
- Earl J., Garcia-Nieto S., Martinez-Avila J.C., Montans J., Sanjuanbenito A., Rodríguez-Garrote M., et al. Circulating tumor cells (Ctc) and kras mutant circulating free Dna (cfdna) detection in peripheral blood as biomarkers in patients diagnosed with exocrine pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 797.
- Campello E., Henderson M.W., Noubouossie D.F., Simioni P., Key N.S. Contact System Activation and Cancer: New Insights in the Pathophysiology of Cancer-Associated Thrombosis. *Thromb Haemost* 2018; 118: 251–65.
- Noubouossie D.F., Whelihan M.F., Yu Y.-B., Sparkenbaugh E., Pawlinski R., Monroe D.M., et al. *In vitro* activation of coagulation by human neutrophil DNA and histone proteins but not neutrophil extracellular traps. *Blood* 2017; 129: 1021–9.
- Swystun L.L., Mukherjee S., Liaw P.C. Breast cancer chemotherapy induces the release of cell-free DNA, a novel procoagulant stimulus. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 2313–21.
- Rousseau A., Van Dreden P., Mbemba E., Elalamy I., Larsen A., Gerotziakas G.T. Cancer cells BXP3 and MCF7 differentially reverse the inhibition of thrombin generation by apixaban, fondaparinux and enoxaparin. *Thromb Res* 2015; 136: 1273–9.
- Pavón M.A., Arroyo-Solera I., Céspedes M.V., Casanova I., León X., Mangues R. uPA/uPAR and SERPINE1 in head and neck cancer: role in tumor resistance, metastasis, prognosis and therapy. *Oncotarget* 2016; 7: 57351–66.
- Fang H., Jin J., Huang D., Yang F., Guan X. PAI-1 induces Src inhibitor resistance via CCL5 in HER2-positive breast cancer cells. *Cancer Sci* 2018; 109: 1949–57.
- Falanga A., Panova-Noeva M., Russo L. Procoagulant mechanisms in tumour cells. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22: 49–60.
- Furuta Y., Kaneda A., Umebayashi J., Otsuka F., Sugimura T., Ushijima T. Silencing of the thrombomodulin gene in human malignant melanoma. *Melanoma Res* 2005; 15: 15–20.
- Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis. *J Hematol Oncol* 2018; 11: 125.
- Heinmuller E., Weinel R.J., Heidtmann H.H., Salge U., Seitz R., Schmitz I., et al. Studies on tumor-cell-induced platelet aggregation in human lung cancer cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122: 735–44.
- Mezouar S., Frère C., Darbousset R., Mege D., Crescence L., Dignat-George F., et al. Role of platelets in cancer and cancer-associated thrombosis: Experimental and clinical evidences. *Thromb Res* 2016; 139: 65–76.
- Srivastava A., Nikamo P., Lohcharoenkal W., Li D., Meisgen F., Xu Landén N., et al. MicroRNA-146a suppresses IL-17-mediated skin inflammation and is genetically associated with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 550–61.
- Adesanya M.A., Maraveyas A., Madden L.A. PO-27-Thrombin generation in pancreatic cancer and multiple myeloma with use of calibrated automated thrombography. *Thromb Res* 2016; 140: S186.
- Bambace N.M., Holmes C.E. The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 237–49.
- Suzuki-Inoue K. A novel Syk-dependent mechanism of platelet activation by the C-type lectin receptor CLEC-2. *Blood* 2006; 107: 542–9.
- Grace R.F., Dahlberg S.E., Neuberger D., Sallan S.E., Connors J.M., Neufeld E.J., et al. The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols. *Br J Haematol* 2011; 152: 452–9. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08524.x
- Athale U.H., Siciliano S.A., Crowther M., Barr R.D., Chan A.K.C. Thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute protocols: Effect of age and risk stratification of disease. *Br J Haematol* 2005; 129: 803–10. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05528.x
- Barbui T., Finazzi G., Grassi A., Marchioli R. Thrombosis in cancer patients treated with hematopoietic growth factors—a meta-analysis. On behalf of the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1996; 75: 368–71.
- Topcuoglu P., Arat M., Dalva K., Özcan M. Administration of granulocyte-colony-stimulating factor for

- allogeneic hematopoietic cell collection may induce the tissue factor-dependent pathway in healthy donors. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 171–6. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704341
35. Jørgensen K.A., Sørensen P., Freund L. Effect of glucocorticosteroids on some coagulation tests. *Acta Haematol* 1982; 68: 39–42. DOI: 10.1159/000206946
 36. Escudier S.M., Kantarjian H.M., Estey E.H. Thrombosis in patients with acute promyelocytic leukemia treated with and without all-trans retinoic acid. *Leuk Lymphoma* 1996; 20: 435–9. DOI: 10.3109/10428199609052425
 37. Goldschmidt N., Gural A., Ben Yehuda D. Extensive splenic infarction, deep vein thrombosis and pulmonary emboli complicating induction therapy with all-trans-retinoic acid (ATRA) for acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 1433–7. DOI: 10.1080/1042819031000076963
 38. Wang J., Weiss I., Svoboda K., Kwaan H.C. Thrombogenic role of cells undergoing apoptosis. *Br J Haematol* 2001; 115: 382–91. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.03095.x
 39. Montesinos P., Sanz M.A. The differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia: Experience of the pethema group and review of the literature. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011; 3: e2011059. DOI: 10.4084/MJHID.2011.059
 40. Mahadeo K.M., Dhall G., Panigrahy A., Lastra C., Ettinger L.J. Subacute methotrexate neurotoxicity and cerebral venous sinus thrombosis in a 12-year old with acute lymphoblastic leukemia and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Homocysteine-mediated methotrexate neurotoxicity via direct endothelial injury. *Pediatr Hematol Oncol* 2010; 27: 46–52. DOI: 10.3109/08880010903341904
 41. Silverstein F.S., Johnston M.V. A model of methotrexate encephalopathy: Neurotransmitter and pathologic abnormalities. *J Child Neurol* 1986; 1: 351–7. DOI: 10.1177/088307388600100406
 42. Hanson N.Q., Aras O., Yang F., Tsai M.Y. C677T and A1298C polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase gene: incidence and effect of combined genotypes on plasma fasting and post-methionine load homocysteine in vascular disease. *Clin Chem* 2001; 47: 661–6.
 43. Quinn C.T., Griener J.C., Bottiglieri T., Kamen B.A. Methotrexate, homocysteine, and seizures. *J Clin Oncol* 1998; 16: 393–4.
 44. Grem J.L., McAtee N., Murphy R.F., Hamilton J.M., Balis F., Steinberg S., et al. Phase I and pharmacokinetic study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor given in combination with fluorouracil plus calcium leucovorin in metastatic gastrointestinal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 560–8. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.3.560
 45. Kinshult S., Albertsson M., Eskilsson J., Cwikiel M. Antithrombotic treatment in protection against thrombogenic effects of 5-fluorouracil on vascular endothelium: a scanning microscopy evaluation. *Scanning* 2001; 23: 1–8.
 46. Licciardello J.T.W., Moake J.L., Rudy C.K., Karp D.D., Hong W.K. Elevated plasma von Willebrand factor levels and arterial occlusive complications associated with cisplatin-based chemotherapy. *Oncology* 1985; 42: 296–300. DOI: 10.1159/000226049
 47. Starling N., Rao S., Cunningham D., Iveson T., Nicolson M., Coxon F., et al. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: A report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3786–93. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.4274
 48. Weijl N.I., Rutten M.F.J., Zwinderman A.H., Jan Keizer H., Nooy M.A., Rosendaal F.R., et al. Thromboembolic events during chemotherapy for germ cell cancer: A cohort study and review of the literature. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2169–78. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.10.2169
 49. Ranpura V., Hapani S., Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 487–94. DOI: 10.1001/jama.2011.51
 50. Giezen T.J., Mantel-Teeuwisse A.K., ten Berg M.J., Straus S.M.J.M., Leufkens H.G.M., van Solinge W.W., et al. Rituximab-induced thrombocytopenia: a cohort study. *Eur J Haematol* 2012; 89: 256–66.
 51. Baldo B.A. Adverse events to monoclonal antibodies used for cancer therapy focus on hypersensitivity responses. *Oncoimmunology* 2013; 2: e26333. DOI: 10.4161/onci.26333
 52. Shiuan E., Beckermann K.E., Ozgun A., Kelly C., McKean M., McQuade J., et al. Thrombocytopenia in patients with melanoma receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *J Immunother Cancer* 2017; 5: 8. DOI: 10.1186/s40425-017-0210-0
 53. Bishton M.J., Harrison S.J., Martin B.P., McLaughlin N., James C., Josefsson E.C., et al. Deciphering the molecular and biologic processes that mediate histone deacetylase inhibitor-induced thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 3658–68. DOI: 10.1182/blood-2010-11-318055
 54. Ali A., Bluteau O., Messaoudi K., Palazzo A., Boukour S., Lordier L., et al. Thrombocytopenia induced by the histone deacetylase inhibitor abexinostat involves p53-dependent and -independent mechanisms. *Cell Death Dis* 2013; 4: e738.
 55. Rajappa S., Varadpande L., Paul T.R., Digumarti R. Imatinib mesylate induced immune thrombocytopenia. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 2261–3.
 56. Barak A.F., Bonstein L., Lauterbach R., Naparstek E., Tavor S. Tyrosine kinase inhibitors induced immune thrombocytopenia in chronic myeloid leukemia? *Hematol Rep* 2011; 3: e29. DOI: 10.4081/hr.2011.e29
 57. Ten Berg M.J., van den Bemt P.M.L.A., Shantakumar S., Bennett D., Voest E.E., Huisman A., et al. Thrombocytopenia in adult cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: results from a retrospective hospital-based cohort study. *Drug Saf* 2011; 34: 1151–60.
 58. Lambert M.P., Rauova L., Bailey M., Sola-Visner M.C., Kowalska M.A., Poncz M. Platelet factor 4 is a negative autocrine *in vivo* regulator of megakaryopoiesis: clinical and therapeutic implications. *Blood* 2007; 110: 1153–60.
 59. Tamamyan G., Danielyan S., Lambert M.P. Chemotherapy induced thrombocytopenia in pediatric oncology. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 99: 299–307.
 60. Weycker D., Hatfield M., Grossman A., Hanau A., Lonshteyn A., Sharma A., et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced thrombocytopenia in US clinical practice. *BMC Cancer* 2019; 19: 151. DOI: 10.1186/s12885-019-5354-5

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-199-208

Парентеральная нутритивная поддержка у детей в раннем периоде после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: особенности и клинические аспекты

А.Ю. Вашура, Ю.А. Алымова

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

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) как метод лечения ассоциирована с нутритивными нарушениями, основные причины которых – нарушения приема пищи и гастроинтестинальные проблемы, развивающиеся на разных этапах: от кондиционирования до позднего посттрансплантационного периода. Нутритивные нарушения негативно влияют на результаты ТГСК, в связи с чем становится ясной актуальность их профилактики и своевременной коррекции. У большинства пациентов, перенесших ТГСК, на различных этапах терапии имеются те или иные проблемы, приводящие к невозможности обеспечения нутритивной потребности энтеральным путем. Поэтому парентеральный путь алиментации у таких пациентов является особенно важным. В обзоре рассмотрены основные клинические особенности назначения парентерального питания пациентам после ТГСК, а также возможные проблемы и негативные последствия его неадекватного назначения.

Ключевые слова: дети, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, нутритивная поддержка, парентеральное питание

Вашура А.Ю. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 199–208. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-199-208

Parenteral nutritional support in children in the early period after hematopoietic stem cell transplantation: specifics and clinical aspects

A.Yu. Vashura, Yu.A. Alymova

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

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) as a treatment modality is associated with nutritional problems that are mainly caused by eating difficulties and gastrointestinal complications occurring at different stages of HSCT: starting from conditioning until late post-transplant period. Nutritional problems have in turn a negative impact on the outcomes of HSCT which demonstrates the importance of preventive measures and timely correction of these problems. The majority of patients who underwent HSCT experience various problems at different stages of treatment leading to a situation when enteral nutrition is impossible. This is why parenteral nutrition is of utmost importance in these patients. This review describes the main clinical factors that may influence the prescription of nutritional support to patients after HSCT as well as possible problems and negative consequences of inappropriate prescribing of parenteral nutrition.

Key words: children, hematopoietic stem cell transplantation, nutritional support, parenteral nutrition

Vashura A.Yu., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 199–208. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-199-208

Нутритивные нарушения у детей в раннем пост-трансплантационном периоде

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) направлена на восстановление дефектного гемопоэза и иммунной функции посредством инфузии мультипотентных гемопоэтических клеток-предшественников обычно после проведения кондиционирования (химиотерапии и/или лучевой терапии) [1]. Показаниями для ТГСК преимущественно являются гематологические заболе-

вания, а также иммунодефициты и наследственные метаболические нарушения, однако в настоящее время список показаний значительно расширился [2]. В группе пациентов, готовящихся к ТГСК, существует большая распространенность белково-энергетической недостаточности [3–5]. После кондиционирования и миелоинфузии наблюдается фаза немедленной токсичности, которая может длиться от 10 до 15 дней. В этой фазе у пациентов наблюдаются гастроинтестинальные нарушения от легкой до

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 21.06.2021
Принята к печати 15.07.2021

Контактная информация:

Вашура Андрей Юрьевич, заведующий отделом научных основ питания и нутритивно-метаболической терапии ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: avashura@gmail.com

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 21.06.2021
Accepted 15.07.2021

Correspondence:

Andrey Yu. Vashura, Head of Department of Scientific Basics of Nutrition and Nutrition and Metabolic Therapy, the Russkoe Pole Treatment and Rehabilitation Center, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: avashura@gmail.com

тяжелой степени, встречающиеся в 47–100% случаев [3, 6].

Из-за высокой метаболической и воспалительной активности (синдром высвобождения цитокинов) в этот период большинство пациентов не принимают пищу и нуждаются в опиоидах для снятия боли, вызванной мукозитом, сопровождающимся значительной потерей массы тела. Эта фаза продолжается до приживления трансплантата или восстановления количества нейтрофилов. Однако в этот период появляется риск острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) в коже, печени или желудочно-кишечном тракте. В последнем случае у пациентов могут возникнуть тошнота, рвота и диарея, иногда довольно тяжелые, а в более сложных случаях – желудочно-кишечное кровотечение. На *рисунке 1* представлена хронология печеночных и гастроинтестинальных осложнений ТГСК, по данным H. Tuncer и соавт. [7].

Еще одним важным фактором, негативно влияющим на прием пищи у пациентов на различных этапах после ТГСК, является нарушение вкусовой чувствительности, возникающее также вследствие кондиционирования перед миелоинфузией. У детей это особенно выраженная проблема, поскольку они находятся на разных этапах формирования вкусовой чувствительности и пищевого поведения [8].

Достаточно давно известно, что нутритивные нарушения, в частности белково-энергетическая

недостаточность, негативно влияют на результаты ТГСК. Ретроспективное исследование с участием 2238 пациентов, перенесших аутологичную и аллогенную ТГСК, обнаружило значительную связь между потерей массы тела в течение 150 дней после трансплантации и худшим прогнозом [9]. Исследование 544 взрослых пациентов, перенесших аллогенную ТГСК, показало более высокую смертность от инфекции и рецидивов заболевания у пациентов с индексом массы тела менее 20 кг/м² [10]. Также авторы выявили, что снижение массы тела после аллогенной ТГСК более чем на 10% связано с более высокой смертностью. Другим ярким прогностическим фактором являлся фазовый угол биоимпеданса. P. Urbain и соавт. показали более высокую частоту неблагоприятных исходов и большую тяжесть посттрансплантационных осложнений у пациентов с низкими значениями этого показателя [11].

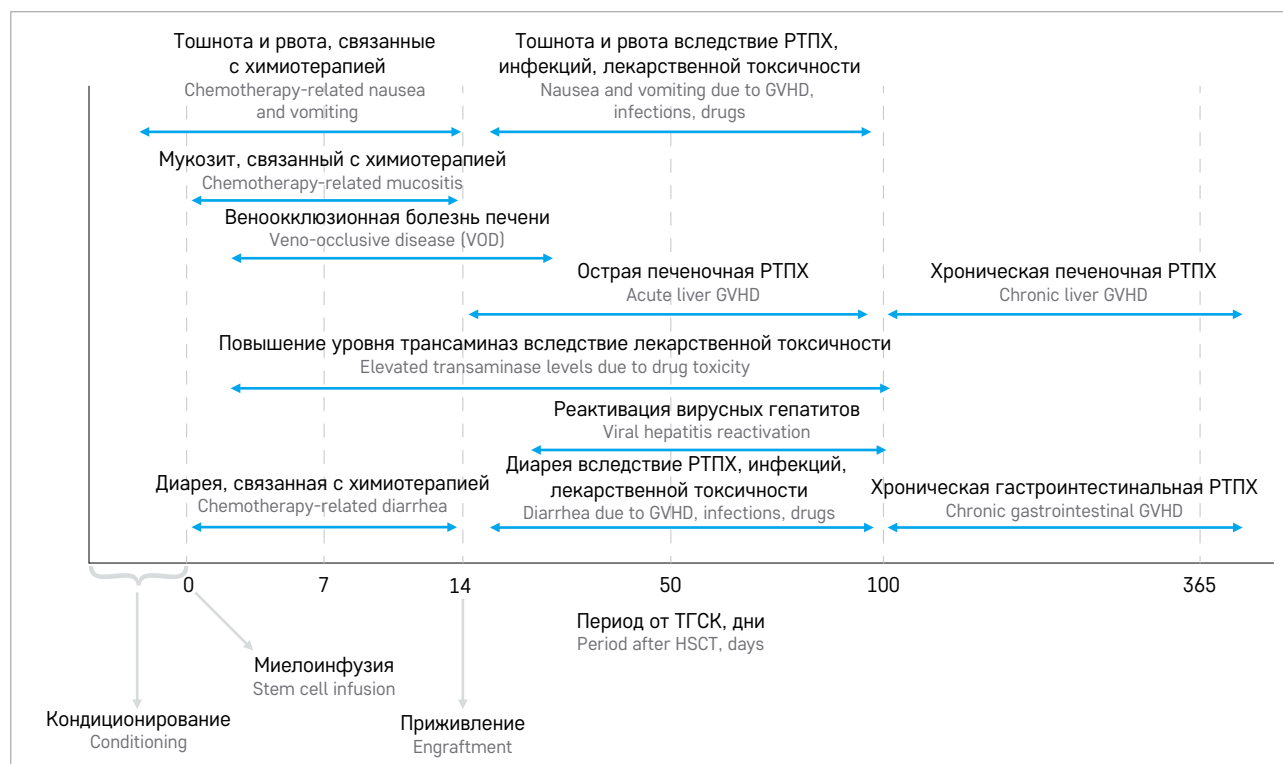
Другие исследователи отмечали принципиальную значимость дефицита белка, в частности висцерального его пула. Так, A. Gatta и соавт. указывают, что снижение концентрации белков плазмы крови, в частности альбумина, повышает риск токсичности химиотерапевтических и других лекарственных препаратов, способствуя изменению их фармакокинетики [12]. S. Sivgin и соавт. пишут, что гипоальбуминемия до ТГСК оказывает значительное влияние на выживаемость данной группы пациентов, логично указывая на клиническую значимость мониторинга этого показателя.

Рисунок 1

Хронология печеночных и гастроинтестинальных осложнений ТГСК. Адаптировано из [7]

Figure 1

Timeline summary of hepatic and gastrointestinal complications of HSCT. Adapted from [7]



теля у пациентов не только до, но и в течение пост-трансплантационного периода [13].

Другим серьезным фактором нарушения нутритивного статуса у пациентов, перенесших ТГСК, является более длительный период аплазии во время трансплантации, при котором низкий индекс массы тела, гипоальбуминемия и повышенная экскреция азота с мочой связаны с более длительным временем приживления нейтрофилов [14]. Помимо прочего, низкое потребление нутриентов связано с повышенным риском РТПХ, особенно в легких, желудочно-кишечном тракте и полости рта [15]. Дефицит витаминов А и D также связан с более высокой частотой и тяжестью РТПХ [16].

Наличие осложнений, как приводящих к уменьшению перорального приема пищи, так и способствующих ухудшению усвоения нутриентов, а также повышение интенсивности метаболических процессов влекут за собой развитие нутритивных нарушений у данной когорты пациентов. В связи с этим становится очевидной высокая значимость адекватной нутритивной поддержки до ТГСК в целях восстановления или поддержания нутритивного статуса, а также после ТГСК – для коррекции любого дефицита питательных веществ в целях минимизации негативного влияния на клинический статус пациента. Поскольку в ряде ситуаций на фоне тех проблем, которые у большого числа пациентов возникают в тот или иной период после ТГСК, питание пациента энтеральным путем бывает затруднено или невозможно, важная роль в обеспечении нутритивных потребностей отводится питанию парентеральному.

Парентеральное питание как метод проведения нутритивной поддержки

Известно, что энтеральный путь проведения нутритивной поддержки является наиболее предпочтительным из-за своей физиологичности, меньшей частоты и тяжести побочных эффектов, трофического эффекта на слизистую кишечника и т. д. Однако он не всегда является возможным в ракурсе восполнения нутритивной потребности, т. е. не всегда позволяет возместить потребности в нутриентах. Основная масса таких случаев возникает по причине гастроинтестинальных проблем, т. е. когда функция желудочно-кишечного тракта снижена или значительно нарушена – настолько, что энтеральная поддержка не позволяет обеспечивать даже минимальные потребности в нутриентах.

Парентеральное введение нутриентов начало развиваться и было внедрено в 60-х годах XX века, в первую очередь как средство питания при тяжелых интестинальных поражениях и/или когда энтеральное введение нутриентов было вообще противопоказано [17]. Достоверные положительные клиниче-

ские результаты: ускорение заживления и репарации тканей после операций, уменьшение времени госпитализации и последующих (после завершения основного лечения) этапов реабилитации привели, однако, к тому, что парентеральное питание стали назначать даже при возможности полноценной энтеральной алиментации с превентивной целью (раннее парентеральное питание) и, что имело больше всего негативных последствий, – в объемах, превышающих текущую нутритивную потребность. Последнее входило в так называемую технологию гипералиментации и «стрессовой гипергликемии». Теоретическим обоснованием внедрения таких технологий было, как описывали S.J. Dudrick и соавт. (один из пионеров парентерального питания, основателей теории стрессовой гипергликемии и гипералиментации), покрытие не только текущей базисной нутритивной потребности, но и значительно возрастающей нутриентной потребности в условиях гиперкатаболизма. То есть когда организму требуется огромное (по сравнению с обычным) количество белка и глюкозы (в качестве преимущественного, «стрессового» источника энергии – особенно в условиях относительной гипоксии) [18]. Однако массовое и активное внедрение этой технологии в клинику (прежде всего в хирургическую) способствовало распространению и проявлению характерных побочных эффектов парентерального питания: жировой дистрофии печени, гепатопатии, нефропатии, метаболических нарушений, инсулинорезистентности и др. Еще пионеры парентеральной алиментации отмечали развитие гипофосфатемии и другие острые метаболические нарушения на старте парентеральной алиментации у истощенных больных [18, 19]. Наблюдения за этими изменениями лягут потом в основу так называемого рефидинг-синдрома – состояния, в основе которого лежат метаболические нарушения, возникающие в результате возобновления питания у пациентов после длительного голодания. Когда стало ясно, что в большинстве случаев данный подход является не только высокоэффективным в ракурсе возмещения нутриентных потребностей пациента, но и высокотоксичным, со множеством отдаленных органных и метаболических проблем, от парентерального питания стали активно отказываться. Несмотря на его доказанную изначально эффективность, ученые и практикующие врачи в большинстве снова стали противопоставлять парентеральному питанию «холод, голод и покой» и минимальное энтеральное питание.

Преимущества раннего парентерального питания у детей в палатах интенсивной терапии, в хирургических отделениях продолжают обсуждаться и создают поле для дискуссий. Больше результатов исследований на эту тему известно во взрослой клинике [20]. В настоящее время широко распространены

2 различные стратегии (каждая имеет своих сторонников и критиков): назначение раннего парентерального питания для возмещения дефицита в нутриентах и предупреждения его усугубления (в условиях гиперкатаболизма), «отсрочка» назначения парентерального питания на неделю (в пользу попыток энтерального питания, хотя бы минимального) и его назначение только когда полностью исчерпаны все возможности энтеральной алиментации. В частности, S. Hamilton и соавт. предлагали алгоритм энтеральной нутритивной поддержки в зависимости от клинической ситуации и переносимости назначаемой схемы/типа энтерального питания [21]. Отсутствие энтеральной алиментации вне зависимости от объема парентерального питания приводит к атрофическим изменениям слизистой оболочки кишки. Многие исследования на животных продемонстрировали атрофию ворсин в таких ситуациях [22, 23]. Однако подобные морфологические и функциональные изменения у людей во время и после длительного полного парентерального питания пока остаются малоизученными. A.L. Buchman и соавт. в своем исследовании отмечают выраженные атрофические изменения стенки кишечника (особенно слизистой оболочки) у волонтеров, получивших полное парентеральное питание в течение 3 нед. Они же отмечают увеличение количества энтероцитов и их активности после возобновления энтеральной алиментации и советуют сохранять ее у пациентов или как можно быстрее возобновлять [24].

Многие авторы, в частности M.J. Cangelosi и соавт., указывают на высокую стоимость парентерального питания как метода нутритивной поддержки по сравнению с энтеральным питанием и советуют учитывать фармакоэкономические особенности при назначении нутритивной поддержки [25].

Парентеральное питание является эффективным методом и подчас единственным путем поддержки нутритивного статуса и профилактики нутритивных нарушений (и проблем, которые ассоциированы с нутритивным статусом), однако оно имеет значительно больше число, частоту и тяжесть побочных эффектов. При назначении этого метода нутритивной поддержки необходимо обеспечить максимальную эффективность при минимальной выраженности токсических эффектов. Эффективность и побочные эффекты парентерального питания представлены на рисунке 2.

Парентеральное питание и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

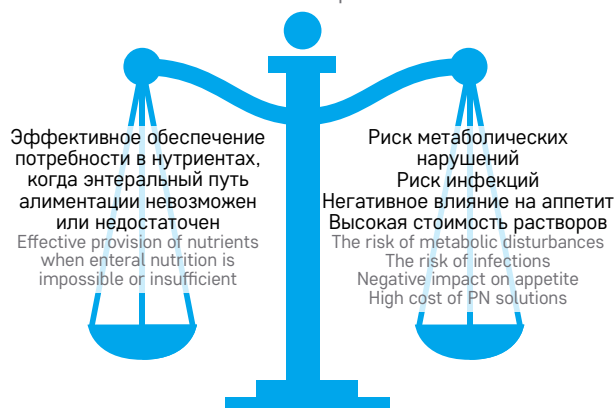
ТГСК как метод лечения ассоциирована с нутритивными нарушениями, основные причины которых – нарушения приема пищи (снижение поступления нутриентов) и гастроинтестинальные проблемы

(нарушение усвоения нутриентов), которые у большинства пациентов приводят к невозможности полноценного обеспечения нутритивной потребности энтеральным путем. Поэтому парентеральный путь алиментации у таких пациентов традиционно является превалирующим во многих случаях [26]. Однако, учитывая побочные/токсические эффекты, описанные выше, многие специалисты рекомендуют первоначальное энтеральное питание, а парентеральное питание назначать только по исчерпанию возможностей энтеральной алиментации. Большинство таких рекомендаций разработаны для взрослых больных. Так, M. Lough и соавт. отмечают значимое увеличение частоты метаболических нарушений у пациентов в посттрансплантационном периоде, получающих полное парентеральное питание, однако они же в своем исследовании описывают дефицит перорального питания у всех пациентов и достоверно большую потерю массы тела у тех, кто не получал парентеральное питание [27].

Большинство авторов работ, выполненных за последние 5 лет, полагают, что парентеральное питание у пациентов, подвергающихся ТГСК, должно быть вторичным выбором – в пользу энтеральной алиментации. Часть из них рекомендуют параллельное проведение частичного парентерального питания (для покрытия части потребности, невозмещаемой энтеральным путем), другие не рассматривают парентеральное питание как метод исходной нутритивной поддержки. Однако не существует четкого алгоритма и порядка назначения и коррекции соотношения энтерального и парентерального питания: когда и как изменять это соотношение. Подход везде единый: парентеральное питание назначается при невозможности энтерального питания обеспечить нутритивные нужды. Важно понимать, что парентеральный путь проведения алиментации, «шунтируя» проблемы с традиционным поступлением нутриентов, в некоторых

Рисунок 2
Эффективность и побочные эффекты парентерального питания

Figure 2
Effectiveness and side effects of parenteral nutrition



случаях оказывается эффективнее энтерального, а у некоторых пациентов может оказаться единственно возможным.

G.D. Нортман и соавт. в квази-рандомизированном исследовании показали, что реципиенты аллогенного трансплантата, получающие парентеральное питание, имели достоверно более высокие показатели окружности плеча и массы тела (относительно показателей при поступлении) на 30-й день после ТГСК по сравнению с теми, кто получал энтеральное питание (в том числе через назогастральный зонд) [28]. С другой стороны, в этом исследовании у тех, кто получал парентеральное питание, достоверно больше была толщина кожно-жировой складки над трицепсом, т. е. увеличение окружности плеча у них было предположительно связано с нарастанием жировой массы тела. В ретроспективном, мультицентровом исследовании, где пациентами были дети, была зафиксирована значимая потеря массы тела у тех, кто получал энтеральное питание в раннем посттрансплантационном периоде, тогда как парентеральное питание позволило избежать таких проблем. Однако в группе детей, получивших исключительно энтеральное питание, авторы отмечают более низкий показатель летальности, низкую частоту развития острой РТПХ, особенно III–IV степени и кишечной локализации. Кроме того, отмечается меньшая длительность пребывания в стационаре детей, получавших энтеральное питание в посттрансплантационном периоде. Следует отметить, что в группе получавших парентеральное питание оказывались также дети с более тяжелым клиническим состоянием, а часть из них исходно (на момент миелоинфузии) имели гастроинтестинальные нарушения, по этой причине им и назначалось парентеральное питание [29].

В рассуждениях о парентеральном питании нередко упускается ключевой момент этого метода, указанный еще пионером его внедрения после ТГСК. Парентеральное питание – это путь алиментации, возмещения дефицитными нутриентами нуждающегося организма, когда энтеральным путем это сделать невозможно. Если функция желудочно-кишечного тракта не позволяет проводить адекватную алиментацию, требуется незамедлительное парентеральное возмещение в целях профилактики нутритивных нарушений и связанных с ними впоследствии проблем. Работы S.A. Weisdorf и соавт. еще в 80-х годах XX века показали эффективность этого подхода и у взрослых, и у детей [26]. Более поздние исследования подтверждают это положение (включая уже описанные труды). Так, работа M. Lough и соавт., где они закономерно указали на метаболическую токсичность парентерального питания, также описывает его незаменимость как пути алиментации у

большинства реципиентов ТГСК на этапе активных гастроинтестинальных осложнений.

Максимальный клинический эффект при меньшей вероятности токсичности достигается при проведении комбинированной нутритивной поддержки: энтеральным и парентеральным путем. Большинство исследований указывают на физиологическую необходимость сохранения (если нет противопоказаний) и поддержания функции желудочно-кишечного тракта при проведении даже полного парентерального питания [30–33]. Целью этого авторы видят как можно более быстрое и эффективное восстановление функции желудочно-кишечного тракта как первичного и ключевого звена нормальной алиментации человека в целом. Важно, что отсутствие возможности пероральной алиментации – не есть отсутствие возможности энтеральной алиментации вообще. Так, D. Seguy и соавт. еще с начала XXI века, как и другие исследователи, показали эффективность раннего (еще до начала кондиционирования) подключения проактивной энтеральной алиментации через назогастральный зонд. Авторы отмечают, что такой «проактив» не позволяет избежать парентерального питания в раннем посттрансплантационном периоде, однако позволяет избежать тяжелых гастроинтестинальных осложнений в более позднем периоде и быстрее возобновить обычную алиментацию [31, 32]. Это означает, что энтеральное питание следует максимально сохранять, если к этому нет противопоказаний. Поскольку суть нутритивной поддержки – возмещение потребности в нутриентах, при невозможности энтерального питания парентеральное питание является логичной и последовательной терапевтической опцией. Эксперты Европейского общества клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) предписывают обязательное назначение парентерального питания пациентам с тяжелым мукозитом (III–IV степени), длительным нарушением адекватной кишечной перистальтики, а также с длительной сильной тошнотой (и необязательно – рвотой), независимо от факторов, которые эти проблемы вызвали [34].

Некоторые работы свидетельствуют о важности адекватного подбора объема и качественного состава парентерального питания, прежде всего в соотношении макронутриентов. Так, многие авторы отмечают резкий негативный эффект быстрого увеличения объема парентерального питания или назначения сразу расчетного объема (по расчетной потребности). Так, эксперты Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) и ESPEN еще

в 2006 г. сформировали таблицы потребности в энергии и основных нутриентах и опубликовали их в руководстве по парентеральному питанию у детей [35]. Однако, как признаются сами авторы и в том руководстве, и в его новой версии от 2018–2019 гг., клинические особенности могут существенно повлиять на эти цифры [36]. Приведенные в таблице данные являются ориентировочными и не являются обязательными для исполнения. Учитывая разнообразие клинических нюансов, европейские специалисты вполне резонно оставляют врачу пространство для маневра. Помимо основных расчетных потребностей у больного ребенка могут быть факторы, существенно влияющие на возможность парентеральной алиментации, подходы к парентеральному питанию, его качественный и количественный состав [37].

В плане качественного состава парентерального питания имеются неясности и даже противоположные точки зрения. В качестве примера можно привести особенности назначения липидов и декстрозы и соотношение этих макронутриентов в конечном растворе парентерального питания. С одной стороны, возмещение потребности в энергии за счет липидов и декстрозы – одна из ключевых позиций назначения парентерального питания. С другой стороны, именно введение растворов липидов и декстрозы, как, впрочем, и раствора аминокислот, могут являться фактором токсичности парентерального питания в целом.

Считается, что наиболее опасным является парентеральное введение липидов, однако это не совсем так, в том числе у детей грудного и раннего возраста. Самым частым метаболическим осложнением парентерального питания является стойкая гипергликемия, и это осложнение несет как раз существенные негативные последствия. Авторы многих исследований отмечают, что гипергликемия после ТГСК – не столько последствие введения декстрозы, сколько результат применения глюкокортикостероидов, других препаратов и развития некоторых метаболических осложнений (не ассоциированных с парентеральным питанием) [38–40]. Длительно сохраняющаяся гипергликемия снижает функцию нейтрофилов, уменьшает скорость восстановления их количества (а значит, отдалает приживление трансплантата), увеличивает риск, длительность и тяжесть инфекционных осложнений [41]. Существует много работ, свидетельствующих о связи между гипергликемией (особенно в палатах интенсивной терапии) и тяжестью инфекционных осложнений, не говоря уже об отдаленных последствиях развивающейся в этих ситуациях инсулинорезистентности [42]. Рекомендуется избегать длительной гипергликемии у детей. В рекоменда-

циях ESPEN предписывается уменьшение вводимой дозы декстрозы пациентам в критических состояниях. Осмолярность вводимых растворов (а 20% раствор глюкозы имеет гораздо большую осмолярность, чем 20% раствор липидов) также несет известные риски в критических состояниях.

При уже имеющихся инсулинорезистентности, избыточной массе тела/ожирении на момент начала кондиционирования увеличивается риск неблагоприятных последствий гипергликемии в раннем периоде после ТГСК [42]. Е. Gebremedhin и соавт. сформулировали следующие факторы риска: помимо указанных ожирения и инсулинорезистентности – это применение такролимуса, глюкокортикостероидов, миелоаблативных режимов кондиционирования с использованием тотального облучения тела, а также предшествующее ТГСК длительное парентеральное введение высокоосмолярных растворов декстрозы [39]. Из этого не следует, что декстрозу нельзя применять в парентеральном питании (особенно если речь идет о полной парентеральной алиментации), но расчет и введение глюкозы нужно производить осторожно, избегая стойкой гипергликемии.

Внутривенные липидные эмульсии являются критически важной составляющей парентерального питания. По отношению к растворам декстрозы они позволяют обеспечить равное количество энергии при значительно меньшем объеме введения, а также при меньшей осмолярности конечного раствора. Специалисты ESPEN рекомендуют обеспечение 25–50% небелковых калорий за счет липидов [43]. Дети грудного и раннего возраста особенно нуждаются в обеспечении потребности в липидах. Соотношение липиды/глюкоза у них должно быть выше, чем таковое у детей старшего возраста. Это обусловлено как метаболическими особенностями (организм грудного ребенка активным образом потребляет жиры в качестве источника энергии), необходимостью постоянного восполнения высокой потребности в полиненасыщенных жирных кислотах, так и возможностью обеспечения потребностей в энергии меньшим объемом инфузии, ограниченной в объеме у таких детей [44].

Аргументами, обуславливающими критичность отсутствия жиров в питании, являются длительность парентерального питания и возраст ребенка. Чем меньше возраст, тем хуже пациент переносит длительное отсутствие липидов в питании [45]. Это важно в ситуациях, когда ребенок вынужден находиться на длительном полном парентеральном питании. Длительный дефицит полиненасыщенных жирных кислот и жирорастворимых витаминов может провоцировать отдаленные неблагоприятные последствия развития ребенка [45, 46].

Пока нет четких рекомендаций касательно тайминга и объема назначения липидных эмульсий в разных клинических ситуациях детям в раннем пост-трансплантационном периоде. Авторы сходятся во мнении, что у детей в тяжелом клиническом статусе, в том числе находящихся на раннем этапе после ТГСК, не нужно без серьезных обоснований заменять липиды на глюкозу. Во-первых, требуется гораздо больше глюкозы для обеспечения энергетических нужд, что влечет за собой гипергликемию. Во-вторых, избыток углеводов при дефиците или полном исключении липидов приводит к липогенезу *de novo* и увеличивает образование диоксида углерода, что может увеличивать нагрузку на легочную функцию и снижать эффективность газообмена. В случаях уже зафиксированного снижения сатурации кислорода в крови увеличение соотношения липиды/глюкоза является весьма требуемой опцией.

При полном парентеральном питании липидная составляющая может нести токсические эффекты. Поэтому парентеральное введение липидов, равно как и других составляющих парентерального питания, должно внимательнейшим образом контролироваться. Необходимо соблюдение баланса между необходимостью и возможными побочными эффектами. Гипертриглицеридемия в высоких цифрах может давать быстрые последствия, известные как «синдром жировой перегрузки» [29, 43], проявляющейся в жировой эмболии мелких сосудов и в развитии лейкопении, тромбоцитопении, коагулопатии. Возможно возникновение гемофагоцитоза на фоне длительной перегрузки жирами. Патогенез этого состояния неясен, но предполагается активация макрофагов в условиях избытка триглицеридов в крови и определенной предрасположенности к этому [47]. Поэтому необходимым является контроль за содержанием триглицеридов в крови, так как триглицеридемия – ключевой и прямой показатель насыщения липидами крови и, соответственно, толерантности организма к осуществляемой липидной нагрузке. Эксперты рекомендуют быть особенно внимательным к этому показателю особенно у тех детей, кто имеет идиопатическую тромбоцитопению, холестаза различного генеза, септическое состояние [43]. Последние два состояния сами по себе являются показанием к редукции дозы липидов, однако при нормотриглицеридемии не являются показанием для их полной отмены. Следует отметить отсутствие доказательной базы в этом аспекте у детей после ТГСК. Однако в крупном метаанализе W. Manzanares и соавт. показано, что в условиях необходимости полноценного нутритивного обеспечения детей в тяжелом и нестабильном соматическом статусе, особенно при течении тяжелого инфекционного процесса, включение липидной эмульсии,

обогащенной n-3-полиненасыщенными жирными кислотами, может быть оправданным. Особенно авторы отмечают улучшение эффективности газообмена, в том числе у детей на искусственной вентиляции легких [44]. Изучая функцию газообмена, подобные результаты получила другая группа исследователей. Они отметили важность сохранения адекватного антиоксидантного статуса и обеспечения полиненасыщенными жирными кислотами и жирорастворимыми витаминами детей, находящихся на полном парентеральном питании вне зависимости от причины [48].

Важным является обеспечение организма ребенка всеми нутриентами, если он вынужден получать изолированное парентеральное питание, особенно в течение длительного времени. Это касается микронутриентов, в частности витаминов [49], поскольку последствия их дефицита могут стать дополнительным негативным фактором усугубления тяжести состояния ребенка после ТГСК, особенно в первые 2 мес, когда расход микронутриентов бывает значительным [50–52]. Таким образом, при проведении длительного парентерального питания, особенно если это единственный или преимущественный путь алиментации, необходимо восполнять потребности ребенка во всех нутриентах.

Ключевые клинические аспекты проведения парентерального питания детям в раннем пост-трансплантационном периоде

Анализ литературных данных позволяет сделать следующие практические выводы.

1. Целесообразно предусматривать парентеральное питание при нутритивном обеспечении в раннем периоде после ТГСК.

2. Парентеральное питание показано при невозможности обеспечения нутритивных нужд энтеральным путем, в частности в ситуациях с тяжелым мукозитом, стоматитом, сильной тошнотой, рвотой, тяжелым энтероколитом и т. д.

3. Парентеральное питание несет негативные эффекты и ассоциировано с высоким риском осложнений по сравнению с энтеральной алиментацией: более высокий инфекционный риск и метаболическая токсичность. Высокий риск гипералиментации и соответствующих последствий, таких как рефидинг-синдром, жировая дистрофия печени, метаболические нарушения. Парентеральное питание необходимо назначать крайне осторожно, начиная с небольших объемов, постоянно отслеживать его переносимость и снижать объем и скорость при первой же возможности с последующей отменой.

4. Инициально парентеральное питание должно назначаться в малых объемах и с небольшой скоростью, с оценкой переносимости по лабораторным

показателям. Объем парентерального питания в начале нутритивной поддержки не должен превышать суммарно расчетную энергию основного обмена пациента. Объем парентерального питания следует постепенно увеличивать по переносимости до расчетного уровня.

5. Необходимо по возможности проводить полноценное парентеральное питание (нутриентная алиментация), снабжая организм всеми нутриентами (включая и микронутриенты). Основная задача парентерального питания – предотвратить истощение нутритивных резервов до восстановления функции желудочно-кишечного тракта.

6. Потребность в макронутриентах при проведении парентерального питания всегда ниже, чем при энтеральном питании.

7. Требуется парентеральное возмещение потребности не только в макро-, но и микронутриентах, особенно если парентеральное питание полное и длительное.

8. Не следует пренебрегать введением липидной эмульсии. Липидная составляющая с включением жирорастворимых витаминов, полиненасыщенных жирных кислот является важным компонентом полноценного парентерального питания. Чем меньше возраст пациентов, находящихся на полном парентеральном питании, тем они более чувствительны к отсутствию липидов в питании. Жировая эмульсия, по сравнению с декстрозой, позволяет сократить объем и уменьшить осмолярность конечного раствора. Ключевым параметром переносимости липидов является концентрация триглицеридов в крови.

9. Растворы глюкозы также являются важной составляющей парентерального питания. При их применении следует избегать гипергликемии, особенно длительной. Следует по возможности избегать назначения гиперосмолярных растворов глюкозы. Детям с нестабильной гемодинамикой и в условиях тяжелого инфекционного процесса следует ограничивать объемы растворов декстрозы.

10. При проведении полного парентерального питания необходимо помнить, что этот путь не является физиологичным, представляет собой альтернативный путь, временно обеспечивающий потребность

в нутриентах, когда через желудочно-кишечный тракт это сделать невозможно. Параллельно с парентеральным питанием требуется проводить минимальное энтеральное питание, если нет противопоказаний к этому, целью которого является поддержка трофики тканей кишечника для быстрого восстановления поврежденной функции гастроинтестинального тракта.

11. В условиях частично сохраненной функции желудочно-кишечного тракта, а также при появлении положительной динамики по гастроинтестинальным нарушениям имеет смысл проведение циклического парентерального питания по 10–12 ч/сут, и вторая половина суток отводится на попытки восстановления энтеральной алиментации. Это позволит осуществить дополнительную стимуляцию аппетита, поспособствует восстановлению нормальных метаболических процессов при приеме пищи, сохранить нутритивную поддержку в ракурсе продолжения возмещения потребности парентеральным путем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нутритивные нарушения способны усугубить состояние пациента, осложнить течение любого заболевания. Нутритивная поддержка у детей-реципиентов гемопоэтических стволовых клеток является одним из ключевых факторов сопроводительной терапии. Основная задача нутритивной поддержки – возмещение потребности в нутриентах (включая микронутриенты). Парентеральное питание – альтернативный путь алиментации, незаменимый в случаях невозможности возмещения нутритивной потребности энтеральным путем, которым не следует пренебрегать.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Vashura A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4296-3345>

Alymova Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0949-6383>

Литература

1. LeMaistre C.F., Farnia S., Crawford S., McGuirk J., Maziarz R.T., Coates J., et al. Standardization of terminology for episodes of hematopoietic stem cell patient transplant care. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19 (6): 851–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.03.004
2. Sureda A., Bader P., Cesaro S., Dreger P., Duarte R.F., Dufour C., et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 (8): 1037–56. DOI: 10.1038/bmt.2015.6
3. Martin-Salces M., de Paz R., Canales M.A., Mesejo A., Hernandez-Navarro F. Nutritional recommendations in hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition* 2008; 24 (7–8): 769–75.
4. Morishita S., Kaida K., Tanaka T., Itani Y., Ikegame K., Okada M., et al. Prevalence of sarcopenia and relevance of body composition, physiological function, fatigue, and health-related quality of life in patients before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 2012; 20 (12): 3161–8.
5. Baumgartner A., Bargetzi M., Bargetzi A., Zueger N., Medinger M., Passweg J., et al. Nutritional support practices in hematopoietic stem cell transplantation centers: A nationwide comparison. *Nutrition* 2017; 35: 43–50.
6. Chaudhry H.M., Bruce A.J., Wolf R.C., Litzow M.R., Hogan W.J., Patnaik M.S., et al. The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22 (4): 605–16.
7. Tuncer H.H., Rana N., Milani C., Darko A., Al-Homsi S.A. Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (16): 1851–60.
8. Epstein J.B., Barasch A. Taste disorders in cancer patients: pathogenesis, and approach to assessment and management. *Oral Oncol* 2010; 46 (2): 77–81.
9. Deeg H.J., Seidel K., Bruemmer B., Pepea M., Appelbaum F. Impact of patient weight on non-relapse mortality after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15 (3): 461–8.
10. Le Blanc K., Ringdén O., Remberger M. A low body mass index is correlated with poor survival after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2003; 88 (9): 1044–52.
11. Urbain P., Birlinger J., Ihorst G., Biesalski H.K., Finke J., Bertz H. Body mass index and bioelectrical impedance phase angle as potentially modifiable nutritional markers are independent risk factors for outcome in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann Hematol* 2013; 92 (1): 111–9.
12. Gatta A., Verardo A., Bolognesi M. Hypoalbuminemia. *Intern Emerg Med* 2012; 7 (Suppl 3): S193–9.
13. Sivgin S., Baldane S., Ozenmis T., Keklik M., Kaynar L., Kurnaz F., et al. The impact of pretransplant hypoalbuminemia on survival in patients with leukemia who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT): a nutritional problem? *Transplant Proc* 2013; 45 (9): 3371–4.
14. Hadjibabaie M., Tabeefer H., Alimoghaddam K., Iravani M., Eslami K., Honarmand H., et al. The relationship between body mass index and outcomes in leukemic patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2012; 26 (1): 149–55.
15. Mattsson J., Westin S., Edlund S., Remberger M. Poor oral nutrition after allogeneic stem cell transplantation correlates significantly with severe graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38 (9): 629–33.
16. Von Bahr L., Blennow O., Alm J., Björklund A., Malmberg K.J., Mougkakos D., et al. Increased incidence of chronic GvHD and CMV disease in patients with vitamin D deficiency before allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 (9): 1217–23.
17. Wilmore D.W., Dudrick S.J. Growth and development of an infant receiving all nutrients exclusively by vein. *JAMA* 1968; 203: 860–4.
18. Dudrick S.J., Macfadyen B.V., Van Buren C.T., Ruberg R.L., Maynard A.T. Parenteral hyperalimentation. Metabolic problems and solutions. *Ann Surg* 1972; 176 (3): 259–64.
19. Copeland E.M., Macfadyen B.V., Dudrick S.J. Intravenous hyperalimentation in cancer patients. *J Surg Res* 1974; 16 (3): 241–7.
20. Casaer M.P., Mesotten D., Hermans G., Wouters P.J., Schetz M., Meyfroidt G., et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011; 365: 506–17.
21. Hamilton S., McAleer D.M., Ariagno K., Barrett M., Stenquist N., Duggan C.P., Mehta N.M. A stepwise enteral nutrition algorithm for critically ill children helps achieve nutrient delivery goals. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15: 583–9.
22. Ekelund M., Qader S.S., Hallén M., Ekblad E. Effects of total parenteral nutrition on rat enteric nervous system, intestinal morphology, and motility. *J Surg Res* 2005; 124 (2): 187–93.
23. Ekelund M., Kristensson E., Ekelund M., Ekblad E. Total Parenteral Nutrition Causes Circumferential Intestinal Atrophy, Remodeling of the Intestinal Wall, and Redistribution of Eosinophils in the Rat Gastrointestinal Tract. *Dig Dis Sci* 2007; 52 (8): 1833–9.
24. Buchman A.L., Moukarzel A.A., Bhuta S., Belle M., Ament M.E., Eckhert C.D., et al. Parenteral nutrition is associated with intestinal morphologic and functional changes in humans. *J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19: 453–60.
25. Cangelosi M.J., Auerbach H.R., Cohen J.T. A clinical and economic evaluation of enteral nutrition. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 413–22.
26. Weisdorf S., Lysne J., Wind D., Haake R.J., Sharp H.L., Goldman A., et al. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long term outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987; 43: 833–8.
27. Lough M., Watkins R., Campbell M., Carr K., Burnett A., Shenkin A. Parenteral nutrition in bone marrow transplantation. *Clin Nutr* 1990; 9: 97–101.
28. Hopman G.D., Pena E.G., Le Cessie S., Van Weel M.H., Vossen J.M.J.J., Mearin M.L. Tube feeding and bone marrow transplantation. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 375–9.
29. Gonzales F., Bruno B., Alarcon Fuentes M., De Berranger E., Guimber D., Behal H., et al. Better early outcome with enteral rather than parenteral nutrition in children

- undergoing MAC allo-SCT. *Clin Nutr* 2017; 37: 2113–21.
30. Guizèze R., Lemal R., Cabrespine A., Hermet E., Tournilhac O., Combal C., et al. Enteral versus parenteral nutritional support in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2014; 33 (3): 533–8.
 31. Seguy D., Berthon C., Micol J.-B., Darré S., Dalle J.-H., Neuville S., et al. Enteral feeding and early outcomes of patients undergoing allogeneic stem cell transplantation following myeloablative conditioning. *Transplantation* 2006; 82 (6): 835–9.
 32. Seguy D., Duhamel A., Rejeb M.B., Gomez E., Buhl N.D., Bruno B., et al. Better outcome of patients undergoing enteral tube feeding after myeloablative conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Transplantation* 2012; 94 (3): 287–94.
 33. Schmidt G.M., Blume K.G., Bross K.J., Spruce W.E., Waldron J.C., Levine R. Parenteral nutrition in bone marrow transplant recipients. *Exp Hematol* 1980; 8 (4): 506–11.
 34. Bozzetti F., Arends J., Lundholm K., Micklewright A., Zurcher G., Muscaritoli M., et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2009; 28 (4): 445–54.
 35. Koletzko B., Goulet O., Hunt J., Krohn K., Shamir R., Parenteral Nutrition Guidelines Working, et al. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41 (2): 1–87.
 36. Puntis J.W.L., Hojsak I., Ksiazek J. the ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Organisational aspects. *Clin Nutr* 2018; 37: 2392–400.
 37. Corkins M.R., Griggs K.C., Groh-Wargo S., Han-Markey T.L., Helms R.A., Muir L.V., et al. Standards for nutrition support: pediatric hospitalized patients. *Nutr Clin Pract* 2013; 28: 263–76.
 38. Szeluga D.J., Stuart R.K., Brookmeyer R., Utermohlen V., Santos G.W. Nutritional support of bone marrow transplant recipients: a prospective, randomized clinical trial comparing total parenteral nutrition to an enteral feeding program. *Cancer Res* 1987; 47 (12): 3309–16.
 39. Gebremedhin E., Behrendt C.E., Nakamura R., Parker P., Salehian B. Severe hyperglycemia immediately after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation is predictive of acute graft-versus-host disease. *Inflammation* 2013; 36 (1): 177–85.
 40. Hammer M.J., Casper C., Gooley T.A., O'Donnell P.V., Boeckh M., Hirsch I.B. The contribution of malglycemia to mortality among allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (3): 344–51.
 41. Sheean P.M., Freels S.A., Helton W.S., Braunschweig C.A. Adverse clinical consequences of hyperglycemia from total parenteral nutrition exposure during hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12 (6): 656–64.
 42. Fuji S., Kim S.-W., Mori S., Fukuda T., Kamiya S., Yamasaki S., et al. Hyperglycemia during the neutropenic period is associated with a poor outcome in patients undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 2007; 84 (7): 814–20.
 43. Lapillonne A., Mis N.F., Goulet O., Akker C.H., Wu J., Koletzko B., the ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clinical nutrition*. 2018; 37 (6 Pt B): 2324–36.
 44. Manzanares W., Langlois P.L., Dhalwail R., Lemieux M., Heyland D.K. Intravenous fish oil lipid emulsions in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2015; 19: 167.
 45. Lapillonne A., Carlson S.E. Polyunsaturated fatty acids and infant growth. *Lipids* 2001; 36: 901–11.
 46. Gregory K. Update on nutrition for preterm and full-term infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2005; 34: 98–108.
 47. Pastore S., Barbieri F., Leo G.D., Valencic E., Tommasini A., Ventura A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in total parenteral nutrition dependent children: Description of 5 Cases and Practical Tips for Management. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36: 440–2.
 48. Pradelli L., Mayer K., Muscaritoli M., Heller A.R. n-3 fatty acid-enriched parenteral nutrition regimens in elective surgical and ICU patients: a meta-analysis. *Crit Care* 2012; 16: 184.
 49. Mehta N.M., Compher C.; ASPEN Board of Directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of the critically ill child. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 260–76.
 50. Baumgartner A., Bargetzi A., Zueger N., Bargetzi M., Medinger M., Bounoure L., et al. Revisiting nutritional support for allogeneic hematologic stem cell transplantation – a systematic review. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52 (4): 506–13.
 51. Andersen S., Brown T., Kennedy G., Banks M. Implementation of an evidenced based nutrition support pathway for haematopoietic progenitor cell transplant patients. *Clin Nutr* 2015; 34: 536–40.
 52. Thompson J.L., Duffy J. Nutrition support challenges in hematopoietic stem cell transplant patients. *Nutr Clin Pract* 2008; 23: 533–46.

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-209-213

Отечественные рекомбинантные факторы свертывания крови: технологические предпосылки создания и результаты клинических исследований

С.А. Волкова¹, Д.А. Кудлай^{2,3}, М.Д. Богомолова¹, Е.А. Сироткин¹, Ю.А. Сорокина¹¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва³АО «ГЕНЕРИУМ», Москва

Увеличение продолжительности и качества жизни пациентов с гемофилией А и В возможно только благодаря эффективной коррекции нарушений гемостаза, обусловленных дефицитом факторов свертывания крови VIII и IX. Рекомбинантные факторы свертывания крови занимают все большее место в профилактическом лечении пациентов. Разработка, производство и применение отечественных рекомбинантных факторов свертывания расширили возможности и доступность профилактической терапии больных гемофилией. Результаты проведенных клинических исследований эффективности и безопасности отечественных препаратов продемонстрировали их сопоставимость с плазматическими факторами свертывания как по эффективности, так и по безопасности применения.

Ключевые слова: гемофилия, рекомбинантные факторы свертывания крови, Октофактор, Иннонафактор

Волкова С.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 209–213. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-209-213

Russian recombinant coagulation factors: the technological background and the results of clinical studies

С.А. Volkova¹, Д.А. Kudlay^{2,3}, М.Д. Bogomolova¹, Е.А. Sirotkin¹, Yu.A. Sorokina¹¹Privolzhsky Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Nizhny Novgorod²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow³JSC GENERIUM, Moscow

The prolongation of survival and the improvement of quality of life in patients with hemophilia A and B are only possible if hemostatic disorders caused by coagulation factor VIII and IX deficiency are managed effectively. Recombinant coagulation factors are playing an ever-increasing role in the preventive care of affected patients. The development, production and use of domestic recombinant coagulation factors opened up new treatment opportunities and improved access to preventive care for hemophilia patients. The results of clinical studies on the efficacy and safety of the Russian recombinant factors showed that they had similar efficacy and safety compared to the plasma derived clotting factors.

Key words: hemophilia, recombinant coagulation factors, Octofactor, Innonafactor

Volkova S.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 209–213. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-209-213

Гемофилия А (дефицит фактора свертывания крови VIII (FVIII)) и гемофилия В (дефицит фактора свертывания крови IX (FIX)) – наиболее распространенные наследственные коагулопатии, требующие заместительной терапии препаратами факторов свертывания крови. Геморрагический синдром гематомного типа с кровоизлияниями в крупные суставы – неотъемлемая часть жизни пациентов с данной патологией без адекватной заместительной терапии. Несмотря на преимущественно семейный анамнез диагноз гемофилии может оказаться неожиданным для семьи. Гены, кодиру-

ющие FVIII и FIX, сцеплены с X-хромосомой. В 30% случаев встречаются случаи спонтанной мутации этих генов [1].

Первое упоминание о наследственной коагулопатии обнаружено в еврейских текстах II века н. э., запрещающих обрезание для тех детей, у которых в прошлом была семейная история как минимум 2 умерших братьев после этой процедуры. Как «королевская болезнь» гемофилия стала широко известна, поскольку королева Великобритании Виктория была носительницей патологического аллеля, проявившего себя у ее потомков по мужской линии [2].

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 15.11.2021

Принята к печати 06.12.2021

Контактная информация:

Волкова Светлана Александровна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист гематолог Минздрава Нижегородской области
Адрес: 603155, Нижний Новгород, Верхне-Волжская набережная, 18
E-mail: vsvetl@gmail.com

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPhO»

Received 15.11.2021

Accepted 06.12.2021

Correspondence:

Svetlana A. Volkova, cand. med. sci., an associate professor at the V.G. Vograllik Department of Hospital Therapy and General Medical Practice of the Privolzhsky Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chief Hematologist of the Ministry of Healthcare of the Nizhny Novgorod Region
Address: 18 Verkhnevolzhskaya Embankment, Nizhny Novgorod 603155, Russia
E-mail: vsvetl@gmail.com

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, на 5000 новорожденных мужского пола, вне зависимости от расовой принадлежности и национальности, рождается 1 мальчик с гемофилией А [1]. В структуре заболеваний, объединенных термином гемофилия, на гемофилию А приходится 85% случаев, на гемофилию В – 13% и на долю гемофилии С (дефицит фактора свертывания крови XI) – не более 2% случаев. Нормальным считается диапазон активности FVIII и FIX 50–150%. В соответствии с международными и российскими клиническими рекомендациями, в зависимости от активности факторов свертывания крови выделяют легкую (> 5%), средней тяжести (1–5%) и тяжелую (< 1%) формы заболевания [3]. Чаще иных встречаются последние 2 формы, основными проявлениями которых уже в первые годы жизни ребенка являются гемартрозы и кровоизлияния в мышцы, спорадические случаи кровотечений из слизистых, не зависящие от степени повреждения тканей. Также с возрастом учащается риск жизнеугрожающих кровотечений и кровоизлияний со стороны желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, в области шеи/горла и забрюшинных гематом. Пациенты с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии нуждаются в заместительной терапии дефицитным фактором свертывания крови. Диагноз гемофилии устанавливают при наличии 2 из 3 критериев: активность FVIII или FIX ниже нормы, наличие мутации в 1 из представленных генов и/или отсутствие приобретенных коагулопатий.

Несмотря на простоту диагностики, согласно последнему опубликованному метаанализу Комитета по данным и демографии Всемирной федерации гемофилии, распространенность данного заболевания выше, чем предполагалось ранее [4]. Ожидаемое число пациентов с гемофилией во всем мире составляет 1 125 000, из которых 418 000 должны иметь тяжелую форму заболевания. Рассчитанная распространенность случаев для всех форм гемофилии А и В на 100 000 мужчин составляет 17,1 и 3,8 соответственно, для тяжелой формы заболевания – 6,0 и 1,1 соответственно. Установление диагноза при рождении явилось важной вехой на пути к оценке потерянных лет жизни и лет жизни с инвалидностью и бременем болезни. При рождении распространенность всех форм гемофилии А и В выше и составляет 24,6 и 5,0 случая соответственно на 100 000 лиц мужского пола, тяжелых форм заболевания – 9,5 и 1,5 случая соответственно. Эти данные позволили сделать вывод, что даже в странах с высоким уровнем дохода имеет место недостаток продолжительности жизни, составляющий 30% (37% для тяжелой формы) при гемофилии А и 24% (27% для тяжелой формы) при гемофилии В.

Актуальность своевременного эффективного лечения гемофилии – коррекции дефекта свертывания крови для предотвращения тяжелых многократно повторяющихся кровотечений, приводящих к инвалидизации больных, – сомнений не вызывает. Современные методы лечения гемофилии включают купирование эпизодов кровотечения, их профилактику с помощью заместительной терапии, генетическое консультирование семьи, физическую реабилитацию для улучшения качества жизни пациентов [3, 5]. Целью профилактического лечения является перевод тяжелой формы гемофилии в среднюю или легкую.

Можно выделить несколько этапов в развитии методов заместительной «факторной» терапии гемофилии, которые предвосхитили «нефакторную» и стали предшественниками «генетической» терапии данного заболевания [1, 2, 5].

Еще в середине прошлого века люди приступили к лечению гемофилии путем введения сначала цельной крови, затем свежезамороженной плазмы и криопреципитата плазмы с высокой концентрацией фибриногена, FVIII и FIX [2, 5]. Криопреципитат мог транспортироваться и вводиться самим пациентом. Это был значительный шаг к созданию концентратов плазматических FVIII и FIX, полученных в последующем из плазмы крови человека. Высочайшая популяризация донорства в конце 1970-х – начале 1980-х годов давала возможность производить плазменный концентрат FVIII и FIX с использованием плазмы более чем у 2000 доноров первоначально без вирусиактивирующих технологий. Значимый успех в терапии «по требованию» и во внедрении профилактики кровотечений плазматическими факторами, приведший к удлинению продолжительности жизни пациентов, был омрачен выявленными фактами трансмиссии вирусов гепатита В и С и в последующем вируса иммунодефицита человека. Заражение практически половины пула пациентов с гемофилией в США и Европе вирусом иммунодефицита человека и 80% больных гепатитом С способствовало поиску вирусиактивирующих технологий.

Помимо случаев передачи вирусов гепатита В и С существенным недостатком использования плазменных препаратов факторов свертывания является ограниченность человеческих ресурсов для их массового создания из плазмы крови. Наиболее перспективными и безопасными в этом аспекте стали рекомбинантные препараты, разработанные с применением технологий генной инженерии [6]. Основными преимуществами такой терапии по сравнению с плазменными факторами свертывания крови являются: независимость от донорской плазмы, высокая степень очистки от сопутствующих белковых компонентов, высокая специфическая активность

и вирусная безопасность. Открытие гена *FVIII* в 1984 г. позволило начать разработку рекомбинантных концентратов на основе молекулярных технологий. Концентрат рекомбинантного FVIII (rFVIII) стал доступен в 1992 г., концентрат FIX – в 1998 г. [5].

Современные рекомбинантные факторы свертывания крови сложны в производстве. На первом этапе выделенный человеческий ген, кодирующий синтез FVIII или FIX, встраивают в геном клеток-продуцентов, которые могут продуцировать соответствующий рекомбинантный фактор. При этом конструированная молекула ДНК встраивается в вектор (на основе вирусов либо плазмид) и последний внедряется в клетку-продуцент рекомбинантного белка (клетки микроорганизмов, растений, млекопитающих).

Следующий этап включает замораживание и хранение клеток-продуцентов. После оттаивания в специальном биореакторе клетки высвобождают в питательный раствор rFVIII или рекомбинантного FIX (rFIX). Затем рекомбинантные белки очищают с помощью различных методов, включая хроматографию, в целях обеспечения максимальной безопасности препарата.

Компания «ГЕНЕРИУМ» впервые в России создала инновационную экспрессионную платформу на основе эффективных плазмидных векторов и клеточных линий млекопитающих, позволившую наладить синтез фармсубстанций мороктокога альфа (BDDrFVIII), нонакога альфа (rFIX) и эптакога альфа (активированного) (rFVIIa), востребованных для лечения гемофилии А и В, в том числе осложненных развитием ингибиторов [7]. Разработка препаратов для лечения гемофилии включала многоэтапный процесс, состоявший из последовательно проводимых физико-химических, доклинических и клинических исследований перспективных молекул в соответствии с российскими и международными регуляторными требованиями [8, 9].

В ходе доклинических исследований препаратов BDDrFVIII (Октофактор), rFIX (Иннонафактор) на релевантных лабораторных животных были получены результаты, подтвердившие их безопасность, специфическую фармакологическую активность, а также низкую иммуногенность. Клинические исследования препаратов факторов свертывания крови планировались и проводились в соответствии с российскими требованиями к проведению клинических исследований лекарственных средств, а также руководствами Европейского агентства по лекарственным средствам по клиническим исследованиям препаратов FVIII (EMA/CHMP/BPWP/144533/2009) и FIX (EMA/CHMP/BPWP/144552/2009) [10–12]. Клинические исследования проводились поэтапно с последовательным изучением и оценкой фармакокинетических свойств,

безопасности и эффективности препаратов у разных групп пациентов до и после регистрации [13].

Для лечения гемофилии А была начата разработка отечественного мороктокога альфа (Октофактор). В 2011 г. в ходе I фазы клинических исследований были изучены переносимость, безопасность и фармакокинетические свойства мороктокога альфа после однократного применения разных доз у 12 ранее леченных пациентов с гемофилией А (возраст $39,4 \pm 11,1$ года). В ходе исследования были установлены хорошая переносимость и безопасность препарата в диапазоне доз от 10 до 60 МЕ/кг у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии А после однократного введения. Применение мороктокога альфа в дозах 25 и 50 МЕ/кг приводило к нормализации активности FVIII и активированного частичного тромбопластинового времени уже через 15 мин после введения, после дозы 50 МЕ/кг нормальная активность FVIII сохранялась в течение как минимум 6 ч, а снижение активности FVIII менее 5% отмечалось спустя 48 ч. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составил $12,69 \pm 1,35$ ч, повышение активности FVIII (K-value) – $1,79 \pm 0,26$ МЕ/дл на МЕ/мл [14].

В ходе контролируемого, рандомизированного, открытого в параллельных группах, проспективного, многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности препарата Октофактор в сравнении с препаратом Октанат у больных гемофилией А (II–III фаза) с участием 18 пациентов (возраст $34,11 \pm 10,9$ года) в группе профилактического лечения и 18 пациентов в группе лечения «по требованию» (возраст $40,8 \pm 10,9$ года) была выявлена высокая эффективность мороктокога альфа в дозе 25–35 МЕ/кг при профилактическом лечении в течение более 50 дней введения, а также при лечении «по требованию» развившихся кровотечениях в стандартных дозах, сопоставимая по оцениваемым параметрам эффективности с результатами лечения препаратом сравнения. Применение мороктокога альфа было таким же безопасным в исследуемой группе больных гемофилией А, как и препарата сравнения, в обеих группах нежелательные реакции отмечены не были [15, 16].

После регистрации препарата Октофактор в 2013 г. для лечения гемофилии А у взрослых пациентов было начато проспективное, многоцентровое клиническое исследование его эффективности и безопасности у детей в возрасте от 12 до 18 лет с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии А. В ходе исследования у 12 подростков с тяжелой формой гемофилии А на фоне профилактического лечения мороктокогом альфа было зарегистрировано 3 (17,6%) спонтанных кровотечения. Среднее количество эпизодов спонтанных кровотечений, возникших в течение 48 ч после введения препарата

Октофактор, составило $0,27 \pm 0,65$, что свидетельствовало о низкой частоте обострений геморрагического синдрома на фоне профилактического лечения. Среднее количество введений мороктокога альфа для купирования 1 геморрагического эпизода составило $1,6 \pm 0,86$ [17].

Для получения дополнительной информации о применении мороктокога альфа у большего числа пациентов в пострегистрационном периоде были проведены новые исследования. В проспективное, многоцентровое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Октофактор IV фазы были включены 30 больных гемофилией А старше 18 лет. В исследовании была установлена низкая средняя частота всех геморрагических эпизодов – $1,4 \pm 2,58$ случая, а также спонтанных кровотечений – $1,13 \pm 2,19$ случая. Профилактическое лечение позволило поддерживать остаточную активность FVIII 1% и более у большинства пациентов (83%). Для купирования 1 геморрагического эпизода в среднем требовалось $1,2 \pm 0,56$ введения препарата [18].

С 2016 по 2017 г. в 30 исследовательских центрах было проведено крупное проспективное, многоцентровое, открытое, наблюдательное исследование эффективности и безопасности мороктокога альфа, в которое вошли 237 больных гемофилией А. Эффективность мороктокога альфа была подтверждена отсутствием спонтанных кровотечений в течение 48–72 ч после введения препарата у большинства пациентов (67%) на фоне профилактического лечения, низким средним числом спонтанных кровотечений в течение 48–72 ч после введения препарата, составившим $1,4 \pm 3,2$ эпизода на 1 пациента [19].

Практически параллельно для лечения гемофилии В разрабатывался rFIX с международным непатентованным наименованием нонаког альфа (Иннонафактор). В 2011 г. в ходе клинического исследования I фазы были изучены переносимость, безопасность и фармакокинетические свойства препарата после однократного применения у 12 ранее леченных пациентов (возраст $35,6 \pm 9,7$ года) с гемофилией В. Полученные результаты позволили установить хорошую переносимость и безопасность препарата в диапазоне доз от 25 до 100 МЕ/кг у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии В после однократного введения. Применение нонакога альфа в дозах 50 и 75 МЕ/кг приводило к нормализации активности FIX и активированного частичного тромбопластинового времени уже через 15 мин после введения, после дозы 75 МЕ/кг нормальная активность FIX сохранялась в течение как минимум 6 ч, а снижение активности FIX менее 5% отмечалось не ранее чем через 72 ч. T1/2 составил $24,05 \pm 7,67$ ч, повышение активности FIX (K-value) – $1,05 \pm 0,21$ МЕ/дл на МЕ/мл [20].

На следующем этапе было проведено проспективное, многоцентровое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Иннонафактор в сравнении с препаратом Октайна Ф у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии В (II–III фазы), включавшее 18 больных (возраст $34,1 \pm 9,5$ года) в группе профилактического лечения и 18 пациентов (возраст $34,7 \pm 11,4$ года) в группе лечения «по требованию». Полученные результаты позволили установить эффективность нонакога альфа при профилактическом лечении – среднее количество кровотечений составило $0,22 \pm 0,44$, а также при лечении «по требованию» – среднее количество введений препарата для купирования 1 геморрагического эпизода соответствовало $1,06 \pm 0,08$. Среднее количество кровотечений в группе сравнения составило $1,11 \pm 1,97$, тогда как при лечении «по требованию» в группе сравнения среднее количество введений препарата для купирования 1 геморрагического эпизода составило $1,39 \pm 0,89$. Полученные результаты для нонакога альфа статистически значимо не различались с данными препарата сравнения ($p > 0,05$). Применение нонакога альфа было таким же безопасным, как и препарата сравнения, и не сопровождалось развитием нежелательных реакций [21, 22].

После одобрения применения нонакога альфа у взрослых пациентов было проведено многоцентровое, проспективное, открытое, неконтролируемое исследование эффективности и безопасности препарата Иннонафактор у пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии В с активностью FIX $\leq 2\%$ (IV фаза). В исследование были включены 15 пациентов с гемофилией В в возрасте от 12 лет до 31 года, из них 8 человек в возрасте от 12 до 18 лет. При профилактическом лечении частота всех случаев геморрагических эпизодов составила $1,2 \pm 1,7$, тогда как частота эпизодов спонтанных кровотечений, возникших в течение 48 ч после введения нонакога альфа, была равна $0,3 \pm 0,8$, что свидетельствовало о низкой частоте обострений геморрагического синдрома на фоне профилактического лечения. Применение нонакога альфа было безопасным и не сопровождалось нежелательными реакциями [23].

Результаты клинических и наблюдательных исследований отечественных рекомбинантных препаратов FVIII и FIX, показавшие их эффективность и безопасность, позволили начать их широкое применение в лечении гемофилии в Российской Федерации. Применение мороктокога альфа и нонакога альфа в клинической практике позволило расширить возможности лечения гемофилии и повысить доступность рекомбинантных препаратов для пациентов с гемофилией А и В в России.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Volkova S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6476-7281>

Kudlay D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Bogomolova M.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8332-8049>

Sirotkin E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6480-5057>

Sorokina Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8430-237X>

Литература

- Nathwani A.C. Gene therapy for hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019; 2019 (1): 1–8.
- Castro H.E., Briceño M.F., Casas C.P., Rueda J.D. The history and evolution of the clinical effectiveness of haemophilia type A treatment: a systematic review. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2014; 30 (1): 1–11.
- Клинические рекомендации: Гемофилия, 2018 г., ID:127. [Электронный ресурс] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/127_1
- Iorio A., Stonebraker J.S., Chambost H., Makris M., Coffin D., Herr C., Germini F. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med* 2019; 171 (8): 540–6.
- Флоринский Д.Б., Жарков П.А. Современные подходы к лечению гемофилии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (3): 131–8.
- Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., Максимова О.Г., Кудлай Д.А. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. Новосибирск: Наука; 2018. 524 с.
- Гриценко Т.А., Косякова Ю.А., Давыдкин И.Л., Данилова О.Е., Кривова С.П., Кузьмина Т.П. и др. Болезни крови в амбулаторной практике. Под ред. Давыдкина И.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 272 с. DOI: 10/33029/9704-5916-4-НЕМ-2020-1-272
- Иванов Р., Секерёва Г., Кравцова О., Кудлай Д., Лукьянов С., Тихонова И. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). *Фармакокинетика и фармакодинамика* 2014; (1): 21–36.
- Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза. Астана; 2016. 714 с. [Электронный ресурс] URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411954/cncd_21112016_89
- Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ (ред. от 28.11.2018) «Об обращении лекарственных средств». [Электронный ресурс] URL: <https://base.garant.ru/12174909>
- Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009. 2011: 20.
- Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor FIX products. EMA/CHMP/BPWP/144552/2009. 2011: 20.
- Кудлай Д.А. Разработка и применение отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VII, VIII, IX у детей с гемофилией А и В. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019; 98 (1): 9–17.
- Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В., Кудлай Д.А., Бородинец А.Ю. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Октофактор (результаты I фазы клинического исследования у больных гемофилией А). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2013; 12 (2): 30–7.
- Давыдкин И.Л., Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2013; 12 (3): 29–37.
- Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 2-й части клинического исследования II и III фазы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2013; 12 (4): 31–7.
- Вдовин В.В., Андреева Т.А., Давыдкин И.Л., Свиринов П.В., Шиллер Е.Э., Петров В.Ю. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении подростков с тяжелой гемофилией А. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2017; 4 (1): 61–70.
- Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении у пациентов с тяжелой гемофилией А. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2018; 5 (3): 60–73.
- Зозуля Н.И., Яструбинская О.И., Беляева С.С., Потапова В.М., Давыдкин И.Л., Куртов И.В. и др. Результаты наблюдательного исследования эффективности и безопасности препарата Октофактор. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2019; 6 (2): 30–47.
- Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В., Бородинец А.Ю. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Иннонафактор (результаты I фазы клинического исследования у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2014; 13 (4): 39–49.
- Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2015; 14 (1): 65–75.
- Давыдкин И.Л., Зоренко В.Ю., Андреева Т.А., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты 2-й части клинического исследования II–III фазы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2015; 14 (2): 50–8.
- Андреева Т.А., Давыдкин И.Л., Мамаев А.Н., Вдовин В.В., Лавриченко И.А., Константинова В.Н. и др. Результаты многоцентрового, проспективного, открытого, неконтролируемого исследования эффективности и безопасности препарата Иннонафактор у пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2017; 4 (4): 20–32.

Резолюция Совета экспертов

15 мая 2021 г. в Санкт-Петербурге состоялось экспертное совещание по вопросам расширения возможностей терапии гемофилии А и места рекомбинантного одноцепочечного фактора VIII (лоноктоког альфа) в рутинной клинической практике

В совещании приняли участие ведущие эксперты нашей страны в области диагностики и терапии заболеваний свертывающей системы крови:

Румянцев Александр Григорьевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, президент Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва)

Зозуля Надежда Ивановна, д-р мед. наук, врач-гематолог, заведующая отделом коагулопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва)

Андреева Татьяна Андреевна, канд. мед. наук, врач-гематолог высшей квалификационной категории, руководитель Городского центра по лечению больных гемофилией СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №37» (Санкт-Петербург)

Жарков Павел Александрович, д-р мед. наук, врач-гематолог, заведующий отделом патологии гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский ис-

следовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва)

Константинова Валерия Николаевна, канд. мед. наук, врач-гематолог Городского центра по лечению больных гемофилией СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №37» (Санкт-Петербург)

Косинова Марина Владимировна, заместитель главного врача по терапевтической службе, заведующая отделением гематологии и химиотерапии ГБУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», главный гематолог Кемеровской области (Кемерово)

Лаврентьева Инна Николаевна, заведующая гематологическим отделением, врач-гематолог высшей квалификационной категории ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Мамаев Андрей Николаевич, д-р мед. наук, врач-гематолог Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Барнаул)

Петров Виктор Юрьевич, д-р мед. наук, врач-гематолог высшей квалификационной категории отделения гематологии ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Поспелова Татьяна Ивановна, д-р мед. наук, профессор, руководитель Городского гематологического центра, главный гематолог и трансфузиолог Министерства здравоохранения Российской Федерации по Сибирскому федеральному округу, главный гематолог Министерства здравоохранения Новосибирской области (Новосибирск)

Свирин Павел Вячеславович, врач-гематолог отделения гематологии ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Шиллер Екатерина Эдуардовна, врач-гематолог высшей квалификационной категории, заведующая детским гематологическим отделением ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница», главный внештатный детский гематолог Министерства здравоохранения Московской области (Одинцово)

За последние годы благодаря внедрению государственной программы финансирования высокотехнологичных нозологий и активной работе медицинского гематологического сообщества в России были достигнуты значительные успехи в лечении гемофилии: существенно повысились продолжительность и качество жизни пациентов [1]. В то же время, несмотря на эти успехи, в повседневной клинической практике ведения пациентов с гемофилией сохраняется ряд нерешенных проблем. Так, по данным исследования удовлетворенности лечением взрослых пациентов с гемофилией А, проведенным в апреле–мае 2021 г., около 1/3 опрошенных хотели бы уменьшить частоту введения препаратов для заместительной терапии (более 40% больных вводят препараты 3 раза в неделю и чаще) [2]. Кроме того, более половины пациентов с гемофилией А отмечают появление болей и ограничение подвижности суставов, что является следствием недостаточной эффективности заместительной терапии [3]. При

этом, по мнению пациентов, основными способами улучшения качества жизни могут быть изменение частоты, способа введения, дозировки препарата, а также укрепление опорно-двигательного аппарата [2]. В связи с этим остается актуальной потребность в разработке и внедрении в клиническую практику новых препаратов факторов свертывания, которые позволили бы сократить частоту введений, сохранив при этом эффективность в профилактике кровотечений и улучшив возможности пациентов для занятий физической активностью [4].

Препарат лоноктоког альфа (Афстила®, CSL Behring) представляет собой одноцепочечный рекомбинантный фактор свертывания VIII (rFVIII) с усеченным В-доменом, специально разработанный для большей молекулярной стабильности и длительности действия, он состоит из тяжелой и легкой цепей фактора VIII, ковалентно связанных в один полипептидный белок, который при активации тромбином неотличим от эндогенного активированного фактора

VIII [5]. Одноцепочечная структура обеспечивает препарату стабильность, а также высокое сродство к связыванию с фактором Виллебранда и фармакокинетические свойства, превосходящие свойства полноразмерного rFVIII [6]. Примечательно, что эти благоприятные фармакокинетические свойства были достигнуты без гликопегилирования или соединения с фрагментами антител [5]. Улучшенные фармакокинетические показатели по сравнению с полноразмерным rFVIII позволили увеличить интервалы между инфузиями при терапии препаратом лоноктоког альфа, что имеет очень большое значение для пациентов. Применение препарата возможно у больных всех возрастных групп, ранее получавших заместительную терапию. Для длительной профилактики обычный режим дозирования у взрослых и детей старше 12 лет составляет от 20 до 50 МЕ/кг 2–3 раза в неделю. Рекомендуемая начальная схема лечения для детей от 0 до ≤ 12 лет – от 30 до 50 МЕ/кг 2–3 раза в неделю. Более частые или более высокие дозы могут потребоваться детям до 12 лет с учетом более высокого клиренса в этой возрастной группе [5].

Препарат лоноктоког альфа показан к применению для лечения и профилактики кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденной недостаточностью фактора свертывания крови VIII), ранее получавших заместительную терапию [5]. Фармакокинетика, безопасность и эффективность препарата лоноктоког альфа изучались в клиническом исследовании у взрослых и подростков [7], а также в отдельном исследовании у детей [8]. Результаты этих работ характеризовали фармакокинетические свойства препарата лоноктоког альфа и его гемостатическую эффективность в отношении контроля и профилактики кровотечений. В исследовании препарата у взрослых и подростков также определялась эффективность гемостаза в периперационном периоде у пациентов, перенесших хирургические вмешательства. В продолжающемся расширенном исследовании изучается частота выработки ингибиторов у пациентов на терапии препаратом лоноктоког альфа, получавших и не получавших лечение ранее.

В ходе Экспертного совета были рассмотрены результаты клинических исследований препарата лоноктоког альфа и опыт его применения в рутинной практике других стран. На момент проведения Совета экспертов препарат был представлен в 50 странах мира, в том числе в 32 странах Евросоюза. В программу клинических исследований препарата лоноктоког были включены и пациенты из России.

По данным международной программы клинических испытаний AFFINITY, продемонстрированы следующие результаты [7, 8]:

- медиана годовой частоты спонтанных кровотечений для всех схем профилактики у взрослых,

подростков и детей в возрасте младше 12 лет составила 0,00;

- медиана годовой частоты кровотечений для всех схем профилактики у взрослых и подростков составила 1,14, у детей в возрасте младше 12 лет – 3,69;

- у взрослых пациентов и подростков, получавших препарат в режиме профилактики, медиана дозировки в режиме 3 раза в неделю составила 30 МЕ/кг на 1 инфузию, 2 раза в неделю – 35 МЕ/кг. Медиана потребления препарата в общей группе составила 4283 МЕ/кг в год: для пациентов, получавших препарат 3 раза в неделю, – 4514 МЕ/кг в год, 2 раза в неделю – 3974 МЕ/кг;

- у детей, получавших препарат в режиме профилактики, медианы дозирования были сопоставимы со взрослыми: в режиме 3 раза в неделю она составила 32 МЕ/кг на 1 инфузию, 2 раза в неделю – 35,5 МЕ/кг. Медиана потребления препарата в общей группе составила 4109 МЕ/кг в год;

- отмечена высокая эффективность периперационного лечения: гемостатическая эффективность оценивалась исследователями как «отличная» в 15 из 16 операций и как «хорошая» в 1 из 16 операций у взрослых пациентов;

- 1 инфузии препарата лоноктоког альфа было достаточно для достижения гемостаза в 81% эпизодов кровотечения у взрослых и подростков и в 86% случаев у детей в возрасте младше 12 лет;

- 93,5% случаев кровотечений успешно купированы 1 или 2 инфузиями у взрослых и подростков и 95,7% случаев у детей в возрасте младше 12 лет.

Результаты анализа данных реальной клинической практики показали, что перевод пациентов с гемофилией А с терапии плазматическими или рекомбинантными факторами VIII на препарат лоноктоког альфа позволяет улучшить контроль кровотечений при снижении потребления препарата. Так, ретроспективное исследование рутинной практики, проведенное в Германии, продемонстрировало, что при переводе пациентов с предшествующей терапии концентратами фактора VIII на препарат лоноктоког альфа отмечалось снижение годовой частоты кровотечений с 0,7 до 0,2 и повышение доли больных с отсутствием спонтанных кровотечений с 76,2 до 95,2% при снижении потребления препарата на 32% [9].

В ходе обсуждения и на основании представленных данных участники экспертного совещания приняли следующие решения:

1. Рекомендовать применение препарата лоноктоког альфа у ранее леченных пациентов с гемофилией А согласно инструкции по медицинскому применению, одобренной Министерством здравоохранения Российской Федерации.

2. Считать преимуществом препарата отсутствие возрастных ограничений для его применения у ранее леченных пациентов.

3. Рассмотреть вопрос о возможности проведения пострегистрационного исследования препарата лоноктоког альфа на российской популяции пациентов с определением его эффективности для профилактики и купирования кровотечений, а также его безопасности, поскольку для понимания места препарата в терапии гемофилии А очень важно дополнить данные исследований III фазы результатами применения препарата в реальной клинической практике в России.

4. Рассмотреть вопрос о переключении на препарат лоноктоког альфа пациентов с гемофилией А при недостаточной эффективности профилактической заместительной терапии: более 4 эпизодов

спонтанных гемартрозов в год, при возникновении спонтанных геморрагических проявлений другой локализации или при развитии артропатии в целях снижения частоты развития кровотечений.

5. Кроме того, может быть рассмотрен перевод на препарат лоноктоког альфа пациентов любого возраста с любой степенью тяжести заболевания, ранее получавших заместительную терапию, при:

- необходимости сокращения частоты введения препарата у пациентов, которые уже получают заместительную терапию в режиме профилактики;
- развитии нежелательных явлений на терапии любыми другими препаратами фактора свертывания крови VIII;
- других причинах, обуславливающих необходимость смены препарата, по мнению лечащего врача.

Литература

1. Воробьев П.А., Краснова Л.С., Воробьев А.П., Зыкова А.Б., Жулев Ю.А., Зозуля Н.И. Эпидемиология, экономика и качество жизни больных гемофилией в России в 2007–2017 гг.: результаты применения стандартизации в терапии. Проблемы стандартизации в здравоохранении 2018; 9–10: 15–34.
2. Исследование состояния удовлетворенности лечения взрослых пациентов с гемофилией А в России. Опрос компании IQVIA при поддержке компании CSL Behring, 2021.
3. Рубрикатор клинических рекомендаций. Клинические рекомендации. Гемофилия. ID: 127. 2018. [Электронный ресурс] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/127_1 (дата обращения: 09.08.2021).
4. Srivastava A., Santagostino E., Dougall A., Kitchen S., Sutherland M., Pipe S.W., et al on behalf of the WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia 2020; 26 (Suppl 6): 1–158.
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата АФСТИЛА, ЛП-006975, 26.04.2021.
6. Klamroth R., Simpson M., von Depka-Prondzinski M., Gill J.C., Morfini M., Powell J.S., et al. Comparative pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and octocog alfa (Advate) in patients with severe haemophilia A. Haemophilia 2016, 22: 730–8.
7. Mahlangu J., Kuliczowski K., Karim F., Stasyshyn O., Kosinova M.V., Mae Lepatan L., et al. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. Blood 2016; 128 (5): 630–7.
8. Stasyshyn O., Djambas K., Iosava G., Ong J., Abdul Karim F., Fischer K., et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial. J Thromb Haemost 2017; 15 (4): 636–44.
9. Olivieri M., Sommerer P., Maroet G., Yan S. Assessing prophylactic use and clinical outcomes in hemophilia A patients treated with rVIII-SingleChain and other common rFVIII products in Germany. Eur J Haematol 2020; 104: 310–7.

Правила оформления статей

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, 1,5 интервала.

2. На 1-й странице: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждений, в которых выполнена работа, их полный адрес с индексом.

В конце статьи: контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание авторов.

3. Объем статей: оригинальная – не более 12 стр.; описание наблюдений, заметки из практики – не более 5 стр.; обзор литературы – до 20 стр.

К статье должно быть приложено резюме на русском и английском языках: название статьи, фамилии и инициалами 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 подписными подписями на отдельном листе, фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи;

- все таблицы пронумерованы, иметь название; все сокращения расшифрованы в примечании к таблице;

- ссылки на таблицы, рисунки и др. иллюстративные материалы приводятся по тексту статьи в круглых скобках.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Аббревиатуры в тексте полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необ-

щепринятых сокращений не допускается. Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. Список цитируемой литературы:

- список ссылок в порядке цитирования; все источники пронумерованы, их нумерация должна строго соответствовать нумерации в тексте статьи;

- для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 6, указывают первые 6, далее «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте);

- при ссылке на статьи из журналов указывают название статьи; 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 – 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.

Электронная почта: journal@fnkc.ru