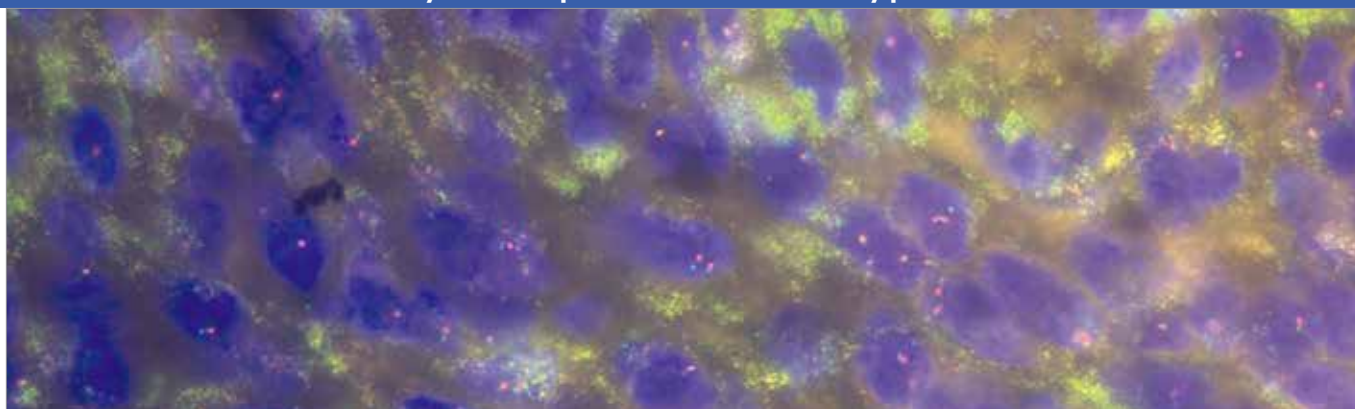


Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

№ 1 | 21 | 2022

научно-практический журнал



Иммуногистохимическая картина интрадермального компонента врожденной инфантильной фибросаркомы при исследовании методом FISH. Из статьи Н.С. Иванова и соавт., с. 110

12

Анализ молекулярно-генетических aberrаций у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Analysis of genetic aberrations in pediatric low-grade gliomas: the experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

20

Результаты терапии детей с острым миелоидным лейкозом, получивших терапию по протоколу ОМЛ-ММ-2006

The outcomes of children with acute myeloid leukemia treated in accordance with the AML-MM-2006 protocol

42

Низкая специфичность маркера HLA-DR для диагностики острого промиелоцитарного лейкоза

Low specificity of HLA-DR expression for diagnosis of acute promyelocytic leukemia



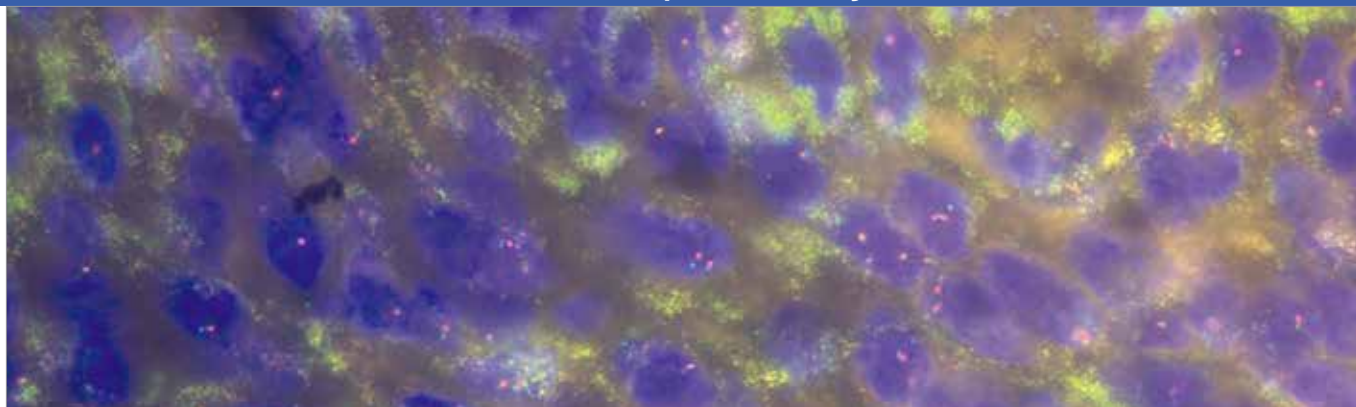
НАУКА —
ДЕТЯМ



Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology

№ 1 | 21 | 2022

scientific and practical journal



Immunohistochemistry of the intradermal of congenital infantile component fibrosarcoma tested by FISH.
From the article by N.S. Ivanov et al., p. 110

12

**Analysis of genetic aberrations in pediatric low-grade gliomas:
the experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology**

20

**The outcomes of children with acute myeloid leukemia treated
in accordance with the AML-MM-2006 protocol**

42

**Low specificity of HLA-DR expression for diagnosis of acute
promyelocytic leukemia**



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 © 2022 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

© 2022 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 on 29.03.2017.
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 от 29.03.2017.
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

№ 1 | том 21 | 2022



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

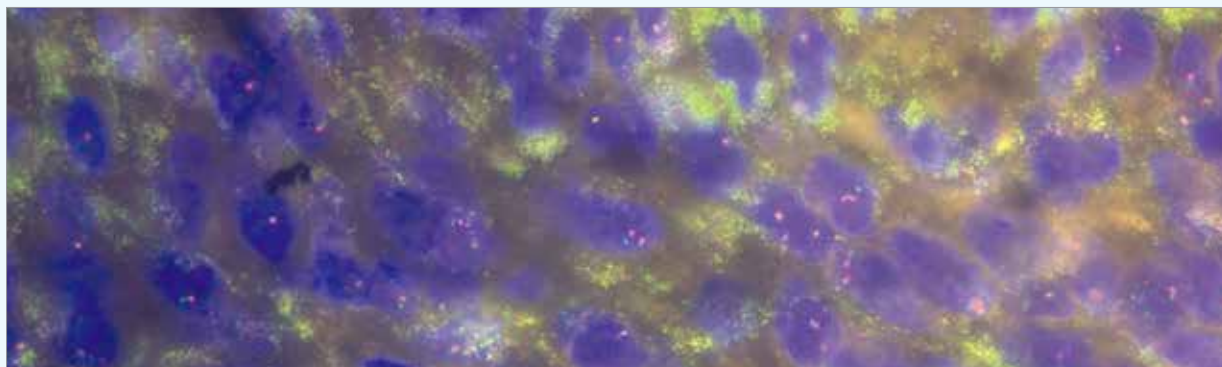
Henze G.
Professor, Berlin, Germany

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

Содержание

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 2022, 21 (1)

Оформление обложки:



Иммуногистохимическая картина интрадермального компонента врожденной инфантильной фибросаркомы при исследовании методом FISH.

Из статьи Н.С. Иванова и соавт., с. 110

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- Анализ молекулярно-генетических aberrаций у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева** 12
- Л.И. Папуша, М.А. Зайцева, А.В. Панферова, Э.Ф. Валиахметова, К.А. Воронин, Е.А. Сальникова, И.Г. Вилесова, А.Е. Друй, А.И. Карачунский, Г.А. Новичкова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Результаты терапии детей с острым миелоидным лейкозом, получивших терапию по протоколу ОМЛ-ММ-2006** 20
- И.И. Калинина, Д.А. Венёв, Ю.В. Ольшанская, М.Н. Садовская, О.В. Горонкова, Т.Ю. Салимова, У.Н. Петрова, Д.Д. Байдильдина, Е.В. Сунцова, Д.А. Евсеев, В.Е. Матвеев, К.С. Антонова, И.Г. Хамин, М.Э. Дубровина, Е.А. Зеркаленкова, М.В. Гаськова, А.М. Попов, С.А. Кашпор, А.И. Манджиева, Т.В. Конюхова, Л.А. Хачатрян, Д.В. Литвинов, Д.Н. Балашов, Л.Н. Шелихова, М.А. Масчан, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан
- Лимфома Ходжкина у детей и подростков в Республике Беларусь: анализ клинических исходов и выживаемости 606 пациентов за 23-летний период наблюдения** 36
- А.Ф. Марковец, О.И. Быданов, Л.П. Киселёв
- Низкая специфичность маркера HLA-DR для диагностики острого промиелоцитарного лейкоза** 42
- Е.В. Михайлова, Н.С. Мочалова, С.А. Кашпор, Е.А. Зеркаленкова, Т.В. Конюхова, С.А. Плясунова, Ю.В. Ольшанская, И.И. Калинина, М.А. Масчан, А.А. Масчан, Г.А. Новичкова, А.М. Попов

Left ventricular function in pediatric all survivors using speckle-tracking echocardiography and its relation to N-terminal brain natriuretic peptide 50

F.H. El Rashedi, M.A. Soliman, M.A. El-Hawy, A.M. El-Hawwary, A. Sobhy, D.M. Elan

Диагностическое значение пресепсина как маркера врожденного инфекционного процесса у новорожденных детей 56

Д.Р. Шарафутдинова, Е.Н. Балашова, Ю.В. Сухова, Ю.В. Кесслер, А.Р. Киртбая, А.Ю. Рындин, Ю.М. Голубцова, И.А. Шакин, А.В. Соломонова, Е.И. Артамкина, Т.Ю. Иванец, О.В. Ионов, В.В. Зубков

Значительное снижение количества кровотечений у детей с ингибиторной формой гемофилии А в реальной клинической практике применения эмицизумаба 66

П.А. Жарков, К.А. Воронин, Т.А. Андреева, Т.В. Асекретова, Ю.Е. Белкина, В.Г. Демихов, Е.Е. Зинина, Т.А. Колясина, В.В. Лебедев, И.В. Маркова, Н.С. Осмульская, В.Ю. Петров, В.Б. Скобин, О.В. Спичак, Т.В. Шелехова, Д.Г. Шерстнев

Клиническая практика и экономическая составляющая использования отечественных препаратов факторов свертывания крови VIII и IX 72

Д.С. Фокина, О.В. Жукова, А.Л. Хохлов, Д.А. Кудлай, А.Ю. Борозинец, Ф.Г. Пилюс

Проблемы комплаентности пациентов с болезнью Виллебранда 83

Н.И. Зозуля, О.И. Яструбинская

Криопирин-ассоциированный периодический синдром с оценкой эффективности и безопасности терапии анакинрой: опыт одного Центра 88

А.Л. Козлова, В.И. Бурлаков, З.А. Нестеренко, В.О. Блудова, Е.В. Райкина, Т.В. Варламова, М.А. Курникова, А.А. Моисеева, С.А. Дибирова, Н.Ю. Кан, А.Л. Хорева, А.А. Роппельт, Д.А. Юхачева, Е.В. Дерипапа, Ю.А. Родина, О.А. Швеи, Е.А. Деордиева, Н.Б. Кузьменко, А.А. Мухина, Г.А. Новичкова, А.Ю. Щербина

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Лечение неклассифицируемой В-клеточной лимфомы с промежуточными признаками диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и классической лимфомы Ходжкина (лимфома серой зоны) у детей и молодых взрослых. Описание серии случаев 94

Е.В. Волчков, М.А. Сенченко, Д.С. Абрамов, Э.Р. Биячуев, О.Н. Прудникова, Д.М. Коновалов, Н.В. Мякова

Комбинированный дефицит витаминов К-зависимых факторов: клинические наблюдения 104

Д.Б. Флоринский, П.А. Жарков, А.В. Пшонкин, А.В. Полетаев, Д.В. Федорова, Е.А. Серегина

- Врожденная инфантильная фибросаркома с неканоническим химерным транскриптом *TPM3-NTRK1*: описание клинического случая и обзор литературы** 110
Н.С. Иванов, А.В. Панферова, Д.М. Коновалов, М.В. Телешова, Н.А. Большаков, Т.В. Шаманская, А.Е. Друй, Д.Ю. Качанов

- Новые подходы к решению старой проблемы** 122
Л.А. Хачатрян, А.П. Щербаков, И.И. Чиквина, Д.М. Николаева

ШКОЛА ИММУНОЛОГА – МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

- Случай развития медуллобластомы у пациента с наследственным ангиоотеком с дефицитом C1-ингибитора** 136
Е.А. Викторова, Е.А. Сальникова, Л.И. Папуша, В.В. Щукин, А.В. Нечеснюк, В.В. Горностаев, Н.Б. Кузьменко

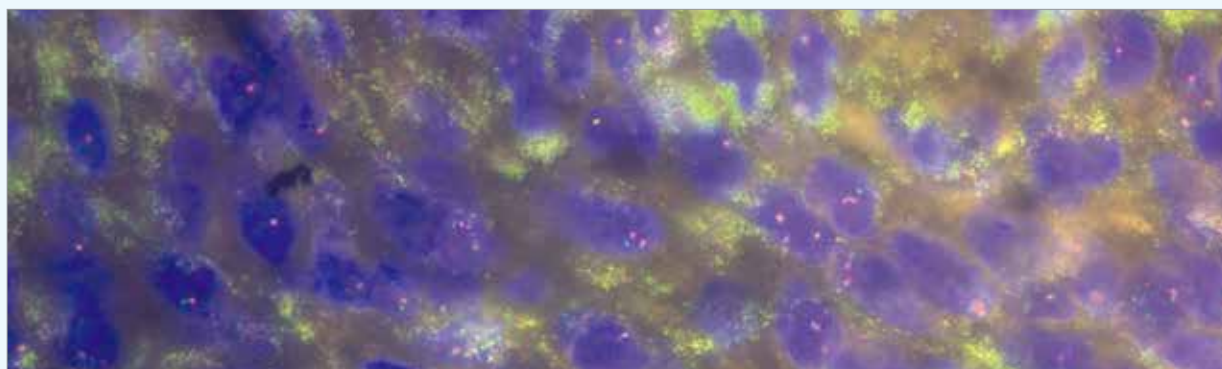
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Прогностическая значимость метаболических параметров инициальной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в оценке выживаемости у детей с лимфомой (метаанализ и обзор литературы)** 145
Ю.Н. Ликарь, М.Я. Ядгаров, Н.В. Мякова
- Хронический миелолейкоз у детей: редкая и уникальная болезнь** 156
Э.Г. Бойченко
- Бенчмаркинг в системе здравоохранения** 174
А.С. Слинин, Ф.Н. Костин

Content

© 2022 «D. Rogachev NMRCPhOI», 2022, 21 (1)

Cover design:



Immunohistochemistry of the intradermal of congenital infantile component fibrosarcoma tested by FISH.

From the article by N.S. Ivanov et al., p. 110

LEADING ARTICLE

Analysis of genetic aberrations in pediatric low-grade gliomas: the experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

12

L.I. Papusha, M.A. Zaytseva, A.V. Panferova, A.F. Valiakhmetova, K.A. Voronin, E.A. Salnikova, I.G. Vilesova, A.E. Druy, A.I. Karachunskiy, G.A. Novichkova

ORIGINAL ARTICLE

The outcomes of children with acute myeloid leukemia treated in accordance with the AML-MM-2006 protocol

20

I.I. Kalinina, D.A. Venyov, Yu.V. Olshanskaya, M.N. Sadovskaya, O.V. Goronkova, T.Yu. Salimova, U.N. Petrova, D.D. Baidildina, E.V. Suntsova, D.A. Evseev, V.E. Matveev, K.S. Antonova, I.G. Khamin, M.E. Dubrovina, E.A. Zerkalenskova, M.V. Gaskova, A.M. Popov, S.A. Kashpor, A.I. Mandzhieva, T.V. Konyukhova, L.A. Khachatryan, D.V. Litvinov, D.N. Balashov, L.N. Shelikhova, M.A. Maschan, G.A. Novichkova, A.A. Maschan

Hodgkin's lymphoma in children and adolescents in Belarus Republic: 23-year survival rate of 606 pediatric patients

36

A.F. Markavets, O.I. Bydanov, L.P. Kisialeu

Low specificity of HLA-DR expression for diagnosis of acute promyelocytic leukemia

42

E.V. Mikhailova, N.S. Mochalova, S.A. Kashpor, E.A. Zerkalenskova, T.V. Konyukhova, S.A. Plyasunova, Yu.V. Olshanskaya, I.I. Kalinina, M.A. Maschan, A.A. Maschan, G.A. Novichkova, A.M. Popov

Left ventricular function in pediatric all survivors using speckle-tracking echocardiography and its relation to N-terminal brain natriuretic peptide

50

F.H. El Rashedi, M.A. Soliman, M.A. El-Hawy, A.M. El-Hawwary, A. Sobhy, D.M. Elan

The diagnostic value of presepsin as a marker for congenital infections in newborns

56

D.R. Sharafutdinova, E.N. Balashova, Yu.V. Sukhova, Yu.V. Kessler, A.R. Kirtbaya, A.Yu. Ryndin, Yu.M. Golubtsova, I.A. Shakin, A.V. Solomonova, E.I. Artamkina, T.Yu. Ivanets, O.V. Ionov, V.V. Zubkov

Bleeding rate reduction in children with hemophilia A and inhibitors treated with emicizumab in the real-world clinical setting

66

P.A. Zharkov, K.A. Voronin, T.A. Andreeva, T.V. Asekretova, Yu.E. Belkina, V.G. Demikhov, E.E. Zinina, T.A. Kolyasina, V.V. Lebedev, I.V. Markova, N.S. Osmulskaya, V.Yu. Petrov, V.B. Skobin, O.V. Spichak, T.V. Shelekhova, D.G. Sherstnev

- The clinical use and cost-effectiveness of domestic blood coagulation factors VIII and IX** 72
D.S. Fokina, O.V. Zhukova, A.L. Khokhlov, D.A. Kudlay, A.Yu. Borozinets, F.G. Pilyus
- Compliance with therapy in patients with von Willebrand's disease** 83
N.I. Zozulya, O.I. Yastrubinskaya
- Cryopyrin-associated periodic syndrome assess the efficacy and safety of anakinra therapy: a single center experience** 88
A.L. Kozlova, V.I. Burlakov, Z.A. Nesterenko, V.O. Bludova, E.V. Raykina, T.V. Varlamova, M.A. Kurnikova, A.A. Moiseeva, S.A. Dibirova, N.Yu. Kan, A.L. Horeva, A.A. Roppelt, D.V. Yukhacheva, E.V. Deripapa, Yu.A. Rodina, N.B. Kuzmenko, A.A. Mukhina, G.A. Novichkova, A.Yu. Shcherbina

CLINICAL OBSERVATION

- Treatment of B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma (gray zone lymphoma) in children and young adults: a case series** 94
E.V. Volchkov, M.A. Senchenko, D.S. Abramov, E.R. Biyachuev, O.N. Prudnikova, D.M. Konovalov, N.V. Myakova
- Congenital combined vitamin K-dependent clotting factors deficiency: case reports** 104
D.B. Florinskiy, P.A. Zharkov, A.V. Pshonkin, A.V. Poletaev, D.V. Fedorova, E.A. Seregina
- Congenital infantile fibrosarcoma with a non-canonical *TPM3-NTRK1* fusion transcript: a case report and a literature review** 110
N.S. Ivanov, A.V. Panforyova, D.M. Konovalov, M.V. Teleshova, N.A. Bolshakov, T.V. Shamanskaya, A.E. Druy, D.Yu. Kachanov
- New approaches for solving the old problem** 122
L.A. Khachatryan, A.P. Shcherbakov, I.I. Chikvina, D.M. Nikolaeva

SCHOOL OF IMMUNOLOGY – EXPERT OPINION

- A case of medulloblastoma in a patient with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency** 136
E.A. Viktorova, E.A. Salnikova, L.I. Papusha, V.V. Shchukin, A.V. Nechesnyuk, V.V. Gornostaev, N.B. Kuzmenko

LITERATURE REVIEW

- Predictive value of metabolic parameters of baseline ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for survival rates of children with lymphoma (a meta-analysis and literature review)** 145
Yu.N. Likar, M.Ya. Yadgarov, N.V. Myakova
- Chronic myeloid leukemia in children: a rare and unique entity** 156
E.G. Boychenko
- Benchmarking in the healthcare system** 174
A.S. Stinin, F.N. Kostin

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 31.01.2022
Принята к печати 28.02.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-12-18

Анализ молекулярно-генетических aberrаций у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Л.И. Папуша, М.А. Зайцева, А.В. Панферова, Э.Ф. Валиахметова, К.А. Воронин, Е.А. Сальникова, И.Г. Вилесова, А.Е. Друй, А.И. Карачунский, Г.А. Новичкова

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

Контактная информация:

Папуша Людмила Ивановна,
канд. мед. наук, врач-детский онколог,
заведующая отделом оптимизации
терапии опухолей центральной нервной
системы ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: ludmila.mur@mail.ru

Глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ) преобладают в структуре опухолей головного мозга у детей и представляют собой гетерогенную группу опухолей, которая требует дифференциального подхода к диагностике и лечению. В работе представлены результаты комплексного молекулярно-генетического исследования образцов ткани опухоли 233 пациентов в возрасте от 0 до 18 лет, проходивших обследование и/или лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с 2009 г. по 2021 г. с патоморфологическим диагнозом ГНСЗ. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 5 лет 4 месяца (2 месяца – 17 лет). Исследуемая группа детских ГНСЗ включала следующие гистологические варианты: пилоцитарная астроцитома ($n = 191$; 82%), плеоморфная ксантоастроцитома ($n = 16$; 7%), ганглиоглиома ($n = 7$; 3%), инфантильная десмопластическая ганглиоглиома ($n = 4$; 2%), диффузная лептоменингеальная глионеуральная опухоль ($n = 5$; 2%), дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль ($n = 2$; 1%) и диффузная астроцитома ($n = 1$; 0,5%). По локализации первичного очага: хиазмально-селлярная область ($n = 98$; 42%), ствол головного мозга ($n = 40$; 17%), мозжечок ($n = 35$; 15%), большие полушария головного мозга ($n = 34$; 15%) и др. Основным молекулярно-генетическим драйвером в подавляющем большинстве случаев являлся химерный транскрипт *KIAA1549-BRAF* ($n = 107$; 46%). Второй по частоте встречаемости определена мутация *BRAF V600E* ($n = 44$; 19%). Редкие молекулярно-генетические события, приводящие к активации сигнального пути MAPK, обнаружены у 13 (6%) больных. У 3 (1%) пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга выявлена замена *H3 K27M*, определяющая неблагоприятное течение заболевания. Полученные данные свидетельствуют о значимости изучения генетического профиля детских ГНСЗ для определения тактики ведения пациентов и использования препаратов персонализированной терапии, а также позволяют разработать оптимальный алгоритм молекулярно-генетической диагностики ГНСЗ у детей.

Ключевые слова: глиомы низкой степени злокачественности, пилоцитарная астроцитома, *KIAA1549-BRAF*, *BRAF V600E*

Папуша Л.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 12–18. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-12-18

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 31.01.2022

Accepted 28.02.2022

Analysis of genetic aberrations in pediatric low-grade gliomas: the experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

L.I. Papusha, M.A. Zaytseva, A.V. Panferova, A.F. Valiakhmetova, K.A. Voronin, E.A. Salnikova, I.G. Vilesova, A.E. Druy, A.I. Karachunskiy, 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:

Ludmila I. Papusha,
Cand. Med. Sci., a pediatric oncologist,
Head of the Department
of Pediatric Neurooncology,
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: ludmila.mur@mail.ru

Low grade gliomas (LGGs) are the most common brain tumors in children. Our retrospective-prospective study of biological characteristics of sporadic LGGs (not associated with neurofibromatosis type I) included 233 patients aged 0 to 18 years who had been diagnosed and/or treated at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology in the period from 2009 to 2021. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the D. Rogachev NMRCPOI. The median age at the diagnosis was 5 years 4 months (2 months – 17 years). Among the LGGs, the following histological variants were identified: pilocytic astrocytoma ($n = 191$; 82%), pleomorphic xanthoastrocytoma ($n = 16$; 7%), ganglioglioma ($n = 7$; 3%), desmoplastic infantile ganglioglioma ($n = 4$; 2%), diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor ($n = 5$; 2%), dysembryoplastic neuroepithelial tumor ($n = 2$; 1%), and diffuse astrocytoma ($n = 1$; 0,5%). The tumors were located in: the suprasellar region ($n = 98$; 42%), the brainstem ($n = 40$; 17%), the cerebellum ($n = 35$; 15%), the hemispheres ($n = 34$; 15%) etc. The *KIAA1549-BRAF* fusion was the most common molecular genetic alteration ($n = 107$; 46%). The second most frequent genetic aberration was the *BRAF V600E* mutation ($n = 44$; 19%). Rare molecular genetic events leading to the activation of the MAPK signaling pathway were detected in 13 (6%) patients. The *H3 K27M* mutation associated with an aggressive clinical course was identified in three patients with brainstem LGGs (1%). These findings point to the importance of molecular profiling of pediatric LGGs for the selection of an effective strategy for molecular diagnosis and optimal clinical care.

Key words: low grade gliomas, pilocytic astrocytoma, *KIAA1549-BRAF*, *BRAF V600E*

Papusha L.I., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 12–18.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-12-18

Глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ) являются наиболее распространенными опухолями центральной нервной системы (ЦНС) у детей и составляют 40–50% в их структуре [1]. Это гетерогенная группа опухолей I и II степеней злокачественности с различными гистологическими вариантами и молекулярно-генетическими абберациями. В актуальной классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2021 г. детские глиомы впервые выделены в отдельный раздел. Данный факт отражает принципиальные различия в молекулярном этиопатогенезе ГНСЗ детей и взрослых [2]. У детей в основе патогенеза ГНСЗ находится активация сигнального пути MAPK. Основным механизмом запуска каскада является tandemная дупликация 7q34, приводящая к формированию химерного гена *KIAA1549-BRAF*. Данная генетическая абберация наиболее характерна для пилоцитарных астроцитом (ПА) и составляет до 85% в их структуре, при других вариантах ГНСЗ она наблюдается существенно реже (< 5%) [3]. Альтернативным механизмом активации сигнального пути MAPK является активирующая мутация в киназном домене BRAF. Наиболее распространенным вариантом мутации *BRAF* является замена V600E, которая с высокой частотой встречается в плеоморфных ксантоастроцитомах (ПКА), ганглиоглиом (ГГ), инфантильных десмопластических ГГ (ИДГГ) [3]. Реже в ГНСЗ могут наблюдаться другие генетические аномалии, такие как активирующие мутации в генах *FGFR1,2*, *MAP2K1*, химерные транскрипты с участием генов *RAF1*, *FGFR1,2*, *MYB*, *MYBL1*, *NTRK1,2,3*, *ALK*, *ROS1* [4, 5].

В зависимости от типа активирующего молекулярно-генетического события в сигнальном пути MAPK клиническое течение и степень агрессивности ГНСЗ значительно различаются. Было показано, что наличие мутации *BRAF* V600E определяет плохой ответ на стандартные режимы химиотерапии и повышенный риск трансформации опухоли в анапластический вариант [6]. Напротив, у пациентов при наличии химерного гена *KIAA1549-BRAF* в клетках опухоли прогноз заболевания благоприятный, риск рецидива ниже в сравнении с *BRAF*-позитивными ГНСЗ. Кроме того, обнаружение генетических маркеров дает возможность планирования таргетной терапии соответствующими ингибиторами [7].

В данной работе представлены результаты молекулярно-генетического анализа ГНСЗ у детей, а также показана частота встречаемости различных генетических аббераций в зависимости от локализации и гистологического варианта опухоли. На основании полученных данных разработан алгоритм молекулярно-генетической диагностики у пациентов с ГНСЗ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Родители или законные представители пациентов дали информированное согласие на использование информации в научных исследованиях и публикациях. Проведено исследование материала опухолевой ткани 233 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом ГНСЗ.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст на момент постановки диагноза от 0 до 18 лет;
- диагноз ГНСЗ, верифицированный и/или подтвержденный в лаборатории патоморфологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева;
- исключение диагноза нейрофиброматоза 1-го типа;
- достаточное количество опухолевого материала для проведения молекулярно-генетических исследований.

Гистологические диагнозы были сформулированы в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ 2016 г. (издание 4-е, пересмотренное) [8]: ПА (grade 1), ПКА (grade 2), диффузная астроцитома (ДА) (grade 2), ГГ (grade 1), ИДГГ (grade 1), диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль (ДЛГО), дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (ДНЭО) (grade 1), ГНСЗ (без дополнительного уточнения). Патоморфологический диагноз пиломиксоидная астроцитома (ПМА) объединен с ПА.

Молекулярно-генетический анализ

Для молекулярно-генетического исследования использовали образцы опухолевой ткани, фиксированные в формалине и залитые в парафиновые блоки. Для выделения РНК и ДНК использовали коммерческий набор FFPE RNA/DNA Purification Plus (Norgen Biotek, Канада) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Определение экспрессии химерного гена *KIAA1549-BRAF* было выполнено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией по протоколу, описанному Y. Tian и соавт. [9]. Для исключения ложноотрицательных результатов одновременно с выявлением химерного транскрипта проводилось определение экспрессии референсного гена *ABL*, что служило контролем сохранности выделенной РНК. Анализ мутаций в гене *BRAF* проводили методом ПЦР в режиме реального времени с использованием набора BRAF Codon 600 Mutation Analysis Kit II for Real-Time PCR (V600E/K/D/R/M/G) (EntroGen, США). Для поиска более редких генетических вариантов в ткани опухоли проводили высокопроизводительное секве-

нирование ДНК с использованием кастомизированной панели генов QiaSeq (Qiagen, Германия), составленной на основании данных о роли мутаций в этиопатогенезе солидных опухолей у детей, а также секвенирование РНК с помощью панели TruSeq RNA exome (Illumina, США).

Статистический анализ

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ R 4.0 (R foundation) и Microsoft Excel 2018. Количественные переменные представлены медианой (минимум–максимум), ящичковой/точечной диаграммой, категориальные переменные – частотой (%).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

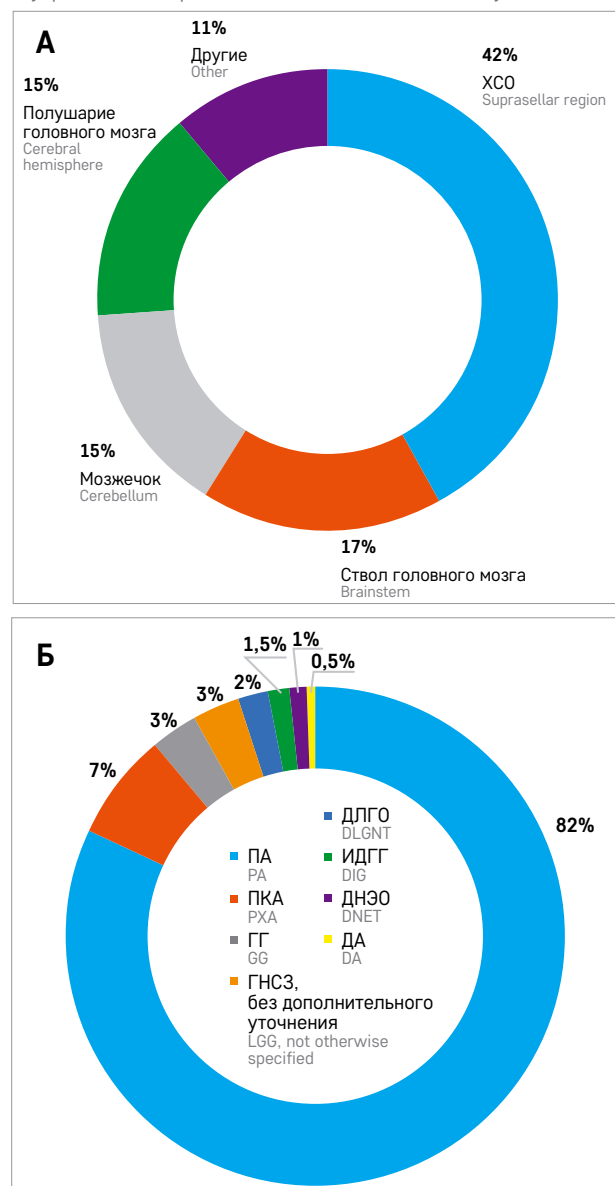
Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, на момент постановки диагноза составила 5 лет 4 месяца (2 месяца – 17 лет). Среди исследованных ГНСЗ основным гистологическим вариантом была ПА ($n = 191$; 82%), реже наблюдались ПКА ($n = 16$, 7%), ГГ ($n = 7$; 3%), ИДГГ ($n = 4$; 2%), ДЛГО ($n = 5$; 2%), ДНЭО ($n = 2$; 1%) и ДА ($n = 1$; 0,5%). В 7 (3%) случаях гистологический вариант ГНСЗ не уточнен. Наиболее часто опухоль локализовалась в хиазмально-селлярной области (ХСО) ($n = 98$; 42%), реже в стволе головного мозга ($n = 40$; 17%), мозжечке ($n = 35$; 15%), больших полушариях головного мозга ($n = 34$; 15%), подкорковой области ($n = 11$; 5%), мостомозжечковом углу (ММУ) ($n = 4$; 1,5%), спинном мозге ($n = 3$; 1,5%), на долю других локализаций пришлось менее 1%. Распределение ГНСЗ в зависимости от локализации и гистологического варианта представлено на рисунке 1.

У большинства пациентов были выявлены генетические события, приводящие к активации сигнального пути MAPK: химерный транскрипт *KIAA1549-BRAF* или активирующая мутация *BRAF* V600E. Среди всех пациентов с ГНСЗ химерный транскрипт *KIAA1549-BRAF* выявлен в подавляющем большинстве случаев ($n = 107$; 46%). Второй по частоте встречаемости была мутация *BRAF* V600E ($n = 44$; 19%), значительно реже была выявлена патогенная мутация *BRAF* с.1795_1797dup, p.T599dup ($n = 2$; 1%). Таким образом, используя рутинные методы диагностики, драйверное событие было установлено у 153 (66%) пациентов.

Для 16 пациентов выполнено дополнительное молекулярно-генетическое исследование ткани опухоли в целях поиска более редких генетических aberrаций: 13 пациентам выполнено секвенирование РНК, 3 – секвенирование ДНК. Среди 13 пациентов в 6 случаях выявлен химерный транскрипт *KIAA1549-BRAF* с нетипичной точкой разрыва (экзоны 10–9, 13–9, 15–11, 16–10, 18–10), в 5 случаях – нека-

Рисунок 1
Распределение ГНСЗ в зависимости от локализации (А) и гистологического варианта (Б)

Figure 1
Distribution of low grade gliomas (LGGs) based on location (A) and histological variant (B)
PA – pilocytic astrocytoma; PXA – pleomorphic xanthoastrocytoma; GG – ganglioglioma; DLGNT – diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor; DIG – desmoplastic infantile ganglioglioma; DNET – dysembryoplastic neuroepithelial tumor; DA – diffuse astrocytoma



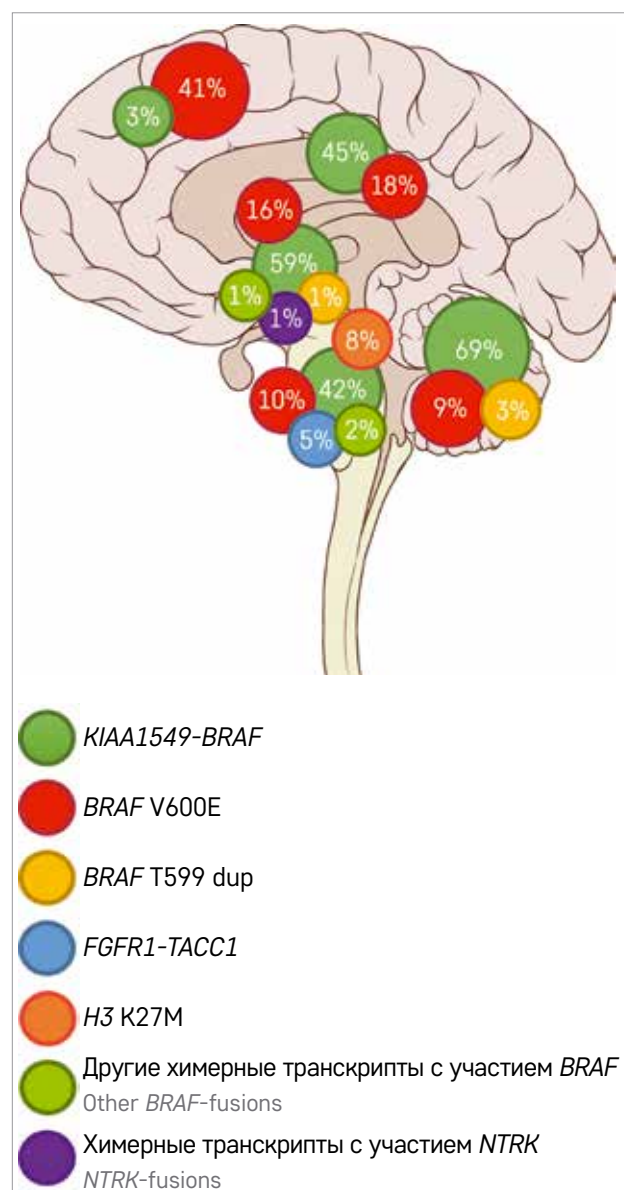
нонические химерные транскрипты: *FGFR1-TACC1* ($n = 2$), *GNAI1-BRAF*, *RIN2-BRAF*, *MEF2D-NTRK1*. В 2 случаях потенциальных драйверных событий выявлено не было. Таким образом, при выполнении секвенирования РНК в 85% случаев удалось установить интегральный (гистомолекулярный) диагноз. У 3 пациентов было выполнено таргетное секвенирование ДНК, во всех случаях выявлены мутации в генах, кодирующих гистон H3: *Hist1H3B* с.83A>T p.K28M ($n = 2$) и *H3F3A* с.83A>T p.K28M ($n = 1$). Таким образом, используя комплексный подход к молекулярно-генетической диагностике ГНСЗ, у 166 (71%) пациентов удалось выявить драйверную генетическую aberrацию.

Рисунок 2

Распределение выявленных генетических маркеров в зависимости от локализации ГНСЗ

Figure 2

The distribution of recurrent molecular aberrations based on LGG location



Глиомы низкой степени злокачественности хиазмально-селлярной области

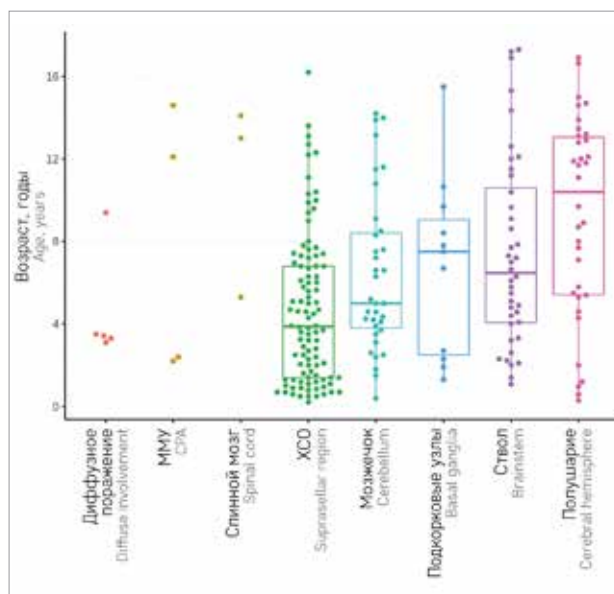
ГНСЗ ХСО являются самой многочисленной группой в исследуемой когорте пациентов ($n = 98$). Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 3,9 (1,4–6,8) года. У подавляющего большинства пациентов с опухолями ХСО гистологическим вариантом ГНСЗ была ПА ($n = 96$; 98%), лишь у 2 (2%) – ГГ. Основным генетическим маркером – химерные транскрипты KIAA1549-BRAF, они были обнаружены у большинства пациентов данной группы ($n = 56$; 57%). В зависимости от точки разрыва можно выделить следующие варианты транскриптов KIAA1549-BRAF: экзоны 15–9 (30%), 16–9 (23%), 16–11 (4%), 16–10 (1%) и 18–10 (1%). У 1 пациента

Рисунок 3

Распределение пациентов по возрасту в зависимости от локализации опухоли

Figure 3

Age distribution by primary tumor site
CPA – cerebellopontine angle



был выявлен новый, ранее не описанный вариант химерного транскрипта *RIN2-BRAF*. Также у 1 пациента с инфантильной глиомой (возраст 5 месяцев на момент постановки диагноза) выявлен химерный транскрипт *MEF2D-NTRK1*. У 16 (20%) пациентов обнаружена классическая мутация *BRAF* V600E, только у 1 пациента (мальчик, 16 лет) выявлена мутация *BRAF* c.1795_1797dup, p.T599dup. У 21 (21%) больного не выявлено исследуемых генетических маркеров.

Глиомы низкой степени злокачественности ствола головного мозга

ГНСЗ ствола головного мозга – вторая по распространенности локализация в исследуемой когорте пациентов ($n = 40$). Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 6,5 (4,1–10,6) года. Основным гистологическим вариантом ГНСЗ среди опухолей ствола головного мозга – ПА ($n = 33$), в 1 случае была верифицирована ГГ. В 6 случаях ввиду малого количества материала гистологический вариант ГНСЗ не был уточнен. Наиболее распространенная генетическая aberrация в данной группе пациентов – химерный транскрипт KIAA1549-BRAF, обнаруженный у 17 (42,5%) больных с ПА. Стоит отметить, что в отличие от других локализаций в стволе головного мозга чаще наблюдался транскрипт со слиянием экзона 16 гена KIAA1549 и экзона 11 гена BRAF. У 1 пациента был выявлен химерный транскрипт с участием генов BRAF и GNAI1, у 2 больных младшего возраста – FGFR1-TACC1. Гистологическим вариантом опухоли в указанных случаях была ПА.

Мутация *BRAF* V600E определена у 4 (10%) пациентов (ПА – 3, ГГ – 1). У 3 пациентов с морфологически верифицированной ГНСЗ – генетический вариант *H3* K27M (*Hist1H3B* K27M – 2, *H3F3A* K27M – 1). У 13 (32%) пациентов не выявлено генетических маркеров.

Глиомы низкой степени злокачественности полушарий головного мозга

ГНСЗ с локализацией в полушариях головного мозга были выявлены у 34 пациентов. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 10,4 (5,4–13,0) года. Наиболее распространенный гистологический вариант – ПКА ($n = 16$), реже наблюдались ПА ($n = 9$), ИДГГ ($n = 4$), ГГ ($n = 3$) и ДНЭО ($n = 2$).

У 14 (41%) пациентов с данной локализацией опухоли выявлена мутация *BRAF* V600E (9 – ПКА, 2 – ПА, 2 – ГГ, 1 – ИДГГ). Всего у 1 ребенка с ПА обнаружен химерный транскрипт *KIAA1549–BRAF*. У 19 (56%) больных не выявлено генетических маркеров.

Глиомы низкой степени злокачественности мозжечка

Опухоли мозжечка наблюдались в 35 случаях среди исследованных пациентов с ГНСЗ. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 5,0 (3,8–8,4) года. Основным гистологический вариант – ПА ($n = 33$), значительно реже наблюдались ДА ($n = 1$) и ГГ ($n = 1$). У подавляющего большинства пациентов выявлен химерный ген *KIAA1549–BRAF* ($n = 24$; 69%), при этом превалировал вариант транскрипта 16–9 (63%). Мутации в гене *BRAF* наблюдались значительно реже: вариант V600E выявлен у 3 пациентов, а T599dup – у 1. У 7 (20%) больных не выявлено генетических маркеров.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

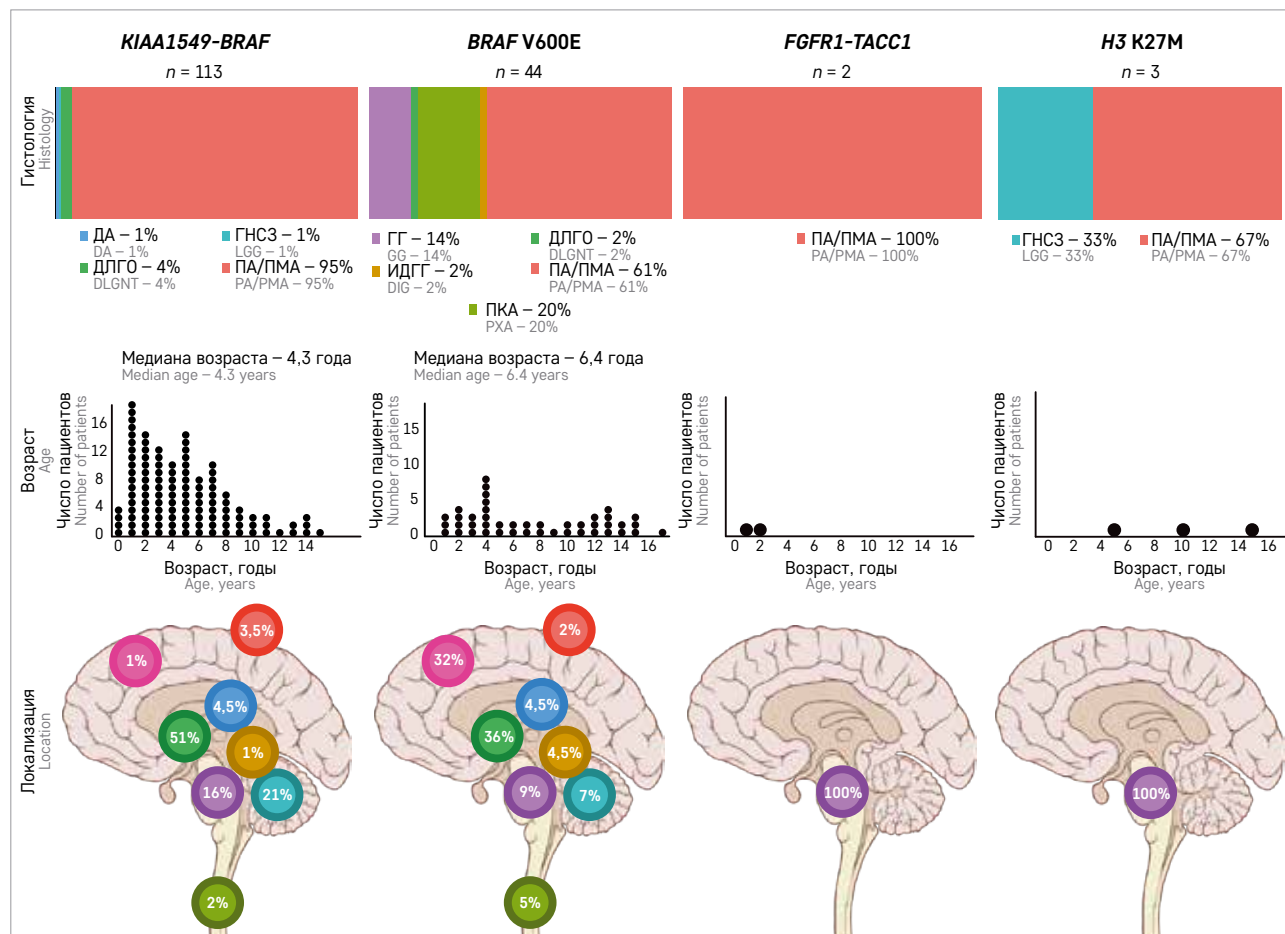
В патогенезе ГНСЗ центральная роль принадлежит активирующим событиям в сигнальном пути MAPK. Наиболее частым таким событием является tandemная дупликация региона 7q34, сопровождаю-

Рисунок 4

Распределение частоты встречаемости выявленных генетических aberrаций (*KIAA1549–BRAF*, *BRAF* V600E, *FGFR1–TACC1*, *H3* K27M) в зависимости от гистологического варианта ГНСЗ, возраста пациента на момент постановки диагноза и локализации опухоли

Figure 4

The distribution of frequencies of the detected genetic aberrations (*KIAA1549–BRAF*, *BRAF* V600E, *FGFR1–TACC1*, *H3* K27M) according to the histology of LGG, age at diagnosis and tumor site PMA – pilomyxoid astrocytoma



щаяся образованием химерного гена *KIAA1549-BRAF*. Реже наблюдаются нуклеотидные замены и инсерции без сдвига рамки считывания в кодирующей последовательности экзона 15 гена *BRAF* [4, 5]. Важно подчеркнуть, что активирующие мутации *BRAF* и химерный ген *KIAA1549-BRAF* являются взаимоисключающими событиями в молекулярном патогенезе опухоли. В зависимости от частоты встречаемости данных генетических aberrаций при разных гистологических вариантах ГНСЗ может быть рекомендована следующая последовательность диагностического поиска.

В случае ПА на первом этапе целесообразно определение химерных транскриптов с участием гена *BRAF* методом ПЦР с обратной транскрипцией. Важно понимать, что в зависимости от точки разрыва в ДНК формируются разные варианты химерных генов. При ПА наиболее распространен вариант транскрипта, образованный при слиянии экзона 16 *KIAA1549* и экзона 9 *BRAF* (до 60% случаев), химерный транскрипт *KIAA1549* (экзон 15) – *BRAF* (экзон 9) встречается с частотой до 30%. Слияние между экзоном 16 гена *KIAA1549* и экзоном 11 гена *BRAF* наблюдается с частотой до 10%. Другие типы химерных транскриптов с участием *BRAF* наблюдаются существенно реже (< 1%), их скрининг методом ПЦР нецелесообразен [4]. В нашем исследовании варианты химерных транскриптов *KIAA1549-BRAF* (16–9 и 15–9) были выявлены с одинаковой частотой.

Полученные нами данные указывают на высокую диагностическую специфичность химерного транскрипта *KIAA1549-BRAF* как молекулярно-генетического маркера ПА, поскольку в других морфологических вариантах ГНСЗ его частота встречаемости минимальна. При отрицательном результате исследования экспрессии *KIAA1549-BRAF* рекомендуется проведение исследования мутационного статуса *BRAF*.

Активирующие мутации в гене *BRAF* наблюдаются в кодирующей последовательности протеинкиназного домена белка – экзоны 11–18, чаще всего в экзоне 15. Наиболее распространенная активирующая мутация *BRAF* – миссенс-мутация, при которой нуклеотидная замена с.Т1799А в экзоне 15 приводит к замене валина на глутаминовую кислоту в кодоне 600 (V600E). Любые аминокислотные замены в позиции 600 белка *BRAF* относятся к I классу мутаций в данном гене и определяют чувствительность опухоли к ингибиторам *BRAF*. Более редкие генетические варианты, такие как T599dup, G469A/R, L597R, относятся ко II классу мутаций и определяют меньшую чувствительность опухоли к монотерапии ингибиторами *BRAF* и требуют сочетанного применения ингибиторов *BRAF* и MEK для

эффективного блокирования сигнального пути MAPK [10].

Для определения наиболее типичных замен в гене *BRAF* может быть проведено прямое секвенирование по Сэнгеру экзона 15 либо аллель-специфическая ПЦР. При ПА и ГГ частота встречаемости мутации *BRAF* V600E достигает 80% и 60% соответственно, поэтому ее определение необходимо в первой линии диагностики [11]. В нашей когорте мутация *BRAF* V600E была выявлена у 9 (56%) из 16 пациентов с ПА и у 6 (86%) из 7 пациентов с ГГ.

Всем пациентам со срединной локализацией опухоли (ствол, таламусы), независимо от ее рентгенологических характеристик, дополнительно показан поиск мутации *H3* K27M. Наличие данной мутации в сочетании с диффузным характером роста указывает на то, что опухоль должна быть классифицирована как диффузная срединная глиома (grade 4) [2, 8]. Выявление замены *H3* K27M определяет неблагоприятное течение заболевания вне зависимости от гистологического типа опухоли и ее рентгенологических характеристик. В нашей когорте пациентов мутация *H3* K27M была выявлена только у 3 (1%) пациентов с локализацией опухоли в области ствола головного мозга.

При отсутствии наиболее распространенных молекулярных маркеров (*KIAA1549-BRAF*, *BRAF* V600E) рекомендовано расширенное исследование в целях определения редких генетических вариантов, в том числе химерных генов с участием *BRAF*, *RAF1*, *NTRK1/2/3*, *FGFR1* и др. [12]. В исследуемой когорте среди 16 пациентов с отсутствием генетических событий, выявленных на первом этапе диагностики, в 14 случаях были выявлены клинически значимые aberrации – нуклеотидные замены и экспрессия химерных транскриптов. За исключением 3 пациентов с выявленной заменой *H3* K27M, все молекулярно-генетические aberrации были расценены как активирующие события сигнального пути MAPK, а именно *FGFR1-TACC1*, *GNAI1-BRAF*, *RIN2-BRAF*, *MEF2D-NTRK1* и *KIAA1549-BRAF* (с нетипичными точками разрыва).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ГНСЗ у детей являются гетерогенной группой опухолей, требующей дифференциального подхода к диагностике и лечению. Несмотря на общность молекулярного патогенеза опухолей различных локализаций и гистологических типов, объединенных активацией сигнального пути MAPK, драйверные молекулярно-генетические события в значительной степени отличаются, что определяет их неодинаковое клиническое течение и прогноз. Большинство активирующих событий сигнального пути

МАРК являются мишенями для препаратов молекулярно-направленной терапии, что подчеркивает важность их выявления.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при спонсорской поддержке фонда «Натура – Детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Papusha L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>
Zaytseva M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2015-5790>
Panferova A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8580-3499>
Valiaxmetova A.F. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2977-665X>
Voronin K.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>
Salnikova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9846-2793>
Vilesova I.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6296-4305>
Druy A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>
Karachunskiy A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>
Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

- Ostrom Q.T., Cioffi G., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol* 2021; 23 (12 Suppl 2): III1–III105. DOI:10.1093/neuonc/noab200
- Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* 2021; 8 (23): 1231–51.
- Ryall S., Tabori U., Hawkins C. Pediatric low-grade glioma in the era of molecular diagnostics. *Acta Neuropathol Commun* 2020; 1 (8): 1–22. DOI: 10.1186/s40478-020-00902-z
- Ryall S., Zapotocky M., Fukuoka K., Nobre L., Stucklin A.G., Bennet J., et al. Integrated Molecular and Clinical Analysis of 1,000 Article Integrated Molecular and Clinical Analysis. *Cancer Cell* 2020; 4 (37): 569–83. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.011
- Зайцева М.А., Ясько Л.А., Папуша Л.И., Друй А.Е. Молекулярно-генетические характеристики глиом у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (4): 109–17. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-109-117
- Папуша Л.И., Валиахметова Э.Ф., Друй А.Е., Ясько Л.А., Воронин К.А., Зайцева М.А. и др. Глиомы низкой степени злокачественности с мутацией V600E в гене *BRAF* у детей: особенности клинического течения и возможности терапии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (4): 58–65. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-58-65
- Валиахметова Э.Ф., Ясько Л.А., Папуша Л.И., Друй А.Е., Карачунский А.И. Перспективы таргетной терапии глиом низкой степени злокачественности у детей. *Успехи молекулярной онкологии* 2019; 6 (2): 28–41. DOI: 10.17650/2313-805X-2019-6-2-28-41
- 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
- Tian Y., Rich B.E., Vena N., Craig J.M., Macconail L.E., Rajaram V., et al. Detection of *KIAA1549-BRAF* fusion transcripts in formalin-fixed paraffin-embedded pediatric low-grade gliomas. *J Mol Diagn* 2011; 13 (6): 669–77. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2011.07.002
- Schreck K.C., Grossman S.A., Pratilas C.A. *BRAF* Mutations and the Utility of RAF and MEK Inhibitors in Primary Brain Tumors. *Cancers (Basel)* 2019; 11 (9): 1262. DOI: 10.3390/cancers11091262
- Lassaletta A., Zapotocky M., Mistry M., Ramaswamy V., Honnorat M., Krishnatry R., et al. Therapeutic and prognostic implications of *BRAF* V600E in pediatric low-grade gliomas. *J Clin Oncol* 2017; 35 (25): 2934–41. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.8726
- Jones D.T., Hutter B., Jäger N., Korshunov A., Kool M., Warnatz H.J., et al. Recurrent somatic alterations of *FGFR1* and *NTRK2* in pilocytic astrocytoma. *Nat Genet* 2013; 45 (8): 927–32. DOI: 10.1038/ng.268

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 02.09.2021
Принята к печати 17.01.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-20-35

Результаты терапии детей с острым миелоидным лейкозом, получивших терапию по протоколу ОМЛ-ММ-2006

И.И. Калинина, Д.А. Венёв, Ю.В. Ольшанская, М.Н. Садовская, О.В. Горонкова, Т.Ю. Салимова, У.Н. Петрова, Д.Д. Байдильдина, Е.В. Сунцова, Д.А. Евсеев, В.Е. Матвеев, К.С. Антонова, И.Г. Хамин, М.Э. Дубровина, Е.А. Зеркаленкова, М.В. Гаськова, А.М. Попов, С.А. Кашпор, А.И. Манджиева, Т.В. Конюхова, Л.А. Хачатрян, Д.В. Литвинов, Д.Н. Балашов, Л.Н. Шелихова, М.А. Масчан, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан

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

Контактная информация:

Калинина Ирина Игоревна,
канд. мед. наук, врач-гематолог
отделения детской
гематологии/онкологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: burbir@mail.ru

Результаты лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) значительно улучшились за последние годы благодаря интенсивности проводимой полихимиотерапии, совершенствованию сопроводительной терапии и доступности аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В данной статье приведены результаты терапии детей с ОМЛ в соответствии с протоколом ОМЛ-ММ-2006. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В исследование включены 233 пациента с медианой возраста 6,5 года (7 дней – 18 лет). Согласно стратификации на группы риска, 12 пациентов были отнесены к группе стандартного риска, 106 – к группе промежуточного риска и 115 – к группе высокого риска, для которых 5-летняя бессобытийная выживаемость составила $0,64 \pm 0,14$, $0,49 \pm 0,05$ и $0,43 \pm 0,05$ соответственно ($p = 0,14$) и 5-летняя общая выживаемость (ОВ) – $1,0$, $0,7 \pm 0,05$ и $0,55 \pm 0,05$ соответственно ($p = 0,001$). Во всей группе пациентов ОВ была $0,68 \pm 0,032$. Факторами, ухудшающими прогноз заболевания, были гиперлейкоцитоз, наличие экстрамедуллярного поражения и возраст до 1 года, ОВ составила $0,55 \pm 0,08$, $0,39 \pm 0,09$ и $0,49 \pm 0,08$ соответственно. Наихудший прогноз был у пациентов с моносомией 7 и $t(7;12)$, ОВ составила $0,25 \pm 0,2$ и $0,4 \pm 0,2$ соответственно. ОВ в группе рефрактерных больных была $0,33 \pm 0,08$ и у пациентов с рецидивом ОМЛ – $0,54 \pm 0,06$. Ранняя смерть до ремиссии составила 4%, смерть в первой ремиссии – 3,8% и смерть от прогрессии – 62% среди умерших пациентов. Пятилетняя безрецидивная выживаемость для всей когорты пациентов составила $0,53 \pm 0,047$, кумулятивный риск развития рецидива через 3 года от достижения ремиссии во всей группе – 40%, доверительный интервал 23–89%.

Ключевые слова: дети, острый миелоидный лейкоз, терапия, протокол ОМЛ-ММ-2006

Калинина И.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 20–35. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-20-35

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 02.09.2021
Accepted 17.01.2022

The outcomes of children with acute myeloid leukemia treated in accordance with the AML-MM-2006 protocol

I.I. Kalinina, D.A. Venyov, Yu.V. Olshanskaya, M.N. Sadovskaya, O.V. Goronkova, T.Yu. Salimova, U.N. Petrova, D.D. Baidildina, E.V. Suntsova, D.A. Evseev, V.E. Matveev, K.S. Antonova, I.G. Khamin, M.E. Dubrovina, E.A. Zerkalnikova, M.V. Gaskova, A.M. Popov, S.A. Kashpor, A.I. Mandzhieva, T.V. Konyukhova, L.A. Khachatryan, D.V. Litvinov, D.N. Balashov, L.N. Shelikhova, M.A. Maschan, G.A. Novichkova, A.A. Maschan

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

Correspondence:

Irina I. Kalinina,
Cand. Med. Sci., a hematologist
at the Department of Pediatric
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: burbir@mail.ru

Over the past years, the outcomes of patients with acute myeloid leukemia (AML) have significantly improved due to the use of intensive chemotherapy, more effective supportive therapy, and the availability of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. This article presents the outcomes of children with AML treated in accordance with the AML-MM-2006 protocol. Our study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. The study included 233 patients with a median age of 6.5 years (7 days – 18 years) who were stratified into the following risk groups: standard risk, intermediate risk, and high risk. The 5-year event-free survival (EFS) was 0.64 ± 0.14 , 0.49 ± 0.05 , and 0.43 ± 0.05 for standard-risk ($n = 12$), intermediate-risk ($n = 106$), and high-risk ($n = 115$) patients, respectively ($p = 0.14$), while the 5-year overall survival (OS) was 1.0 year, 0.7 ± 0.05 and 0.55 ± 0.05 , respectively ($p = 0.001$). The OS in the entire cohort was 0.68 ± 0.032 . Factors associated with poor prognosis included hyperleukocytosis, the presence of extramedullary lesions, and age < 1 year. The overall survival rates in these patient groups were 0.55 ± 0.08 , 0.39 ± 0.09 and 0.49 ± 0.08 , respectively. The worst prognosis was for patients with monosomy 7 and $t(7;12)$ whose OS rates were 0.25 ± 0.2 and 0.4 ± 0.2 , respectively. For non-responders and patients with relapsed AML, the OS was 0.33 ± 0.08 and 0.54 ± 0.06 , respectively. Early death (before remission could be achieved) occurred in 4% of patients, and 3.8% of patients died in first remission. Sixty-two percent of deceased patients died of disease progression. In the entire cohort of patients, the five-year EFS was 0.53 ± 0.047 , the cumulative risk of relapse after 3 years of remission was 40%, the confidence interval was 23–89%.

Key words: children, acute myeloid leukemia, therapy, AML-MM-2006 protocol

Kalinina I.I., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 20–35.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-20-35

Острые лейкозы являются самыми частыми злокачественными заболеваниями у детей. Доля острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) составляет 15–20% среди всех гемобластозов [1]. Прогноз пациентов детского возраста с ОМЛ значительно улучшился за последние 30 лет при использовании современных терапевтических протоколов: доля достижения полной ремиссии (ПР) составляет 90%, общая выживаемость (ОВ) достигает 60–70%. Достигнутый прогресс стал возможен благодаря применению интенсивной полихимиотерапии (ПХТ) с использованием наиболее эффективных комбинаций цитостатических препаратов, а также улучшению профилактики и лечения инфекционных, главным образом грибковых, осложнений, а не за счет добавления новых терапевтических агентов. В то же время вероятность развития рецидива заболевания после достижения ПР остается высокой и составляет в целом 30–40%, варьируя от 15% в группах изначально благоприятного прогноза до 70% в группах высокого риска (high risk, HR). Улучшение ОВ в последние 20 лет связано не с увеличением эффективности терапии первой линии, которая осталась практически неизменной, а с разработкой протоколов «спасения» – противорецидивной химиотерапии (в частности, флударабин с высокими дозами цитарабина) и эффективных и безопасных технологий трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от альтернативных (неродственных и гаплоидентичных) доноров [1–14].

Хотя еще недавно группы риска при ОМЛ формировались в зависимости от цитогенетических характеристик, очевидно, что внутри практически каждой отдельной цитогенетической подгруппы есть пациенты, которые могут быть вылечены с помощью только химиотерапии, в то время как другие пациенты с точно такими же цитогенетическими аномалиями требуют обязательного проведения аллогенной ТГСК (алло-ТГСК). Исследования молекулярно-генетического ландшафта ОМЛ позволяют в большой мере заполнить пробелы в точности прогнозирования исхода в рамках стандартной терапевтической парадигмы. Сегодня на основании анализа повторяющихся неслучайных молекулярно-генетических нарушений либо уже сформированы новые прогностические группы, либо заложены основы для их формирования. Естественно, что валидация вновь установленных факторов прогноза потребует достаточно много времени даже при условии взаимодействия больших исследовательских групп.

В протоколе «ОМЛ Москва–Минск 2006» (ОМЛ-ММ-2006) сделана попытка дифференцированного лечения ОМЛ у детей в зависимости от цитогенетических и молекулярных характеристик лейкоэмических клеток в целях снижения поздних нежелательных

эффектов химиотерапии в группе благоприятного риска и улучшения результатов терапии в группе неблагоприятного риска и промежуточного риска (intermediate risk, IR).

В данной работе представлены результаты клинического применения протокола ОМЛ-ММ-2006 с 2006 по 2018 г. для лечения детей с ОМЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Описание протокола

Особенностями протокола являются: интенсивный тайминг индукции ремиссии (начало 2-й фазы терапии высокими дозами цитарабина и митоксантроном (Mit) на 15-й день от начала 1-го дня 1-й фазы индукции); снижение суммарной дозы антрациклинов для пациентов с *inv(16)(p13.1q22)/CBFB-MYH11*; проведение алло-ТГСК всем пациентам группы высокого инициального риска и для первично-рефрактерных пациентов; отсутствие профилактического краниального γ -облучения (кроме пациентов с *inv(16)(p13.1q22)/CBFB-MYH11*) и поддерживающей низкодозной терапии.

Терапевтические особенности протокола: для пациентов с гиперлейкоцитозом (число лейкоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ в случае М4–М5-варианта ОМЛ по FAB-классификации и более $100 \times 10^9/\text{л}$ для всех других вариантов) циторедуктивную фазу начинали с введения даунорубицина ($22,5 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{с}$) и этопозиды (VP) ($50 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{с}$) продленной инфузией в течение 3 дней без цитарабина; интратекальные введения цитарабина для профилактики нейтролейкемии (вводили в стандартных возрастных дозировках перед каждым блоком ПХТ). При наличии нейтролейкоза дозы цитарабина были увеличены как для интратекального введения, так и при второй консолидации. Перерасчет дозы всех препаратов пациентам младше 1 года и/или с массой тела менее 10 кг производили на 1 кг массы тела с использованием формулы: $100 \text{ мг}/\text{м}^2 = 3,3 \text{ мг}/\text{кг}$.

Лечению согласно протоколу подлежали все дети с первичным ОМЛ в возрасте до 18 лет включительно за исключением пациентов с синдромом Дауна, М3-вариантом с *t(15;17)* и вторичными ОМЛ в результате эволюции предлейкемических синдромов, таких как анемия Фанкони, тяжелая врожденная нейтропения, миелодиспластический синдром, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, приобретенная апластическая анемия.

Схема протокола и дозовый режим препаратов представлены на *рисунке 1* и в *таблице 1*.

Рисунок 1

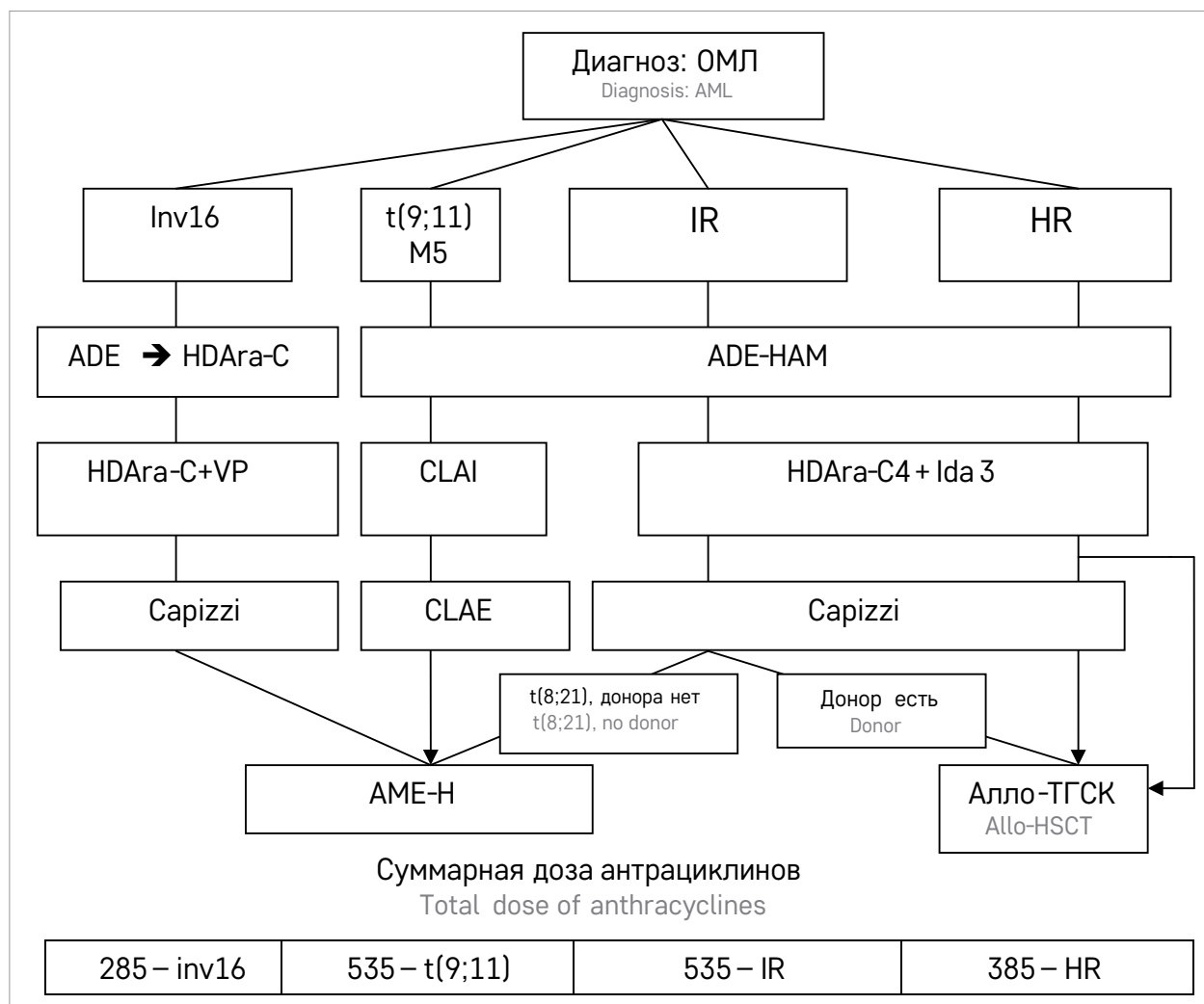
Дизайн протокола

Ara-C – цитозин-арабинозид; Ida – идарубицин

Figure 1

The design of the protocol

AML – acute myeloid leukemia; IR – intermediate risk; HR – high risk; Ara-C – cytosine-arabinoside; VP – etoposide; Ida – idarubicin; allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation



Диагноз ОМЛ, согласно протоколу, устанавливали на основании выявления более 20% бластных клеток миелоидной линии дифференцировки в костном мозге (КМ) или при любом содержании бластных клеток при наличии патогномоничной цитогенетической или молекулярно-генетической аномалии. Морфологический вариант ОМЛ определяли согласно FAB-классификации.

Нейролейкоз устанавливали на основании обнаружения любого количества бластов в препарате цереброспинальной жидкости или 5 мононуклеаров и более в 1 мкл препарата, и/или при симптомах поражения черепно-мозговых или иных нервов. В протоколе введена 4-ступенчатая градация инициального статуса центральной нервной системы (ЦНС): I – отсутствие бластных клеток независимо от цитоза; II – наличие бластов, цитоз менее 5 мононуклеаров в 1 мкл ликвора; III – наличие бластов, цитоз 5–10 моно-

нуклеаров в 1 мкл ликвора; IV – наличие бластов, цитоз более 10 мононуклеаров в 1 мкл ликвора.

Определение понятий

ПР – отсутствие клинических проявлений лейкемии (в том числе гепато- и спленомегалии по данным пальпации), менее 5% бластов в нормоклеточном КМ и восстановление гранулоцитов, тромбоцитов и гемоглобина в гемограмме более $1,0 \times 10^9/\text{л}$, $100 \times 10^9/\text{л}$ и 100 г/л соответственно, отсутствие экстрамедуллярного поражения (ЭМП).

Оценка достижения первой ПР (ПР1) проводилась при восстановлении гемопоэза после курса ADE-HAM. Критерием рефрактерности являлось отсутствие ПР после блока индукции.

Рецидив определялся как выявление более 5% лейкемических бластов в КМ или ЭМП и/или любого количества бластных клеток в КМ с однозначными

Таблица 1
Дозовый режим препаратов, применяемых в протоколе

Table 1
Dosage regimens of drugs used in the protocol

Блок Course	Препарат Drug	Дозировка Dosage	Дни введения Days of administration
ADE	Ara-C	100 мг/м ² , №14 100 mg/m ² , 14 doses	1–7
	VP	100 мг/м ² , №3 100 mg/m ² , 3 doses	1–3
	Даунорубин Daunorubicin	45 мг/м ² , №3 45 mg/m ² , 3 doses	4–6
HAM	Ara-C	1000 мг/м ² , №4 1000 mg/m ² , 4 doses	14–15
	Mit	10 мг/м ² , №2 10 mg/m ² , 2 doses	
CLAI	2-Cda	9 мг/м ² , №5 9 mg/m ² , 5 doses	1–5
	Ara-C	2000 мг/м ² , №5 2000 mg/m ² , 5 doses	1–5
	Ida	10 мг/м ² , №3 10 mg/m ² , 3 doses	3–5
CLAE	2-Cda	9 мг/м ² , №5 9 mg/m ² , 5 doses	1–5
	Ara-C	2000 мг/м ² , №5 2000 mg/m ² , 5 doses	1–5
	VP	100 мг/м ² , №3 100 mg/m ² , 3 doses	1–3
HDAra-C + VP	Ara-C	1000 мг/м ² , №8 1000 mg/m ² , 8 doses	1–4
	VP	100 мг/м ² , №4 100 mg/m ² , 4 doses	
HDAraC	Ara-C	3000 мг/м ² , №6 3000 mg/m ² , 6 doses	1–3
Capizzi	Ara-C	1000 мг/м ² , №8 1000 mg/m ² , 8 doses	1–2, 8–9
	L-Asp	6000 МЕ/м ² , №2 6000 IU/m ² , 2 doses	3 и 10 3 and 10
HDAra-C + Ida	Ara-C	3000 мг/м ² , №4 3000 mg/m ² , 4 doses	1–4
	Ida	10 мг/м ² , №3 10 mg/m ² , 3 doses	2–4
AME-H	Ara-C	2000 мг/м ² , №8 2000 mg/m ² , 8 doses	1–4
	VP-16	500 мг/м ² , №1 500 mg/m ² , 1 dose	1
	Mit	15 мг/м ² , №2 15 mg/m ² , 2 doses	3–4

Примечание. 2-Cda – кладрибин; L-Asp – L-аспарагиназа.
Notes. Mit – mitoxantrone; 2-Cda – cladribine; L-Asp – L-asparaginase.

морфологическими признаками злокачественности (например, палочки Ауэра) через 1 мес после установления ПР1.

Пятилетняя ОВ рассчитывалась как продолжительность жизни от даты постановки диагноза ОМЛ до смерти; 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) – как интервал от даты постановки диагноза ОМЛ до развития события: смерти от любых причин, рецидива, рефрактерности после курса индукции. Пятилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) определялась как интервал от достижения ПР1 до развития рецидива. Кумулятивный риск развития

рецидива (cumulative incidence of relapse, CIR) – вероятность развития рецидива от даты достижения ремиссии до развития рецидива, конкурирующее событие (смерть в ремиссии) рассчитывалось на 3 года от достижения ПР1.

Стратификация пациентов на группы риска

Стандартный риск (standard risk, SR):

- 1) inv(16)(p13.1q22)/CBFB-MYH11;
- 2) нормальный кариотип (normal karyotype, NK) с мутацией в гене *NPM1* без дополнительных молекулярных аномалий.

IR:

- 1) t(9;11)(p21.3;q23.3), *KMT2A-MLLT3* при M1-, M2-, M4- и M5-вариантах ОМЛ по FAB-классификации;
- 2) t(8;21)(q22;q22.1), *RUNX1-RUNX1T1* без активирующей мутации в гене *KIT*;
- 3) NK без FLT3-ITD;
- 4) отсутствие цитогенетических и молекулярно-биологических критериев HR.

HR:

- 1) NK с FLT3-ITD без мутаций в гене *NPM1*;
- 2) перестройки гена *KMT2A* (11q23) кроме t(9;11)(p21.3;q23.3), *KMT2A-MLLT3*;
- 3) inv(3)(q21.3q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2), *RPN1-MECOM (ETV1)*;
- 4) сложный кариотип (наличие 3 перестроек и более);
- 5) t(8;21)(q22;q22.1), *RUNX1-RUNX1T1* с активирующей мутацией в гене *KIT*;
- 6) моносомия 7, моносомия 5;
- 7) ОМЛ с мультилинейной дисплазией;
- 8) M7-, M6-варианты ОМЛ по FAB-классификации.

В ПР1 алло-ТГСК (родственная, неродственная совместимая, гаплоидентичная) предлагалась всем пациентам из группы HR и больным из группы IR при наличии совместимого родственного донора (рисунки 1).

Пациенты

В анализ включены 233 пациента (107 девочек и 126 мальчиков), получавших терапию в Москве с декабря 2006 г. по август 2018 г. Пациенты из Республики Беларусь (г. Минск) не включены в данный анализ. Тридцать пять пациентов получали терапию в Российской детской клинической больнице (с 2006 г. по 2012 г.) и 198 – в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (с 2012 г. по 2018 г.). Медиана наблюдения за выжившими пациентами составила 4,6 (1,4–12,7) года.

Методы исследования

Иммунофенотипирование выполнялось методом многоцветной (6–10-цветной) проточной цитометрии

с использованием наборов стандартных антител к поверхностным и внутриклеточным маркерам. При помощи иммунофенотипирования подтверждалось наличие ОМЛ, а также диагностировался М7-вариант ОМЛ [15–18].

Кариотипирование клеток КМ проводили после краткосрочного культивирования согласно общепринятым методикам [19, 20]. Исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* с коммерческими ДНК-зондами для выявления $t(15;17)(q24;q21)/PML-RAR\alpha$, $inv(16)(p13.1q22)/CBFB-MYH11$, $t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1-RUNX1T1$, $t(9;11)(p21.3;q23.3)/KMT2A-MLLT3$, $t(6;11)(q27;q23)/KMT2A-AFDN$, $t(6;9)(p22;q34)/DEK-NUP214$, $inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2)/RPN1-MECOM(EVI1)$, $t(16;21)(p11;q22)/FUS-ERG$, $t(7;12)(q36;p13)/MNX1-ETV6$, перестроек генов *KMT2A*, *ETV6*, *NUP98* проводили последовательно, опираясь на данные кариотипирования. Гибридизацию выполняли согласно рекомендациям фирм-производителей, все цитогенетические данные описывали в соответствии с критериями Международной цитогенетической номенклатуры ISCN-2016 [16, 17].

Химерные транскрипты определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, сопряженной с обратной транскрипцией с моноплексной (для $t(1;22)(p13.3;q13.3)/RBM15-MKL1$) или мультиплексными (для $t(10;11)(p12;q23)/KMT2A-MLLT10$ и $t(10;11)(p12;q21)/PICALM-MLLT10$) системами праймеров и TaqMan-проб. Для детекции химерного транскрипта *RBM15-MKL1* использовали систему праймеров S. Dolz и соавт. [17] с TaqMan-пробой собственного дизайна (не опубликована). Для детекции различных вариантов химерного транскрипта *KMT2A-MLLT10* использовали мультиплексную систему, состоящую из прямых праймеров и TaqMan-проб к гену *KMT2A* [18] и обратных праймеров к гену *MLLT10* собственного дизайна [19]. Для детекции различных вариантов химерного транскрипта *PICALM-MLLT10* использовали мультиплексную систему, состоящую из прямых праймеров [20] и TaqMan-проб (собственный дизайн, не опубликованы) к гену *PICALM* и обратных праймеров к гену *MLLT10* [19].

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен при помощи программного обеспечения XLSTAT и электронной таблицы Excel. Вероятность ОБ и БСВ рассчитана по методу Каплана–Майера. Сравнение выживаемости между группами выполнено при помощи log-rank-теста. Для непараметрических количественных данных определяли медиану (Me), а также максимум (max) и минимум (min) вариационного ряда. Достоверность различий между исследуемыми группами исчислялась по методу χ^2 , точного теста Фишера,

критерию Крускала–Уоллиса. Оценивалась доверительная вероятность (p), различия считались достоверными при $p \leq 0,05$. Живые пациенты цензурировались на момент статистической обработки данных 01.04.2020.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Во всей когорте пациентов с ОМЛ медиана возраста составила 6,5 года (7 дней – 18 лет). Возрастной состав пациентов отражен на рисунке 2.

Медиана числа лейкоцитов на момент установления диагноза составила $13,4 \times 10^9/\text{л}$ ($0,2\text{--}428 \times 10^9/\text{л}$), количество бластных клеток в периферической крови – 23% (0–100%), в КМ – 61% (12,5–100%). Гиперлейкоцитоз был зарегистрирован в 39 (16,7%) случаях, данная группа пациентов была описана нами ранее [21].

Инициальная клиничко-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Распределение пациентов по вариантам ОМЛ согласно FAB-классификации представлено на рисунке 3.

Наиболее часто встречался моноцитарный вариант ОМЛ ($n = 72$; 31%). Варианты М2 и М4 встречались практически в равных долях 18% и 21% соответственно. За 11,5 года исследования только у 1 пациента зарегистрирован эозинофильный вариант ОМЛ без $inv(16)(p13q22)$, с наличием 2 клональных генетических перестроек. Большое количество недифференцированных по FAB-классификации вариантов (Мх), вероятнее всего, связано с первичной диагностикой в регионах, где не всегда было возможно провести полную цитохимическую диагностику.

Экстремедуллярное поражение

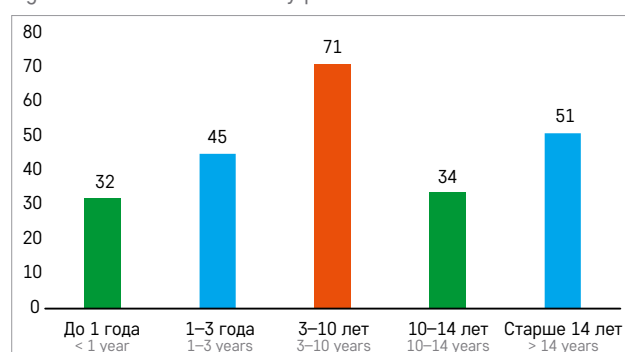
Поражение центральной нервной системы

ЦНС-статус был определен у 226 пациентов: ЦНС I – у 164 (73%), ЦНС II – у 39 (17%), ЦНС III – у 5 (2%), ЦНС IV – у 18 (8%). У 7 (3%) пациентов ЦНС-статус

Рисунок 2

Распределение пациентов с ОМЛ по возрасту

Figure 2
Age distribution of the study patients



не был определен при диагностике ОМЛ, так как люмбальная пункция не проводилась из-за гиперлейкоцитоза у 6 пациентов и течения ДВС-синдрома у 1 пациента. Таким образом, инициальный нейролейкоз был зарегистрирован у 62 (27%) пациентов.

Миелосаркома

ЭМП в виде миелосаркомы (МС) было зарегистрировано у 37 (15,8%) пациентов. У 15/37 (40%)

Рисунок 3

Распределение пациентов по вариантам ОМЛ согласно FAB-классификации

Figure 3
The distribution of patients with different AML subtypes according to the FAB classification

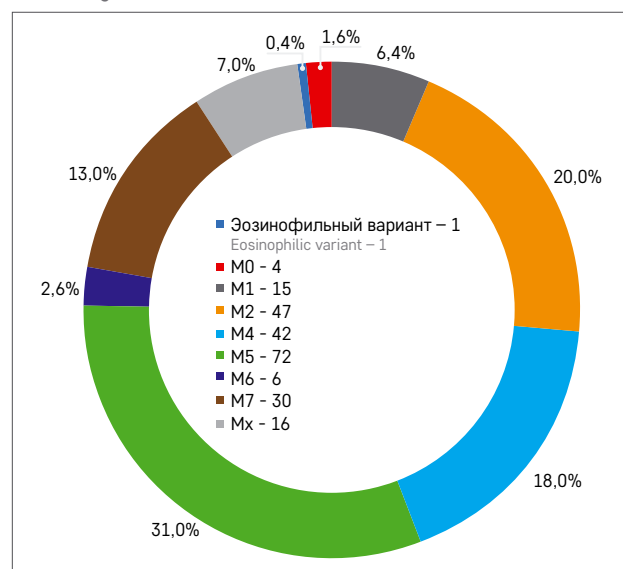


Таблица 2

Инициальные клинические характеристики пациентов с ОМЛ

Table 2

Initial clinical characteristics of the study patients

Показатель Parameter	Всего Total	SR	IR	HR	p (где применимо) p (if applicable)
Число больных, n (%) Number of patients, n (%)	233 (100)	12 (5)	106 (45)	115 (50)	0,001
Мальчики/девочки, n Male/female, n	126/107	6/6	59/47	61/54	0,889
Возраст, Ме (min–max), годы Age, Me (min–max), years	6,5 (7 дней – 18 лет) 6,5 (7 days – 18 years)	9,7 (1,3 – 15,6)	8,9 (0,4–17,9)	3,1 (0,02–18)	0,0001
Лейкоциты, Ме (min–max), × 10 ⁹ /л White blood cell, Me (min–max), × 10 ⁹ /L	13,4 (0,2–428)	33 (3,8–160)	9,8 (0,25–428)	15 (0,8–350)	0,013
Гиперлейкоцитоз, n (%) Hyperleukocytosis, n (%)	39 (14)	4 (33)	11 (10)	24 (21)	0,03
Гепатомегалия, n (%) Hepatomegaly, n (%)	172 (74)	10 (83)	73 (69)	89 (74)	0,264
Размеры печени, Ме (min–max), см Size of the liver, Me (min–max), cm	2 (0,5–12)	1,75 (1–6)	2 (0,5–7)	3 (1–12)	0,08
Спленомегалия, n (%) Splenomegaly, n (%)	108 (46)	7 (58)	42 (40)	59 (51)	0,153
Размеры селезенки, Ме (min–max), см Size of the spleen, Me (min–max), cm	2 (1–15)	2 (1–8)	2 (1–9)	3 (1–15)	0,32
Нейролейкоз, n (%) Neuroleukemia, n (%)	62 (26)	8 (67)	26 (24,5)	28 (24)	0,006
Экстрамедуллярное поражение, n (%) Extramedullary involvement, n (%)	37 (15,8)	0	11 (10)	26 (22,6)	0,014
KMT2A/CBFB/NK	61/42/43	0/10/2	20*/29/28	41/3**/15	

Примечание. * – пациенты с t(9;11); ** – пациенты с t(8;21) с активирующей мутацией гена KIT.
Notes. * – patients with t(9;11); ** – patients with t(8;21) with an activating KIT mutation.

больных был М5-вариант ОМЛ. У 12/37 (32%) пациентов выявлена перестройка гена KMT2A, у 5 (13%) – t(8;21)(q22;q22). У пациентов с inv(16)(p13q22) экстрамедуллярных очагов зарегистрировано не было, однако у 7/10 имел место нейролейкоз. Медиана числа лейкоцитов у пациентов с ЭМП составила 17 × 10⁹/л (2,3–428 × 10⁹/л). Инициальный нейролейкоз был зафиксирован у 15 (40%) пациентов с ЭМП: ЦНС II – у 6 и ЦНС IV – у 9. Очаги поражения МС были множественными у 23/37 (62%) пациентов. Поражение кожи было у 10 пациентов, мягких тканей – у 9, костей (в основном черепа) – у 15, яичек – у 3, подкожно-жировой клетчатки – у 2, плевры – у 2, глаз (uveит) – у 1 пациента. У 12/37 (32%) пациентов ЭМП было зафиксировано в различных органах и тканях. Подробная информация о пациентах с ЭМП представлена в работе А.К. Игнатовой и соавт. [22].

Хромосомный и молекулярно-генетический анализ

Структура генетических аномалий представлена на рисунке 4, распределение внутри группы KMT2A(11q23) – на рисунке 5. Кариотипирование и флуоресцентная гибридизация *in situ* были проведены 207/233 (89%) пациентам. Молекулярно-генетическое исследование было выполнено для 217/233 (93,2%) больных, значимые аномалии обнаружены у 111/217 (51%) детей. Для 193/233 (82,8%) пациентов были доступны данные обоих исследований. Стратифицирующие aberrации/мутации не были исследованы у 23 (9,8%) пациентов, из которых

7 были отнесены к группе HR согласно морфологическому варианту (M6- и M7-варианты ОМЛ).

Согласно стратификации протокола ОМЛ-ММ-2006, пациенты были разделены на 3 группы риска: SR – 12 (5%), IR – 106 (46%) и HR – 115 (49%) человек. Наиболее многочисленной была группа HR с неблагоприятными генетическими перестройками, пациенты из этой группы определялись как «нуждающиеся в проведении ТГСК» в ПР1. У 10/12 пациентов группы SR была выявлена *inv(16)(p13q22)* и у 2 – НК с мутацией в гене *NPM1*.

Инициальные клинические характеристики пациентов с ОМЛ представлены в таблице 2.

Рисунок 4

Структура генетических аномалий ($n = 213$)

Figure 4

The distribution of cytogenetic abnormalities ($n = 213$)

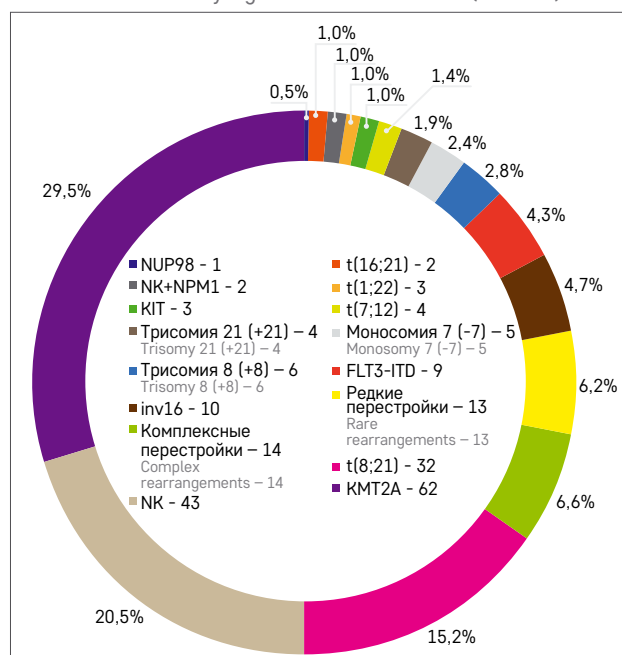
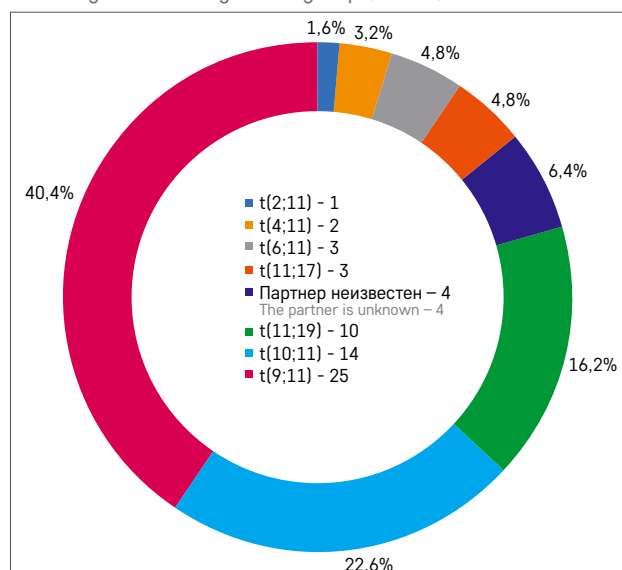


Рисунок 5

Группа с реаранжировкой гена *KMT2A* ($n = 62$)

Figure 5

KMT2A gene rearrangement group ($n = 62$)



Терапия

Индукция ремиссии включала в себя 2 блока ПХТ в режиме интенсивного тайминга. Противопоказаниями к началу блока НАМ являлись жизнеугрожающие осложнения: сепсис, тяжелый нейтропенический энтероколит, внутричерепное кровоизлияние и др. Блок ADE проведен 232 пациентам, 1 больной умер во время циторедуктивной фазы. Блок НАМ не был выполнен 35/223 (16%) пациентам, которым его проведение предписывалось протоколом: 6/223 (2,7%) умерли от инфекций до 14-го дня от начала терапии, у 26 (11,6%) НАМ не проведен из-за жизнеугрожающих, главным образом инфекционных, осложнений и у 3 (1,3%) – в связи с тяжелыми геморрагическими осложнениями. Таким образом, выполнимость двойной индукции, согласно протоколу, составила 84% (187/223 пациентов, кому она была показана), и главным препятствием для ее выполнения у большинства больных являлись инфекционные осложнения. После достижения ПР1 пациенты продолжили получать терапию согласно протоколу (рисунок 1). Результаты терапии группы пациентов с М5-вариантом ОМЛ и/или *t(9;11)(p21;q23)*, соответствующей критериям ПР1, получивших в качестве консолидирующей терапии по 2 блока с кладрибином, была описана нами ранее [23].

Анализ трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

ТГСК проведена 145/233 (62%) пациентам. Результаты ТГСК представлены в таблице 3. Медиана ожидания ТГСК от момента установления показаний до проведения процедуры составила 4,8 мес (27 дней – 14 мес) для всей когорты пациентов, получивших данный вид терапии, и 5,1 (2,8–10) мес для тех, кто получил ТГСК в ПР1 ($n = 84$).

Согласно протоколу, ТГСК в ПР1 была запланирована 134/233 (57,5%) пациентам, из них проведена 81 (60%), 3 ребенка из группы IR получили ТГСК в ПР1 после противорефрактерного блока, изначально ТГСК им не планировалась. ТГСК не проведена в ПР1 53 (40%) пациентам из тех, кому она изначально была показана, по следующим причинам: смерть до ТГСК – 12 (ранняя летальность на этапе индукции – 7, смерть от прогрессии – 2, в ПР1 – 1, в аплазии – 2), отказ родителей – 10, рефрактерное течение – 22 (8 – не получили ТГСК, 14 получили в статусе активного заболевания), рецидив до ТГСК – 9 пациентов.

Анализ выживаемости

Для всей когорты пациентов с ОМЛ ОВ составила $0,68 \pm 0,032$, БСВ – $0,43 \pm 0,04$ (рисунок 6). ОВ в зависимости от возраста, инициальной группы риска представлена на рисунках 7, 8.

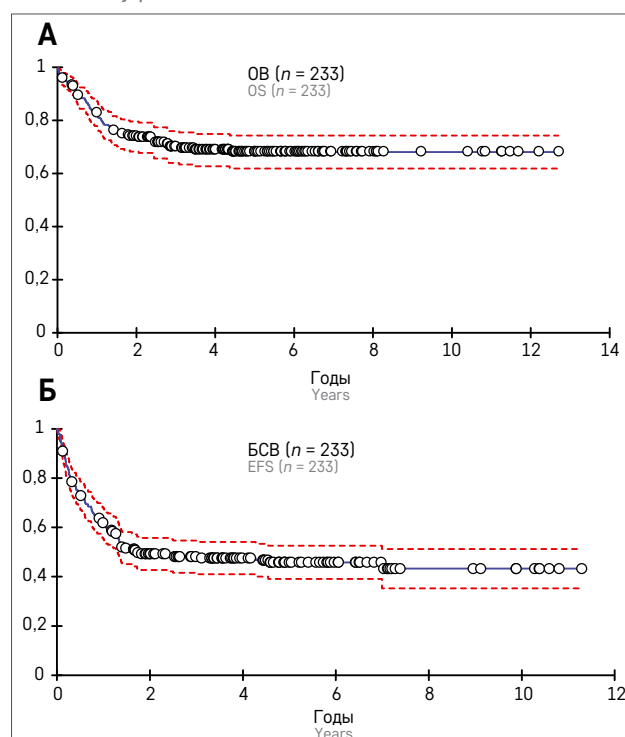
Таблица 3
Результаты ТГСК

Table 3
The results of HSCT

Статус заболевания/вид ТГСК Disease status/type of HSCT	Всего пациентов (n = 145) Total number of patients (n = 145)	Число выживших пациентов (n = 104) The number of surviving patients (n = 104)
ПР1: Complete remission 1 (CR1): родственная/неродственная/гаплоидентичная алло-ТГСК related/unrelated/haploidentical allo-HSCT	84 24/28/32	67 20/19/28
Вторая ПР (ПР2): Complete remission 2 (CR2): родственная/неродственная/гаплоидентичная алло-ТГСК related/unrelated/haploidentical allo-HSCT	22 3/8/11	18 3/5/10
Активное заболевание: Active disease: родственная/неродственная/гаплоидентичная алло-ТГСК related/unrelated/haploidentical allo-HSCT	39 6/8/25	19 4/3/12

Рисунок 6
ОВ (А) и БСВ (Б) у детей с ОМЛ

Figure 6
Overall survival (OS) (A) and event free survival (EFS) (B) of the study patients



ОВ в зависимости от генетических перестроек представлена на *рисунке 9*, исключены пациенты с *inv(16)(p13q22)* ($n = 10$), трисомией хромосомы 8 ($n = 6$), НК и мутациями в гене *NPM1* ($n = 2$). Все эти пациенты ($n = 18$) живы на момент анализа данных. Также из анализа ОВ исключены дети, у которых генетический анализ не был проведен изначально ($n = 23$).

Наилучшие показатели ОВ были в группе пациентов с *t(8;21)(q22;q22)*, дети с моносомией 7 и *t(7;12)* имели наихудшие показатели ОВ.

CIR в зависимости от проведения ТГСК в ПР1 представлена на *рисунке 10*.

ОВ в зависимости от статуса заболевания на момент проведения ТГСК представлена на *рисунке 11*.

Рисунок 7
ОВ в зависимости от возраста на момент установления диагноза ($p = 0,01$)

1 – дети до 1 года, ОВ – $0,49 \pm 0,08$; 2 – дети от 1 года до 3 лет, ОВ – $0,63 \pm 0,1$; 3 – дети от 3 до 10 лет, ОВ – $0,71 \pm 0,06$; 4 – дети от 10 до 14 лет, ОВ – $0,6 \pm 0,1$; 5 – дети от 14 до 18 лет, ОВ – $0,71 \pm 0,06$

Figure 7
OS according to age at diagnosis ($p = 0.01$)
1 – children <1 year old, OS: 0.49 ± 0.08 ; 2 – children 1 to 3 years old, OS: 0.63 ± 0.1 ; 3 – children 3 to 10 years old, OS: 0.71 ± 0.06 ; 4 – children 10 to 14 years old, OS: 0.6 ± 0.1 ; 5 – children 14 to 18 years old, OS: 0.71 ± 0.06

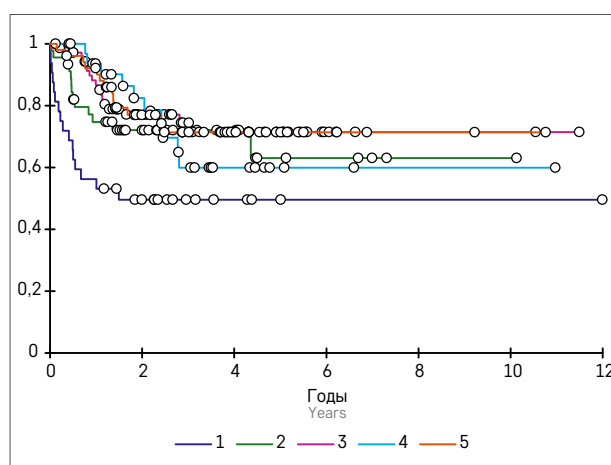
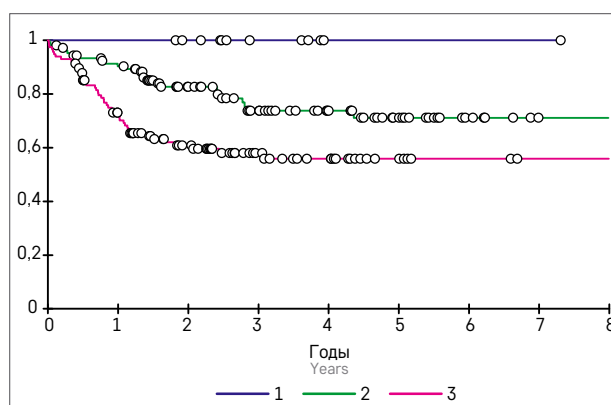


Рисунок 8
ОВ в зависимости от инициальной группы риска ($p = 0,001$)

1 – SR ($n = 12$), ОВ – 1,0; 2 – IR ($n = 106$), ОВ – $0,7 \pm 0,05$; 3 – HR ($n = 115$), ОВ – $0,55 \pm 0,05$

Figure 8
OS according to initial risk group ($p = 0.001$)
1 – SR ($n = 12$), OS: 1.0; 2 – IR ($n = 106$), OS: 0.7 ± 0.05 ; 3 – HR ($n = 115$), OS: 0.55 ± 0.05



CIR через 3 года от достижения ремиссии для всей группы пациентов с ОМЛ составила более 40% (95% ДИ 23–89) (рисунк 12) и лишь незначительно различалась в зависимости от группы риска.

Наличие гиперлейкоцитоза, как и ЭМП, существенно ухудшало прогноз заболевания. ОВ у больных с гиперлейкоцитозом и без него составила $0,55 \pm 0,08$ и $0,71 \pm 0,034$ соответственно ($p = 0,01$), с наличием ЭМП и без такового – $0,39 \pm 0,09$ и $0,69 \pm 0,04$ соответственно ($p = 0,0001$).

Поражение ЦНС достоверно не влияло на показатели ОВ: при ЦНС I ОВ составила $0,65 \pm 0,04$, при ЦНС II – $0,71 \pm 0,08$, при ЦНС III – $0,83 \pm 0,15$, при ЦНС IV – $0,47 \pm 0,12$, $p = 0,083$.

Среди пациентов со спленомегалией ($n = 108$) увеличение селезенки более 2 см ($n = 69$) существенно влияло на показатели ОВ по сравнению с больными, у которых селезенка была увеличена, но менее чем на 2 см ($n = 39$): $0,056 \pm 0,06$ и $0,81 \pm 0,064$ соответственно ($p = 0,003$). БСВ при спленомегалии менее 2 см составила $0,59 \pm 0,09$, более 2 см – $0,14 \pm 0,1$ ($p = 0,001$). Наличие спленомегалии не оказало влияние на ОВ ($p = 0,1$) и БСВ ($p = 0,8$) во всей группе пациентов.

Оценка токсичности

Гематологическая токсичность после блока индукции оценена у 226 пациентов, у 7 детей не было данных (индукция проведена по месту жительства). Медиана времени до достижения числа гранулоцитов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ составила 31 (11–75) день, более $1 \times 10^9/\text{л}$ – 34 (15–80) дня, тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ – 24 (8–96) дня. Восстановления гранулоцитарного роста (к 42-му дню, согласно протоколу) не было у 25 (11%) пациентов, тромбоцитарного – у 24 (10,6%). Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) после курса ПХТ назначался 28/232 (12%) пациентам. До восстановления гемопоэза от инфекционных осложнений умерли 8 пациентов, 1 больной – на этапе циторедукции, 1 ребенок с рефрактерным течением – после блока FLAI без восстановления гемопоэза. Сравнение гематологической токсичности в зависимости от варианта индукции (ADE или ADE-HAM) представлено в таблице 4.

Тяжелые кровотечения во время индукционной терапии зарегистрированы у 8/233 (3,4%) пациентов: с локализацией в желудочно-кишечном тракте – у 2, в головном мозге – у 2, в легких – у 2 (оба – летальный исход); у 1 пациента отмечалась метроррагия и у 1 – тотальная кровоточивость.

Результаты терапии после блока индукции представлены в таблице 5.

Рисунок 9

ОВ в зависимости от данных генетических исследований ($n = 192$, $p = 0,012$)
 $t(9;11)(p21;q23)$ ($n = 24$), ОВ – $0,64 \pm 0,1$; NK ($n = 44$), ОВ – $0,64 \pm 0,07$; перестройка гена *KMT2A* ($11q23$) ($n = 37$), ОВ – $0,58 \pm 0,08$; FLT3-ITD ($n = 10$), ОВ – $0,65 \pm 0,1$; $t(8;21)(q22;q22)$ ($n = 32$), ОВ – $0,96 \pm 0,03$; -7 ($n = 5$), ОВ – $0,4 \pm 0,2$; комплексные перестройки ($n = 14$), ОВ – $0,64 \pm 0,1$; редкие перестройки ($n = 18$), ОВ – $0,58 \pm 0,1$; трисомия 21 (+21) ($n = 4$), ОВ – $0,75 \pm 0,2$; $t(7;12)$ ($n = 4$), ОВ – $0,25 \pm 0,2$

Figure 9

OS rates according to chromosomal abnormalities ($n = 192$, $p = 0,012$)
 $t(9;11)(p21;q23)$ ($n = 24$), OS: 0.64 ± 0.1 ; normal karyotype (NK) ($n = 44$), OS: 0.64 ± 0.07 ; *KMT2A* gene rearrangement ($11q23$) ($n = 37$), OS: 0.58 ± 0.08 ; FLT3-ITD ($n = 10$), OS: 0.65 ± 0.1 ; $t(8;21)(q22;q22)$ ($n = 32$), OS: 0.96 ± 0.03 ; -7 ($n = 5$), OS: 0.4 ± 0.2 ; complex rearrangements ($n = 14$), OS: 0.64 ± 0.1 ; rare rearrangements ($n = 18$), OS: 0.58 ± 0.1 ; trisomy 21 (+21) ($n = 4$), OS: 0.75 ± 0.2 ; $t(7;12)$ ($n = 4$), OS: 0.25 ± 0.2

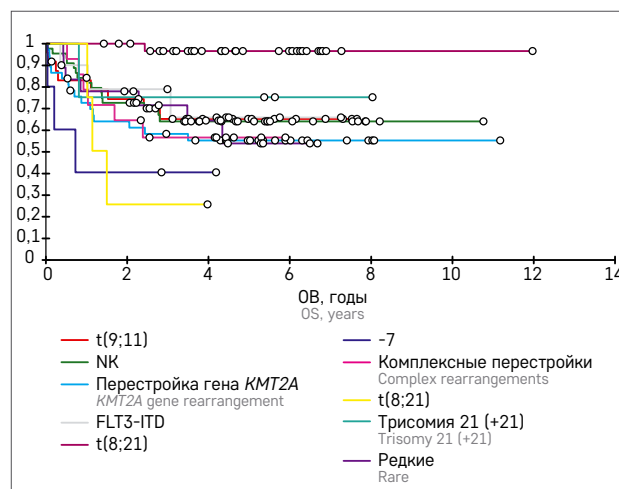


Рисунок 10

CIR для пациентов, которым ТГСК была показана по протоколу изначально ($n = 134$). У пациентов, получивших ТГСК в ПР1 ($n = 81$), CIR 0,21 (95% ДИ 0,14–0,33); у детей, не получивших ТГСК в ПР1 ($n = 53$), CIR 0,78 (95% ДИ 0,68–0,91); $p < 0,0001$. Конкурирующее событие – смерть без признаков заболевания. ДИ – доверительный интервал

Figure 10

Cumulative risk of relapse (CIR) in patients who had an initial indication for HSCT according to the protocol ($n = 134$). In patients who underwent HSCT in CR1 ($n = 81$), the CIR was 0.21 (95% CI 0.14–0.33), whereas in patients who did not receive HSCT in CR1 ($n = 53$), the CIR was 0.78 (95% CI 0.68–0.91); $p < 0.0001$. A competing event is death without signs of disease. CI – confidence interval

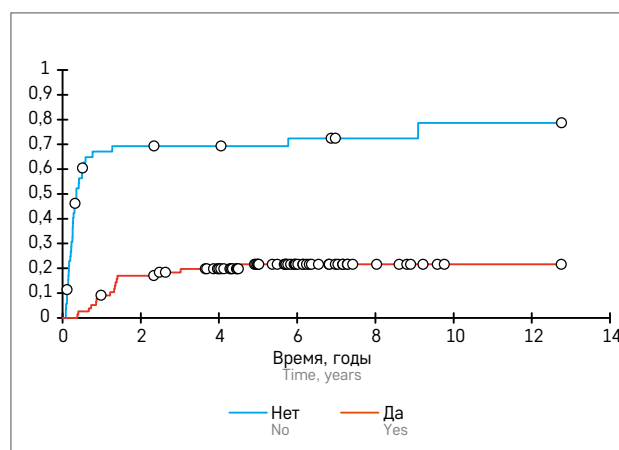


Рисунок 11

ОВ в зависимости от статуса заболевания на момент проведения ТГСК во всей группе пациентов с ОМЛ ($n = 233$)
 ОВ – $0,67 \pm 0,05$ для пациентов без ТГСК ($n = 87$, умерли – 28); ОВ – $0,47 \pm 0,08$ для детей вне ремиссии ($n = 39$, умерли – 20); ОВ – $0,74 \pm 0,05$ для больных в ПР1 ($n = 84$, умерли – 21); ОВ – $0,81 \pm 0,08$ для пациентов в ПР2 ($n = 23$, умерли – 4)

Figure 11

OS according to disease status at the time of HSCT in the entire cohort of patients ($n = 233$)

OS was 0.67 ± 0.05 for patients without HSCT ($n = 87$, 28 died), 0.47 ± 0.08 for patients with active disease ($n = 39$, 20 died), 0.74 ± 0.05 for patients in CR1 ($n = 84$, 21 died) and 0.81 ± 0.08 for patients in CR2 ($n = 23$, 4 died)

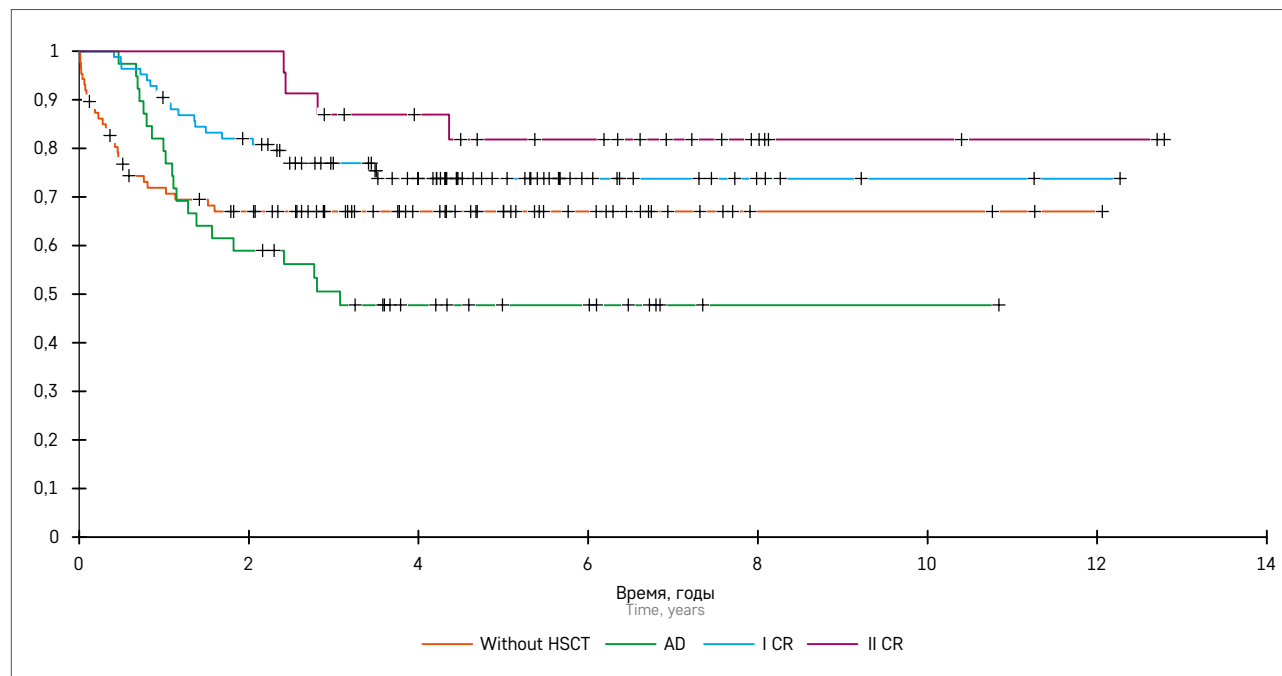


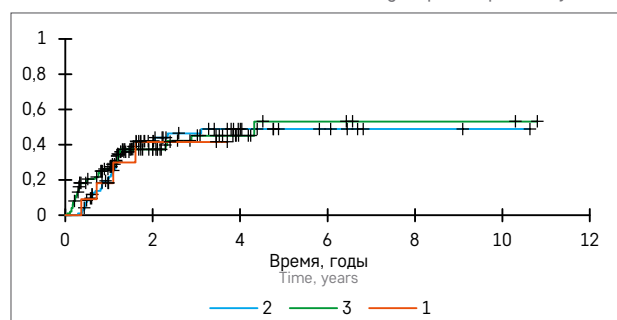
Рисунок 12

CIR через 3 года от достижения ремиссии в различных группах риска ($p = 0,9$)
 1 – SR, 42% (95% ДИ 19–86); 2 – IR, 49% (95% ДИ 38–62);
 3 – HR, 45% (95% ДИ 34–59)

Figure 12

CIR 3 years after remission for different risk groups

($p = 0.9$)
 The CIR at 3 years was 42% (95% CI 19–86), 49% (95% CI 38–62), and 45% (95% CI 34–59) in SR, IR and HR groups, respectively



Все пациенты ($n = 10$) с inv(16)(p13.1q22) достигли ПР1 после блока ADE.

При сравнении пациентов с количеством бластов в КМ на 14-й день более 5% ($n = 58$) и менее 5% ($n = 163$) различий в вероятности достижения ПР1 не выявлено, кумулятивный риск достижения ПР1 составил 0,54 (95% ДИ 0,41–0,71) и 0,47 (95% ДИ 0,38–0,54) соответственно ($p = 0,49$).

Введение G-CSF после курса индукции оказало влияние на ОВ: группа G-CSF(+) $0,53 \pm 0,09$ и группа G-CSF(–) $0,7 \pm 0,03$, $p = 0,03$, причем

Таблица 4

Сравнение гематологической токсичности при вариантах индукции ADE и ADE-HAM

Table 4

A comparison of hematologic toxicity profiles in patients who underwent ADE vs ADE-HAM induction therapy

Показатель Parameter	ADE	ADE-HAM	<i>p</i>
Число пациентов, <i>n</i> (%) Number of patients, <i>n</i> (%)	45 (19) (inv16, <i>n</i> = 10)	187 (81)	
Время до достижения числа гранулоцитов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$, Me (min–max), дни Time to granulocyte recovery $> 0,5 \times 10^9/\text{L}$, Me (min–max), days	24 (11–75)	32 (16–63)	0,0001
Время до достижения числа гранулоцитов более $1 \times 10^9/\text{л}$, Me (min–max), дни Time to granulocyte recovery $> 1 \times 10^9/\text{L}$, Me (min–max), days	28 (15–80)	36 (20–66)	0,0001
Время до достижения числа тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$, Me (min–max), дни Time to platelet recovery $> 50 \times 10^9/\text{L}$, Me (min–max), days	20 (8–96)	24 (12–60)	0,03
Гемопоз не восстановился No recovery of hematopoiesis	15 (33%)	26 (14%)	0,003

10 пациентов, получивших G-CSF, умерли в последующем от прогрессии ОМЛ, 3 – от инфекционных осложнений. Анализ БРВ и БСВ не показал статистически значимых различий в зависимости от применения G-CSF.

События у больных, включенных в наше исследование, представлены в таблице 6. Потерины для последующего наблюдения 4 пациента (3 после полного завершения протокола и 1 потерян сразу после достижения ПР1).

Общая схема пациентов, включенных в протокол, представлена на рисунке 13.

Один пациент потерян после констатации рецидива. Один больной с рефрактерным течением ОМЛ достиг ПР1, однако затем рецидивировал и умер от прогрессии без проведения ТГСК.

Таблица 5
Эффективность курса индукции

Table 5
The effectiveness of the induction regimens

Показатель Parameter	Всего Total	ADE	ADE-HAM	p
Число пациентов, n Number of patients, n	233	45	187	
Достигли ПР1 CR1	187 (80%)	31 (68%)	156 (83,5%)	0,027
Смерть до ремиссии Death before remission	9 (4%)*	7 (15,5%)	1 (0,5%)	< 0,001
Рефрактерность Refractory disease	37 (15,8%)	7 (15,5%)	30 (16%)	0,5

Примечание. * – 1 пациент умер до ADE на этапе циторедукции.
Notes. * – 1 patient died before ADE during cytorreduction.

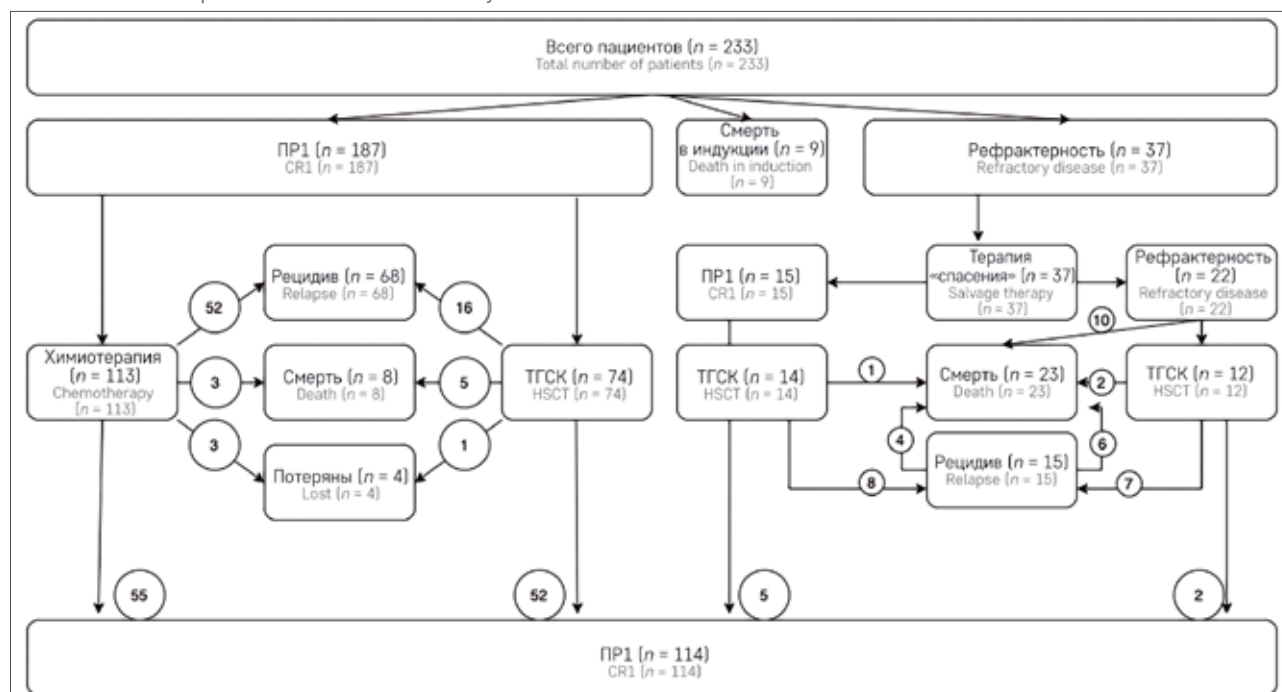
Таблица 6
События у пациентов с ОМЛ

Table 6
Events observed in the study patients

Показатель Parameter	Всего (n = 233) Total (n = 233)		SR (n = 12)	IR (n = 106)	HR (n = 115)	p
	n	%				
Рефрактерность Refractory disease	37	15,8	0	12	25	0,033
Рецидивы Relapse	68	29	4	36	28	0,27
Смерть Death	17	7,2	0	4	13	0,061

Рисунок 13
Блок-схема пациентов, включенных в протокол

Figure 13
A flowchart of the patients enrolled in the study



Рефрактерность была констатирована у 37/233 (16%) пациентов: у 25 (22%) из группы HR и у 12 (33%) из группы IR. Наиболее часто в качестве генетического маркера встречалась перестройка гена *KMT2A* – у 7/37 (19%) пациентов, у 12/37 (32%) был NK. Все пациенты получили терапию «спасения», в 90% случаев это были флударабин-/цитозар-/антрациклин-содержащие блоки. Эффективность терапии «спасения» составила 40%, ПР1 была достигнута у 15/37 пациентов, из них 10 получили ТГСК в ПР1, 4 рецидивировали и получили ТГСК в статусе АД. Из 22 пациентов, не достигших ремиссии после терапии «спасения», ТГСК проведена 12, из них 10 (83%) достигли ремиссии после ее выполнения, 2 умерли от прогрессии ОМЛ. Все 10 пациентов, которым ТГСК не была проведена, погибли от прогрессии заболевания. ОВ составила $0,33 \pm 0,08$.

Рецидивы ОМЛ были зарегистрированы у 84/187 (36%) пациентов, достигших ПР1. У 68 больных рецидив был первым событием и у 16 рефрактерных пациентов – после терапии индукции. Медиана времени до развития рецидива составила 10,3 (1,3–82,9) мес, при этом лишь у 6 (9%) пациентов рецидив произошел по истечении 24 мес. Из цитогенетических перестроек наиболее часто встречалась перестройка гена *KMT2A* – у 21/68 (32%) пациента, у 11 человек был NK, у 8 – t(8;21)(q22;q22), у 3 – inv(16)(p13q22). ПР2 была достигнута у 52/68 пациентов, что составило 76%. Двадцать девять пациентов (44%) с рецидивом заболевания умерли, 20 из них от прогрессии ОМЛ. У 16 детей из группы рефрактерных

пациентов рецидивы развились после проведения ТГСК. ПР2 достигли 8 пациентов, живы из них только 4 ребенка. В группе больных с рецидивом ОМЛ ОВ составила $0,54 \pm 0,06$.

Структура летальных исходов

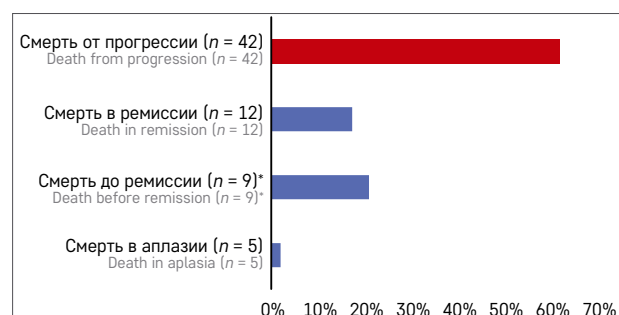
Всего за время исследования умерли 69/233 (30%) пациентов. На рисунке 14 представлена струк-

Рисунок 14

Структура летальности у пациентов с ОМЛ ($n = 69$)
* – 1 пациент умер до ремиссии после блока второй индукции

Figure 14

The structure of mortality in the study patients ($n = 69$)
* – 1 patient died before remission after the second cycle of induction



тура летальных исходов у пациентов с ОМЛ, получавших лечение по протоколу ОМЛ-ММ-2006.

До достижения ПР1 умерли 10 (4%) пациентов: у 5 смерть была связана с лейкостазом, у 4 – с сепсисом в период аплазии кроветворения, 1 больной с рефрактерным ОМЛ умер после курса второй индукции и от сепсиса. Пять пациентов умерли до достижения ПР2 (из них 3 после ТГСК до приживления и оценки статуса ремиссии). В ПР1 умерли 9 пациентов (6 после ТГСК), в ПР2 – 2, и 1 больной – в третьей ПР (ПР3). От прогрессии ОМЛ погибли 42 пациента.

Таким образом, на сегодняшний день живы 159/233 (68%) детей, в ПР1 – 119 пациентов, в ПР2 – 35, в ПР3 – 3, в рецидиве – 2. Потери из-под наблюдения 5 (2%) пациентов.

Сводные результаты терапии по протоколу представлены в таблице 7.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной терапевтической стратегией при ОМЛ у детей в развитых странах является индукция ремиссии стандартными дозами цитарабина и антра-

Таблица 7

Результаты терапии ОМЛ у детей, получающих терапию по протоколу ОМЛ-ММ-2006

Table 7

The outcomes of the study patients treated according to the AML-MM-2006 protocol

Показатель Parameter	Всего ($n = 233$) Total ($n = 233$)	Группа риска Risk group			p (где применимо) p (where applicable)
		SR ($n = 12$)	IR ($n = 106$)	HR ($n = 115$)	
ПР1 после индукции, n (%) CR1 after induction, n (%)	187 (81)	12 (100)	90 (85)	83 (72)	0,006
Рефрактерность, n (%) Refractory disease, n (%)	37 (15)	0	14 (13)	25 (22)	0,046
Время от окончания ADE до достижения ремиссии, Ме (min–max), дни Time from the end of ADE to remission, Me (min–max), days	42 (16–110)	35 (22–68)	43 (16–110)	42 (18–84)	0,1
Продолжительность ремиссии, Ме (min–max), мес Duration of remission, Me (min–max), months	52 (0,16–152)	35 (4,4–95)	55 (0,16–138)	52 (0,7–152)	0,8
Рецидив, n (%) Relapse, n (%)	84 (36)	4 (33)	40 (38)	40 (35)	0,883
Получили ТГСК в ПР1, n (%) Received HSCT in CR1, n (%)	81 (34)	0	11 (10)	70 (61)	
Жив, n (%): Alive, n (%):					
ПР1 CR1	114 (49)	8 (66)	55 (52)	51 (44)	0,241
ПР2 и более CR2 and more	41	4	25	12	0,002
Смерть, n (%): Death, n (%):	69	0	24 (23)	46 (40)	0,002
прогрессия progressive disease	42 (18,5%)	0	14 (13)	29 (25)	0,017
до ремиссии/+ в аплазии ³ before remission/+ in aplasia ³	9 (4%) (+5)	0	2/+3 (2)	7/+2 (6)	0,370
в ремиссии in remission	12 (5%)	0	4 (3,7)	8 (7)	0,401
БСВ EFS	$0,43 \pm 0,04$	$0,64 \pm 0,14$	$0,49 \pm 0,05$	$0,43 \pm 0,05$	0,14
БРВ RFS	$0,57 \pm 0,05$	$0,66 \pm 0,1$	$0,52 \pm 0,07$	$0,61 \pm 0,059$	0,91
ОВ OS	$0,68 \pm 0,032$	1,0	$0,7 \pm 0,05$	$0,55 \pm 0,05$	0,001

Примечание. ¹ – через 2 нед после достижения ремиссии ребенок потерян из-под наблюдения (по желанию родителей покинули стационар); ² – смерть в ПР1, через 3 нед; ³ – смерть в аплазии; ³ – осложнения после ТГСК до приживления, ² – от инфекционных осложнений после терапии рецидива.

Notes. ¹ – 2 weeks after reaching remission, one child was lost to follow-up (the child's parents refused further care and the child left the hospital); ² – death in first remission, 3 weeks after; ³ – death in aplasia; 3 patients died of HSCT-related complications before engraftment, 2 patients died of infectious complications after treatment of relapse.

циклинов и постремиссионная терапия высокими дозами цитарабина и антрациклинами/VP в сочетании с алло-ТГСК у пациентов группы HR рецидива. При этом попытки добавления к базовому лечению первой линии дополнительных препаратов – флударабина, кладрибина, клофарабина – не позволило добиться сколь-нибудь значимого снижения вероятности развития рецидива в отличие от добавления гемтузумаба озагомицина [24]. Результаты терапии ОМЛ, полученные различными кооперативными группами, представлены в таблице 8.

Результаты терапии по протоколу ОМЛ-ММ-2006 в основном совпадают с данными основных исследовательских групп. Хотя наше исследование было одноцентровым, включавшим 233 пациента (такое число больных включается кооперативными группами за 2–3 года) и проводилось в течение 12 лет (в крупных кооперативных группах 6–7 лет), его результаты представляются валидными, поскольку по распределению пациентов по возрасту, группам инициального риска и по пропорции детей с инициальным гиперлейкоцитозом, которые имеют повышенный риск ранней летальности, наши пациенты полностью соответствовали данным больных других исследовательских групп, за исключением существенного преобладания пациентов группы HR.

Согласно цитогенетическим данным наши пациенты были стратифицированы на 3 группы риска (адаптировано из ELN 2017 г. [32]), получавшие разные рукава риск-адаптированной терапии. Группа MRC (Великобритания) также стратифицирует пациентов на 3 группы риска в зависимости от цитогенетических находок: SR (t(15;17)(q24;q21), inv(16)(p13q22), t(8;21)(q22;q22)), HR (моносомия 7, моносомия 5/del(5q), inv(3)

(q21q26)/t(3;3)(q21;q26), комплексные перестройки и IR (все остальные), без учета FAB-варианта [33].

Группа BFM делит пациентов на 2 группы: SR (пациенты с ОМЛ и синдромом Дауна, острым промиелоцитарным лейкозом, inv(16)(p13q22), t(8;21)(q22;q22), M4-вариант с эозинофилией, M1- и M2-варианты с палочками Ауэра) и HR (все остальные) [25]. Группа госпиталя St. Jude (США) стратифицирует больных на 3 группы риска: SR (inv(16)(p13q22), t(8;21)(q22;q22), t(9;11)(p21;q23)); HR (моносомия 7, NK с мутацией FLT3-ITD, t(6;9)(p22;q34), M7-вариант по FAB-классификации, вторичный ОМЛ) и IR (все остальные) [31].

Некоторые группы, например JCACSG AML99, делят пациентов на 3 группы, но после проведения курса индукции, NOPHO стратифицируют больных на 15-й день терапии на 2 группы [29, 30] в зависимости от количества бластов в миелограмме. В нашем исследовании значимых различий в частоте достижения ремиссии в зависимости от количества бластов на 14-й день получено не было, в связи с чем мы считаем, что проведение данной костномозговой пункции является нецелесообразным.

Интересно, что в возрасте до 1 года в нашем исследовании нет пациентов с CBF-лейкозами, что совпадает с данными группы MRC [34]. В нашем исследовании частота встречаемости t(8;21)(q22;q22) составила 15,2%, что соответствует литературным данным [6, 25–27, 34, 35].

В нашей когорте не было ни одного пациента с t(8;21)(q22;q22) и трисомией 4, что рассматривается как неблагоприятная группа риска [35]. Несмотря на то, что все пациенты с t(8;21)(q22;q22) достигли ремиссии после курса индукции, 8/32 пациентов рецидивировали, что составило 25% и совпадает с данными M. Zampini с соавт., где доля рецидивов

Таблица 8

Результаты терапии ОМЛ у детей разных исследовательских групп за последние 20 лет

Table 8

Treatment outcomes of children with AML obtained by different research groups over the past 20 years

Протокол Protocol	Годы включения Years of inclusion	Число пациентов Number of patients	ПР1, %* CR1, %*	Рецидивы, % Relaps, %	БСВ, % EFS, %	ОВ, % OS, %	Источник Reference
AIEOP AML 2002/01	2002–2011	482	87	24	55	68	A. Pession et al. [6]
AML-BFM 2004	2004–2010	611	89	24	55	74	U. Creutzig et al. [25]
JCACSG AML99	2000–2002	240	95	32	62	76	I. Tsukimoto et al. [26] T. Imamura et al. [27]
MRC AML12	1995–2002	529	92	32	54	64	B.E.S. Gibson et al. [28]
NOPHO AML2004	2004–2009	151	92	30	57	69	J. Abrahamsson et al. [29] A. Tierens et al. [30]
SJCRH AML02	2002–2008	216	94	21	63	71	J.E. Rubnitz et al. [31]
ОМЛ-ММ-2006	2006–2018	233	87	36	43	68	

Примечание. * – доля всех пациентов, достигших ремиссии.

Notes. * – the percentage of all patients who achieved remission.

составила 30% [36], в связи с этим прогноз при t(8;21)(q22;q22) можно считать благоприятным лишь относительно группы HR.

Самой частой среди наших пациентов была генетическая перестройка гена *KMT2A* (30% случаев), t(9;11)(p21;q23) обнаружена в 12% случаев, что также соответствует данным групп NOPHO и MRC [28, 29, 33]. NK был у 20% пациентов, включенных в наше исследование, что также характерно для детской популяции [37].

В нашем исследовании частота достижения ПР1 после индукции составила 81%, еще 6% пациентов достигли ремиссии после терапии «спасения», что дает общую вероятность достижения ремиссии в результате химиотерапии 87% – показатель, полностью соответствующий данным других исследовательских групп (таблица 8). Следует отметить, что мы исключали пациентов с синдромом Дауна и М3-вариантом ОМЛ, которые легко достигают ремиссии при применении адаптированной терапии и дают существенный вклад в формальные показатели достижения ремиссии в протоколах, не исключая таких больных из анализа.

В то же время следует отметить, что высокая частота достижения ПР1 не реализуется в снижении риска рецидива ОМЛ, это свидетельствует в пользу того, что вторая фаза индукции в режиме интенсивного тайминга не оказывает существенного влияния на финальные результаты терапии и, учитывая значительное удлинение периода миелосупрессии, может быть без ущерба отменена при условии оптимальных дозировок и длительности введения цитарабина и антрациклинов в индукции. Частота рецидивов в 36% случаев также соответствует международным данным (таблица 8), еще раз подтверждая, что никакая интенсификация терапии и никакой интенсивный тайминг не могут улучшить прогноз в рамках существующей терапевтической парадигмы.

Интересно, что анализ CIR (рисунок 12) среди групп риска статистически значимых различий не выявил, в том числе неожиданной оказалась частота рецидивов (3/10) у пациентов с inv(16)(p13q22).

Вероятность БСВ среди наших пациентов во всей когорте составила $0,43 \pm 0,04$, что несколько ниже, чем в других исследовательских группах (таблица 8), при этом существенных различий между преддетерминированными группами риска не было. В группе SR ($n = 12$) вероятность БСВ составила $0,64 \pm 0,14$, в группе IR ($n = 106$) – $0,49 \pm 0,05$; в группе HR ($n = 115$) – $0,43 \pm 0,05$ ($p = 0,14$). В группе HR полученная нами БСВ соответствует данным литературы [38].

Следует отметить, что вероятность ОВ ($0,68 \pm 0,032$) в исследуемой группе соответствует лучшим мировым результатам (таблица 8), прежде

всего за счет эффективного лечения рефрактерных и рецидивировавших пациентов. Очевидно также, что отсутствие различий в вероятности БСВ в группах IR и HR обусловлено более широким применением ТГСК в ПР1: 11/106 (10%) пациентов группы IR и 70/115 (61%) больных группы HR. Также, согласно полученным нами данным, очевидно благоприятное влияние ТГСК в ПР1 на прогноз заболевания.

К интерпретации влияния G-CSF на результаты ОВ необходимо подходить с большой осторожностью, поскольку основаниями для назначения G-CSF в нашем исследовании являлись тяжелые инфекции на фоне значительной задержки восстановления гранулоцитопоза, которое при ОМЛ чаще всего связано с резистентностью лейкоэмических клеток.

Статистически значимыми оказались различия в ОВ при анализе инициальных групп риска (рисунок 8). Самые неудовлетворительные результаты ОВ получены в группе пациентов с моносомией 7 и t(7;12) (рисунок 9). Как видно из рисунка 9, ОВ при t(8;21)(q22;q22) составила $0,96 \pm 0,03$, что значительно выше, чем в предыдущей версии протокола ОМЛ-ММ-2000, где ОВ для данной группы составила $0,67 \pm 0,08$ [39], что в первую очередь обусловлено достижением ПР2 и проведением ТГСК.

Основной причиной смерти пациентов с ОМЛ была смерть от прогрессии ОМЛ (рисунок 14), которая составила 62% всех летальных исходов. Смерть в ПР1 в нашем исследовании составила 3,8%, что соответствует данным группы LAME [8], но общая доля смерти в ПР1, ПР2 и ПР3 достигает 5% (за счет токсической летальности). Смерть до ремиссии в нашей когорте составила 4%, что аналогично данным других исследовательских групп [6, 8, 33], но значительно выше в сравнении с данными из госпиталя St. Jude (США) (0,9% из 210 пациентов) [31] и с японскими исследователями (индукционная смертность составила 1,7%) [26, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало, что общая эффективность протокола ОМЛ-ММ-2006 сопоставима с результатами международных исследовательских групп, что в первую очередь обусловлено высоким уровнем достижения ПР2 у пациентов с рецидивами и выполнением ТГСК для группы рефрактерных больных и пациентов в рецидиве. Низкая БСВ, особенно в группе IR, требует дальнейшего изучения. Высокая частота рецидивов в группе IR, мы надеемся, будет уменьшена путем стратификации по уровню минимальной остаточной болезни после 2 курсов ПХТ в новом протоколе ОМЛ-MRD-2018.

Применение таргетных препаратов при первичной терапии дискуссионно, мы использовали данный вид терапии только у рефрактерных больных.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Kalinina I.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>

Venyov D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0183-1530>

Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

Sadovskaya M.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7918-680X>

Goronkova O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8571-5395>

Salimova T.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2958-1705>

Petrova U.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1258-8281>

Baidildina D.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7130-8596>

Suntsova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1800>

Evseev D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8610-0624>

Matveev V.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8709-5238>

Antonova K.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6001-2746>

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

Dubrovina M.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-4876>

Zerkalnikova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9634-5828>

Gaskova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3277-9018>

Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>

Kashpor S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5220-7412>

Mandzhieva A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4039-430X>

Konyukhova T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6271-7435>

Khachatryan L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7265-0414>

Litvinov D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>

Balashov D.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Shelikhova L.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0520-5630>

Maschan M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

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

Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература

- Campana D., Pui C.H. Childhood Leukemia. Abeloff's Clin. Oncol. 5th Ed., 2013. DOI: 10.1016/B978-1-4557-2865-7.00096-5
- Rubnitz J.E. Current Management of Childhood Acute Myeloid Leukemia. Pediatr Drugs 2017; 19 (1): 1–10. DOI: 10.1007/s40272-016-0200-6
- Leung W., Campana D., Yang J., Pei D., Coustan-Smith E., Gan K., et al. High success rate of hematopoietic cell transplantation regardless of donor source in children with very high-risk leukemia. Blood 2011; 118 (2): 223–30. DOI: 10.1182/blood-2011-01-333070
- Saber W., Opie S., Rizzo J.D., Zhang M.J., Horowitz M.M., Schriber J. Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia. Blood 2012; 119 (17): 3908–16. DOI: 10.1182/blood-2011-09-381699
- Zwaan C.M., Kolb E.A., Reinhardt D., Abrahamsson J., Adachi S., Aplenc R., et al. Collaborative efforts driving progress in pediatric acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2015; 33 (27): 2949–62. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.8289
- Pession A., Masetti R., Rizzari C., Putti M.C., Casale F., Fagioli F., et al. Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. Blood 2013; 122 (2): 170–8. DOI: 10.1182/blood-2013-03-491621
- Rasche M., Zimmermann M., Borschel L., Bourquin J.P., Dworzak M., Klingebiel T., et al. Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012. Leukemia 2018; 32 (10): 2167–77. DOI: 10.1038/s41375-018-0071-7
- Perel Y., Auvrignon A., Leblanc T., Michel G., Reguerre Y., Vannier J.P., et al. Treatment of childhood acute myeloblastic leukemia: Dose intensification improves outcome and maintenance therapy is of no benefit - Multicenter studies of the French LAME (Leucémie Aiguë Myéloblastique Enfant) Cooperative Group. Leukemia 2005; 19 (12): 2082–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2403867
- Tan R.M., Thuan C.Q., Aung L. Le, Liang S., Kirk R.C., Yeoh A.E.J. Improved outcome in childhood acute myeloid leukemia in Singapore with the MRC AML 10 protocol. Pediatr Blood Cancer 2007; 48 (3): 262–7. DOI: 10.1002/pbc.20834
- Hasle H. A critical review of which children with acute myeloid leukemia need stem cell procedures. Br J Haematol 2014; 166 (1): 23–33. DOI: 10.1111/bjh.12900
- Niewerth D., Creutzig U., Bie-rings M.B., Kaspers G.J.L. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. Blood 2010; 116 (13): 2205–14. DOI: 10.1182/blood-2010-01-261800
- Horan J.T., Alonzo T.A., Lyman G.H., Gerbing R.B., Lange B.J., Ravindranath Y., et al. Impact of disease risk on efficacy of matched related bone marrow transplantation for pediatric acute myeloid leukemia: The Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2008; 26 (35): 5797–801. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.5244
- Gooley T.A., Chien J.W., Pergam S.A., Hingorani S., Sorrow M.L., Boeckh M., et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. N Engl J Med 2010; 363 (22): 2091–101. DOI: 10.1056/NEJMoa1004383
- Horan J.T., Logan B.R., Agovi-Johnson M.A., Lazarus H.M., Bacigalupo A.A., Ballen K.K., et al. Reducing the risk for transplantation-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation: How much progress has been made? J Clin Oncol 2011; 29 (7): 805–13. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.5001
- Новикова И.А., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Цаур Г.А., Белевцев М.В., Попов А.М. Стандарт российско-белорусской кооперативной группы по иммунофенотипированию острого лимфобластного лейкоза у детей. Онкогематология 2018; 13 (1): 73–82.
- Rooney D.E., Czepulkowski B.H. Human cytogenetics: a practical approach. IRL Press; 1992.
- Dolz S., Barragán E., Fuster Ó., Llop M., Cervera J., Such E., et al. Novel real-time polymerase chain reaction assay for simultaneous detection of recurrent fusion genes in acute myeloid leukemia. J Mol Diagn 2013; 15 (5): 678–86. DOI: 10.1016/J.JMOLDX.2013.04.003
- Jansen M., van der Velden V., van Dongen J. Efficient and easy detection of MLL-AF4, MLL-AF9 and MLL-ENL fusion gene transcripts by multiplex real-time quantitative RT-PCR in TaqMan and LightCycler. Leu-

- kemia 2005; 19 (11): 2016–8. DOI: 10.1038/SJ.LEU.2403939
19. Zerkalenkova E., Lebedeva S., Kazakova A., Tsaur G., Starichkova Y., Timofeeva N., et al. Acute myeloid leukemia with t(10;11)(p11-12;q23.3): Results of Russian Pediatric AML registration study. *Int J Lab Hematol* 2019; 41 (2): 287–92. DOI: 10.1111/IJLH.12969
 20. Ben Abdelali R., Asnafi V., Petit A., Micol J.B., Callens C., Villarese P., et al. The prognosis of CALM-AF10-positive adult T-cell acute lymphoblastic leukemias depends on the stage of maturation arrest. *Haematologica* 2013; 98 (11): 1711–7. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2013.086082
 21. Калинина И.И., Захаров Н.В., Венёв Д.А., Салимова Т.Ю., Петрова У.Н., Горонкова О.В. и др. Результаты терапии детей с острым миелоидным лейкозом и инициальным гиперлейкоцитозом по протоколу ОМЛ-ММ-2006. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (1): 9–17. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-9-17
 22. Игнатова А.К., Калинина И.И., Венёв Д.А., Салимова Т.Ю., Евсеев Д.А., Садовская М.Н. и др. Клинические особенности и прогностическая значимость экстрамедуллярного поражения у детей с острым миелоидным лейкозом. *Онкогематология* 2021; 16 (1): 10–22. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-1-10-22
 23. Венёв Д.А., Калинина И.И., Салимова Т.Ю., Евсеев Д.А., Матвеев В.Е., Антонова К.С. и др. Результаты использования кладрибина у детей с острым миелоидным лейкозом при лечении по протоколу ОМЛ-ММ-2006. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2021; 20 (1): 40–5. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-40-45
 24. Gamis A.S., Alonzo T.A., Meshinchi S., Sung L., Gerbing R.B., Raimondi S.C., et al. Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with de novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531. *J Clin Oncol* 2014; 32 (27): 3021–32. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.3628
 25. Creutzig U., Zimmermann M., Bourquin J.P., Dworzak M.N., Fleischhack G., Graf N., et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: Results from study AML-BFM 2004. *Blood* 2013; 122 (1): 37–43. DOI: 10.1182/blood-2013-02-484097
 26. Tsukimoto I., Tawa A., Horibe K., Tabuchi K., Kigasawa H., Tsuchida M., et al. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: The AML99 trial from the Japanese childhood AML cooperative study group. *J Clin Oncol* 2009; 27 (24): 4007–13. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.7948
 27. Imamura T., Iwamoto S., Kanai R., Shimada A., Terui K., Osugi Y., et al. Outcome in 146 patients with paediatric acute myeloid leukaemia treated according to the AML99 protocol in the period 2003–06 from the Japan Association of Childhood Leukaemia Study. *Br J Haematol* 2012; 159 (2): 204–10. DOI: 10.1111/bjh.12030
 28. Gibson B.E.S., Webb D.K.H., Howman A.J., de Graaf S.S.N., Harrison C.J., Wheatley K. Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukaemia: Medical Research Council AML12 trial. *Br J Haematol* 2011; 155 (3): 366–76. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08851.x
 29. Abrahamsson J., Forestier E., Heldrup J., Jahnukainen K., Jónsson O.G., Lausen B., et al. Response-guided induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia with excellent remission rate. *J Clin Oncol* 2011; 29 (3): 310–5. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.6829
 30. Tierens A., Bjørklund E., Siitonen S., Marquart H.V., Wulff-Juergensen G., Pelliniemi T.T., et al. Residual disease detected by flow cytometry is an independent predictor of survival in childhood acute myeloid leukaemia; results of the NOPHO-AML 2004 study. *Br J Haematol* 2016; 174 (4): 600–9. DOI: 10.1111/bjh.14093
 31. Rubnitz J.E., Inaba H., Dahl G., Ribeiro R.C., Bowman W.P., Taub J., et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: Results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010; 11 (6): 543–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70090-5
 32. Döhner H., Estey E., Grimwade D., Amadori S., Appelbaum F.R., Büchner T., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129 (4): 424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196
 33. Gibson B.E.S., Wheatley K., Hann I.M., Stevens R.F., Webb D., Hills R.K., et al. Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials. *Leukemia* 2005; 19 (12): 2130–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2403924
 34. Harrison C.J., Hills R.K., Moorman A.V., Grimwade D.J., Hann I., Webb D.K.H., et al. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment Trials AML 10 and 12. *J Clin Oncol* 2010; 28 (16): 2674–81. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.8997
 35. Klein K., Kaspers G., Harrison C.J., Berna Beverloo H., Reedijk A., Bongers M., et al. Clinical impact of additional cytogenetic aberrations, cKIT and RAS mutations, and treatment elements in pediatric t(8;21)-AML: Results from an international retrospective study by the International Berlin–Frankfurt–Münster Study Group. *J Clin Oncol* 2015; 33 (36): 4247–58. doi: 10.1200/JCO.2015.61.1947
 36. Zampini M., Tregnago C., Bisio V., Simula L., Borella G., Manara E., et al. Epigenetic heterogeneity affects the risk of relapse in children with t(8;21)RUNX1-RUNX1T1-rearranged AML. *Leukemia* 2018; 32 (5): 1124–34. DOI: 10.1038/s41375-017-0003-y
 37. De Rooij J., Zwaan C., van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: From Biology to Clinical Management. *J Clin Med* 2015; 4 (1): 127–49. DOI: 10.3390/jcm4010127
 38. Creutzig U., Zimmermann M., Lehrnbecher T., Graf N., Hermann J., Niemeyer C.M., et al. Less toxicity by optimizing chemotherapy, but not by addition of granulocyte colony-stimulating factor in children and adolescents with acute myeloid leukemia: Results of AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2006; 24 (27): 4499–506. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.5037
 39. Калинина И.И., Шнейдер М.М., Кирсанова Н.П., Байдильдина Д.Д., Сунцова Е.В., Горонкова О.В. и др. Клинические и генетические особенности острого миелоидного лейкоза с t(8;21) у детей и результаты терапии по протоколу ОМЛ-ММ-2000. *Онкогематология* 2011; 1: 11–9.

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 14.02.2022
Принята к печати 01.03.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-36-41

Лимфома Ходжкина у детей и подростков в Республике Беларусь: анализ клинических исходов и выживаемости 606 пациентов за 23-летний период наблюдения

А.Ф. Марковец, О.И. Быданов, Л.П. Киселёв

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»
Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Республика Беларусь, Минский район, д. Боровляны

Контактная информация:

Марковец Аlesia Фёдоровна,
научный сотрудник лаборатории
клинических исследований научного
отдела Республиканского
научно-практического центра детской
онкологии, гематологии и иммунологии
(Республика Беларусь)
Адрес: Республика Беларусь,
223053, Минский район,
д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43
E-mail: markovetc@mail.ru

В статье представлен анализ результатов лечения классической лимфомы Ходжкина (ЛХ) у педиатрических пациентов Республики Беларусь за более чем 20-летний период. Пациенты от 0 до 18 лет с ЛХ получали программную терапию в рамках протокола DAL-HD-90(m). Модификация терапии подразумевала использование системной полихимиотерапии по схеме ОРРА (винкристин, прокарбазин, преднизолон, адриамицин) для пациентов обоего пола, а также снижение дозовой нагрузки лучевой терапии для ЛХ I–III стадий распространенности опухолевого процесса. Целью исследования был анализ выживаемости и клинических характеристик пациентов детского возраста с ЛХ. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь. В анализ включены 606 пациентов с ЛХ, получавших лечение в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии с 1 января 1998 г. по 31 декабря 2020 г. Медиана возраста составила 15,3 года. За 23-летний период бессобытийная выживаемость пациентов с ЛХ составила $85 \pm 2\%$, общая выживаемость – $93 \pm 1\%$, кумулятивная частота рецидива – $10 \pm 1,3\%$. Долгосрочные результаты лечения педиатрических пациентов с ЛХ в Республике Беларусь свидетельствуют о высокой эффективности программной терапии и соответствуют стандартам стран с развитой системой здравоохранения. Примененная терапевтическая стратегия демонстрирует клиническую эффективность, однако около 15% пациентов с распространенным опухолевым процессом ЛХ (IV стадия) представляют главную целевую группу для поиска новых подходов в целях улучшения результатов терапии.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, лимфогранулематоз, дети, подростки, регистр, лечение, протокол DAL-HD-90(m), выживаемость

Марковец А.Ф. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 36–41. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-36-41

Hodgkin's lymphoma in children and adolescents in Belarus Republic: 23-year survival rate of 606 pediatric patients

A.F. Markavets, O.I. Bydanov, L.P. Kisilev

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology of the Ministry of Health of the Republic of Belarus,
Republic of Belarus, Minsk district, Borovlyany

Correspondence:

Alesia F. Markavets,
a researcher at Clinical Research
Laboratory of the Scientific Department,
Belarusian Research Center for Pediatric
Oncology, Hematology and Immunology
Address: 43 Frunzenskaya St.,
Borovlyany village, Minsk District,
223053, Belarus
E-mail: markovetc@mail.ru

The article presents an analysis of treatment outcomes of pediatric patients with classical Hodgkin's lymphoma (HL) in the Republic of Belarus over more than a 20-year period. Patients aged 0 to 18 years with HL received therapy according to the DAL-HD-90(m) protocol. Therapy modifications involved the use of systemic chemotherapy according to the OPRA regimen (vincristine, procarbazine, prednisone and doxorubicin) for patients of both sexes and dose-reduced involved-field radiotherapy (20 Gy) for patients with early or intermediate stage HL. The aim of our study was to analyze the survival and clinical characteristics of pediatric patients with HL. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology of the Ministry of Health of the Republic of Belarus. The analysis included 606 patients with HL, who had received treatment at the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology from January 1, 1998 until December 31, 2020. The median age was 15.3 years. At 23 years, the event-free survival of the study patients was $85 \pm 2\%$, the overall survival was $93 \pm 1\%$, and the cumulative recurrence rate was $10 \pm 1.3\%$. The long-term treatment results of pediatric patients with HL in the Republic of Belarus indicate that the protocol therapy is highly effective and can achieve outcomes that are equivalent to those in countries with a developed healthcare system. The applied therapeutic strategy demonstrates clinical efficacy in stage I–III HL. About 15% of patients with advanced HL (stage IV) constitute the main target group for which a search for new treatment approaches improving treatment outcomes is required.

Key words: Hodgkin's lymphoma, lymphogranulomatosis, children, adolescents, registry, treatment, DAL-HD-90(m) protocol, survival

Markavets A.F., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 36–41.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-36-41

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 14.02.2022
Accepted 01.03.2022

Современная методологическая оценка заболеваемости и результатов лечения подразумевает использование канцер-регистров для осуществления последовательного системного анализа у пациентов с онкопатологией [1]. Лимфома Ходжкина (ЛХ) – одно из наиболее излечимых онкологических заболеваний как у детей, так и у взрослых с возможностью достижения показателей долгосрочной выживаемости более 90% на сегодняшний день [1]. Такой результат стал достижим вследствие использования системной полихимиотерапии (ПХТ), а также лучевой терапии (ЛТ) в качестве локального контроля онкологического процесса.

На сегодняшний день отсутствует общепринятый стандарт лечения педиатрических пациентов с ЛХ, но, несомненно, имеет место консенсус о необходимости дифференцированного подхода для различных прогностических групп. Стратификация пациентов по группам риска возврата заболевания и выбор терапевтических опций отличаются у европейских и североамериканских исследователей [1].

Дискутабельным остается вопрос о возможности выявления молекулярно-генетических и биологических маркеров, влияющих на прогноз при ЛХ у детей [2, 3]. Также окончательно не определены условия, позволяющие отказаться от проведения ЛТ без ухудшения результатов локального контроля, и прогностические факторы, требующие интенсификации терапии. Наряду с поиском новых возможностей для дальнейшего улучшения результатов лечения ЛХ все более актуальным направлением рассматривается снижение токсичности терапии в целях уменьшения рисков отдаленных осложнений и улучшения качества жизни излеченных пациентов [4].

В настоящей работе представлены результаты лечения ЛХ у 606 пациентов детского возраста (0–18 лет) в Республике Беларусь на основании рекомендаций Европейского общества онкологов (протокол DAL-HD-90) более чем за 20-летний период (1998–2020 гг.). Были применены модификации, подразумевающие использование системной ПХТ по схеме ОРРА (винкристин, прокарбазин, преднизолон, адриамицин) для пациентов обоего пола, а также снижение дозовой нагрузки ЛТ для ЛХ I–III стадий распространения опухолевого процесса. Диагностика, лечение и последующее наблюдение осуществлялись в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии Республики Беларусь.

Цель исследования – провести анализ показателей долгосрочной выживаемости и представить клиническую характеристику пациентов детского возраста с ЛХ в Республике Беларусь.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты и дизайн исследования

С января 1998 г. по декабрь 2020 г. в исследование были включены 606 пациентов детского возраста (0–18 лет) с ЛХ, диагностированной в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии Республики Беларусь. Использованы данные Детского канцер-регистра (включен в Интернациональное агентство исследования рака (IARC)). Родители или законные представители пациентов подписывали информированное согласие на проведение терапии и согласие на обработку персональных данных. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Анализ результатов лечения выполнен по состоянию на октябрь 2021 г. Сроки наблюдения за пациентами составили от 2,4 мес до 23 лет 8 мес (медиана 12 лет 11 мес). Диагноз ЛХ был подтвержден при морфологическом исследовании в 100% случаев. Для определения стадии ЛХ выполнялись ультразвуковое исследование, компьютерная томография (КТ) с или без контрастного усиления, по показаниям – магнитно-резонансная томография. Дополнительно по показаниям выполнялись сканирование костей скелета с технецием-99, сканирование с галием и трепанобиопсия костного мозга. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -флюорозидеозоксиглюкозой была выполнена 139 (23%) пациентам, начиная с 2016 г.

Пациентам с ЛХ осуществлялось стадирование согласно системе Ann Arbor (стадии I и II свидетельствуют об ограниченном заболевании (локальные стадии), стадии III и IV – распространенный процесс). Дополнительно пациенты стратифицировались на 3 терапевтические группы (ТГ) в зависимости от стадии и системных симптомов группы В (не связанное с другими причинами повышение температуры тела выше 38° , потеря 10% массы тела и более в течение предыдущих 6 мес или сильная ночная потливость).

Медиана возраста составила 15 лет 4 месяца. Соотношение мальчики:девочки было 1:1,01 (301 мальчик и 305 девочек). Доминирующим морфологическим вариантом представлен нодулярный склероз – 457 (75%) из 606 пациентов. Симптомы интоксикации (стадия В) имели место в 282 (47%) случаях. Большая часть пациентов ($n = 338$; 56%) классифицированы во II клиническую стадию заболевания. Распространенный опухолевый процесс

(IV клиническая стадия) был выявлен в 87 (14%) случаях. Распределение пациентов по ТГ: 167 (28%) – ТГ1, 158 (26%) – ТГ2 и 281 (46%) – ТГ3.

Клиническая характеристика пациентов представлена в *таблице 1*.

В качестве терапии 1-й линии больные с клиническими стадиями IA, IB, IIA (ТГ1, ранние стадии) получали лечение в объеме 2 циклов ОПРА по схеме ОРРА вне зависимости от пола. Пациенты со стадиями IAE, IBE, IIAE, IIB, IIIA (ТГ2, промежуточные стадии) дополнительно получали 2 блока СОПР (циклофосфамид, винкристин, преднизолон, прокарбазин). При стадиях IIBE, IIIAE, IIIB, IIIBE, IVA и IVB (ТГ3, продвинутые стадии) получали 2 блока ОРРА и 4 блока СОПР. После окончания ПХТ всем пациентам назначали ЛТ на области инициального поражения. Стандартная суммарная очаговая доза (СОД) составляла 20 Гр (фракции по 2 Гр), дополнительно облучалась область с остаточной массой опухоли более 50 мл в дозе 6–10 Гр. Легкие и почки не включали в программу ЛТ в случае полной регрессии опухолевых очагов в процессе ПХТ. ЛТ проводилась с использо-

ванием гамма-терапевтических установок с источником ^{60}Co и линейных ускорителей. Общий план терапии представлен на *рисунке 1*.

После окончания лечения пациенты наблюдались Детским субканцер-регистром Республики Беларусь с постоянным обновлением статуса.

Статистические методы

Эффективность лечения оценивалась по показателю достижения ремиссии, частоте рецидивов, числу случаев прогрессии, смертей, вторичных опухолей, показателям общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости. Длительность БСВ, ОВ и кумулятивной частоты рецидива (КЧР) исчислялась от даты постановки инициального диагноза.

Неблагоприятные события: первичная прогрессия ЛХ – прогрессирование в период 1-й линии терапии или в течение 3 мес после ее окончания; ранний рецидив – рецидив, возникший в пределах 3–12 мес после окончания 1-й линии терапии; поздний рецидив – рецидив, выявленный через 12 мес и более после окончания терапии 1-й линии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы R-statistics, версия 3.2.0, R Foundation for Statistical Computing, лицензия GNU GPL.

Показатели выживаемости рассчитывались по методу Каплана–Майера [5]. Сравнительный анализ признаков между группами пациентов проводился с помощью непараметрического критерия χ^2 . Различия считались статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность терапии пациентов с лимфомой Ходжкина

Клинические исходы заболевания пациентов с ЛХ представлены в *таблице 2*.

Рисунок 1
Схема протокола DAL-HD-90(m)

Figure 1
Treatment algorithm according to the DAL-HD-90(m) protocol

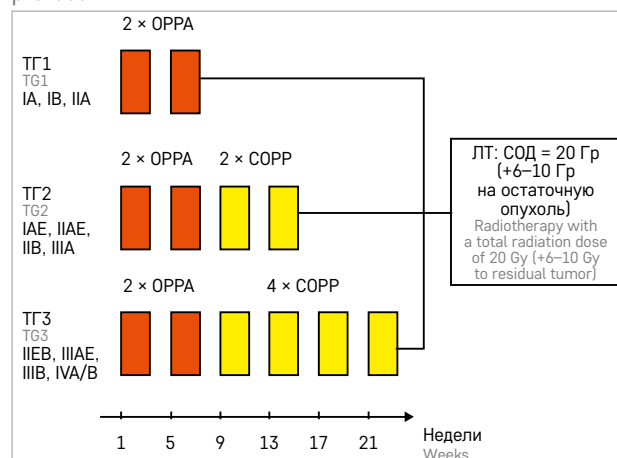


Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов

Table 1
Clinical characteristics of the study patients

Показатель Parameter	n	%
Число больных Number of patients	606	100
Возраст, годы: Age, years		
< 10	93	15
10–15	190	32
> 15	323	53
Пол: Gender		
мальчики Male	301	49,6
девочки Female	305	50,4
Стадия по классификации Ann Arbor: Stage according to the Ann Arbor classification system:		
I	28	4,6
II	338	55,8
III	153	25,2
IV	87	14,4
Системные симптомы: Systemic symptoms		
A	324	53,5
B	282	46,5
Морфологический вариант: Morphologic variants:		
классическая ЛХ, богатая лимфоцитами (9651/3) lymphocyte-rich classical HL (9651/3)	21	3,5
классическая ЛХ с нодулярным склерозом (9663/3) nodular sclerosis classical HL (9663/3)	457	75,4
классическая ЛХ смешанно-клеточная (9652/3) mixed cellularity classical HL (9652/3)	115	19
классическая ЛХ с лимфоцитарным истощением (9653/3) lymphocyte-depleted classical HL (9653/3)	6	1
нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием (9659/3) nodular lymphocyte predominant HL (9659/3)	7	1,1
ТГ1 TG1	167	27,6
ТГ2 TG2	158	26
ТГ3 TG3	281	46,4

Note. TG – treatment group; HL – Hodgkin's lymphoma.

После 1-й линии терапии длительная ремиссия была достигнута у 518 (85,5%) пациентов. Прогрессия на фоне 1-й линии терапии и рецидив заболевания констатированы у 57 (9,4%) больных (таблица 2).

Причины летального исхода у пациентов с ЛХ представлены в таблице 3.

Таблица 2
Результаты терапии пациентов с ЛХ

Table 2
Treatment outcomes in the study patients

Показатель Parameter	n	%
Всего пациентов Total number of patients	606	100
Смерть в индукции (до окончания 1-й линии терапии) Death during induction therapy (before the end of first-line treatment)	2	0,3
Прогрессия Disease progression	27	4,5
Рецидивы Relapse	30	5,0
Смерть от причин, не связанных с ЛХ Death unrelated to HL	3	0,5
Вторая опухоль Second cancer	11	1,8
Вышли из-под наблюдения Lost to follow-up	17	2,8
Полная продолжительная ремиссия Continuous complete remission	518	85,5
Живы Alive	555	91,6
23-летняя ОВ, % the 23-year OS, %	93 ± 1	
23-летняя БСВ, % the 23-year EFS, %	85 ± 2	

Notes. OS – overall survival; EFS – event-free survival.

Таблица 3
Причины смерти пациентов с ЛХ, получавших терапию в соответствии с протоколом DAL-HD-90(m)

Table 3
Causes of death among the study patients treated in accordance with the DAL-HD-90(m) protocol

Показатель Parameter	Всего пациентов, n (%) Total number of patients, n (%)	ТГ1, n TG1, n	ТГ2, n TG2, n	ТГ3, n TG3, n
Смерть от прогрессирования ЛХ Death from disease progression	19 (56)	1	2	16
Смерть в индукции (до окончания 1-й линии терапии) Death during induction therapy (before the end of first-line treatment)	2 (6)	–	1	1
Смерть от второй опухоли Death from second cancer	3 (9)	1	1	1
Смерть, связанная с проведением лечения (инфекционные осложнения) Treatment-related death (infectious complications)	6 (18)	–	2	4
Смерть, связанная с проведением лечения (токсические осложнения) Treatment-related death (toxic complications)	1 (3)	1	–	–
Смерть от причин, не связанных с ЛХ Death unrelated to HL	3 (9)	–	2	1
Всего умерших Total number of deaths	34 (100)	3	8	23

Как представлено в таблице 3, всего на протяжении периода наблюдения умерли 34 (5,6%) пациента: 19 (3,1%) – от прогрессирования ЛХ, 3 (0,5%) – от причин, не связанных с ЛХ, 3 (0,5%) – от вторичной опухоли, 2 (0,3%) – до окончания терапии 1-й линии от инфекционных осложнений.

Важно отметить, что за 23-летний период наблюдения из 606 пациентов у 11 (1,8%) была диагностирована вторая опухоль: в 5 (46%) случаях – рак щитовидной железы, в 2 (18%) – острый миелобластный лейкоз, в 2 (18%) – рак желудка, в 1 (9%) – рак верхнедолевого бронха и в 1 (9%) – базальноклеточный рак кожи.

Острые токсические осложнения этапа химиотерапии встречались редко. Из гематологических осложнений чаще всего отмечалась нейтропения, которая была выявлена у 183 (30%) пациентов.

Из негематологической токсичности отмечены периферическая полинейропатия, тошнота (рвота). У 2 (0,3%) пациентов развился асептический некроз головок бедренных костей, что потребовало проведения операции по замене тазобедренных суставов.

Показатели выживаемости и кумулятивной частоты рецидива у пациентов с лимфомой Ходжкина

Значения 23-летних ОВ, БСВ и КЧР для всех пациентов с ЛХ представлены на рисунке 2.

Как продемонстрировано на рисунке 2, 23-летняя БСВ пациентов с ЛХ была 85 ± 2%, ОВ – 93 ± 1%, КЧР – 10 ± 1,3%. Констатирован устойчивый выход кривых выживаемости на плато после 5-летнего периода наблюдения.

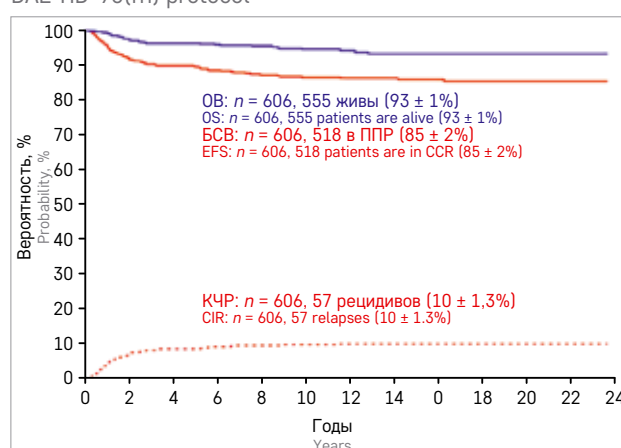
Значения 23-летней БСВ и КЧР в зависимости от клинической стадии и системных симптомов активности ЛХ представлены на рисунках 3, 4.

Рисунок 2

Значения 23-летних ОВ, БСВ и КЧР пациентов с ЛХ, получивших терапию по протоколу DAL-HD-90(m)

Figure 2

The 23-year OS, EFS and cumulative incidence of relapse (CIR) in the study patients treated in accordance with the DAL-HD-90(m) protocol



Как продемонстрировано на *рисунке 3*, показатели БСВ и КЧР пациентов с ЛХ за более чем 20-летний период наблюдения составили: I стадия: БСВ – $93 \pm 5\%$, КЧР – $7,1 \pm 5,0\%$; II стадия: БСВ – $88 \pm 2\%$, КЧР – $7,6 \pm 1,5\%$; III стадия: БСВ – $85 \pm 3\%$, КЧР – $8,4 \pm 2,3\%$; IV стадия: БСВ – $74 \pm 5\%$, КЧР – $23,7 \pm 5,0\%$.

Согласно результатам, продемонстрированным на *рисунке 4*, показатели БСВ и КЧР пациентов с ЛХ в зависимости от наличия системных симптомов активности процесса за более чем 20-летний период наблюдения составили: группа А: БСВ – $90 \pm 2\%$, КЧР – $5,9 \pm 1,4\%$; группа В: БСВ – $80 \pm 3\%$, КЧР – $14,7 \pm 2,2\%$.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Программы лечения с использованием химиотерапии с относительно низкими кумулятивными дозами антрациклинов и ЛТ продемонстрировали высокие показатели излечения у детей и подростков с ЛХ [1]. С тех пор показания для поэтапного снижения СОД ЛТ оценивались с учетом стратификации по группам риска и в соответствии с анатомическими и метаболическими критериями ответа на проводимую терапию. Этапом в развитии данной стратегии стали рекомендации Европейского общества онкологов, сформулированные в немецко-австрийском протоколе DAL-HD-90, показавшем свою высокую эффективность [4]. В рамках этого исследования пациенты получали дифференцированную цитостатическую и лучевую нагрузку в зависимости от группы риска возврата заболевания.

Кооперативные исследования ЛХ у детей были направлены также на снижение гонадотоксического воздействия алкилирующего препарата прокарбазин. В исследовании DAL-HD-90 прокарбазин был заменен на этопозид в индукционных блоках у мальчиков без потери эффективности [4]. Хотя в следующем исследовании GPOH-HD-95 (German Society of Pediatric Oncology and Hematology – Hodgkin's Disease) у мальчиков, получавших ОЕРА (винкристин, доксорубин, этопозид, преднизолон), 5-летняя БСВ была достоверно ниже, чем у девочек, получавших ОРРА [6]. Однако в исследовании, проведенном в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (Российская Федерация), в котором по модифицированному протоколу GPOH-HD-2002 ни один пациент не получал прокарбазин, не обнаружено различий в выживаемости мальчиков и девочек, из чего следует, что в индукционных блоках данный препарат может быть полностью заменен на этопозид, а в консолидирующих блоках – на дакарбазин [7].

В настоящем исследовании нами были предложены следующие модификации:

Рисунок 3
Значения 23-летних БСВ и КЧР в зависимости от клинической стадии ЛХ

Figure 3
The 23-year EFS and CIR according to the clinical stage of HL

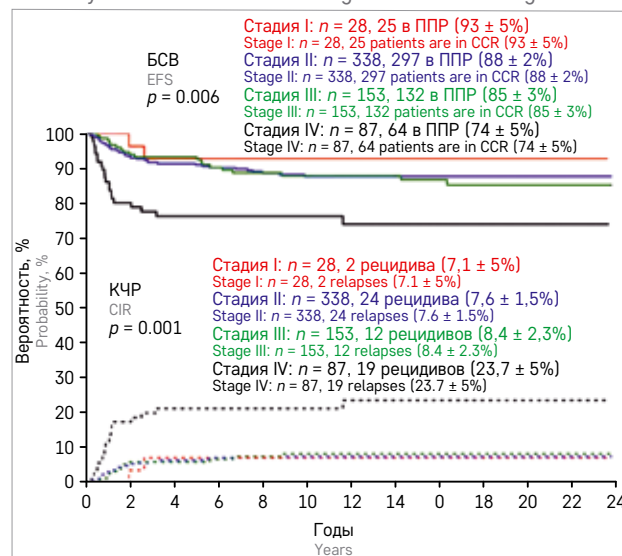
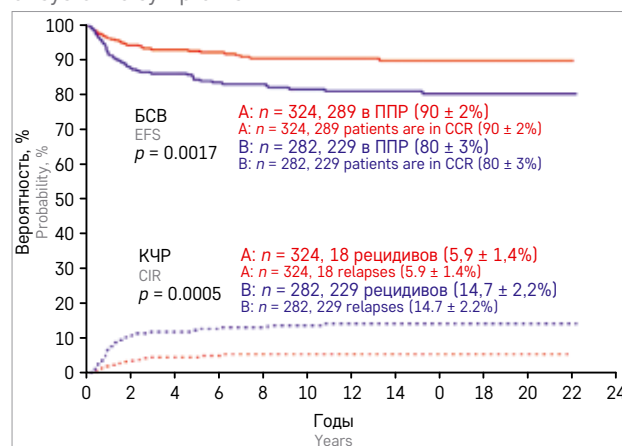


Рисунок 4
Значения 23-летних БСВ и КЧР в зависимости от наличия системных симптомов активности ЛХ

Figure 4
The 23-year EFS and CIR according to the presence/absence of systemic symptoms



1. Всем пациентам вне зависимости от пола проводилась ПХТ с использованием прокарбазина согласно схеме ОРРА.

2. СОД ЛТ для всех ТГ была снижена до 20 Гр (+6–10 Гр на область с остаточной массой опухоли более 50 мл).

БСВ для всей когорты пациентов с ЛХ за 23-летний период наблюдения составила 85%, ОВ – 93% и КЧР – 10%. Анализируя кривые выживаемости, можно отметить, что подавляющее большинство прогрессий и рецидивов ожидаемо происходило у пациентов с IV клинической стадией ЛХ в первые 2 года после постановки диагноза.

Выживаемость в нашей выборке больных достоверно различалась в зависимости от клинической стадии заболевания и симптомов интоксикации.

Двадцатитрехлетняя БСВ у пациентов с I и II стадиями составила 93% и 88% соответственно, в то время как у пациентов с IV стадией только 74% ($p < 0,006$). БСВ пациентов с наличием симптомов интоксикации (группа В) составила 80%, что было достоверно ниже, чем у пациентов без симптомов интоксикации (90%) ($p < 0,0017$).

Современные терапевтические подходы для педиатрической ЛХ учитывают стратификацию по группам риска, которая определяет продолжительность и интенсивность химиотерапии, дозу облучения, используя для оценки ответа ПЭТ/КТ [8]. В Республике Беларусь ПЭТ/КТ стала активно применяться для оценки статуса ремиссии и ответа на терапию у пациентов с ЛХ с 2017 г. и была включена в план обязательных обследований на этапах промежуточного контроля.

Представленные долгосрочные результаты лечения пациентов с ЛХ в Республике Беларусь более чем за 20-летний период продемонстрировали значительную эффективность примененной стратегии ПХТ (использование системной ПХТ по схеме ОРРА для пациентов обоего пола) и снижение дозовой нагрузки ЛТ для ЛХ I–III стадий распространения опухолевого процесса. В то же время пациенты с IV стадией заболевания имеют более высокую КЧР (23,7%) и более низкие значения БСВ (74%), что требует поиска новых дополнительных терапевтических опций для этой категории пациентов. В качестве современных решений этих задач могут быть рассмотрены более точная оценка распространения процесса путем использования ПЭТ, раннее прогнозирование резистентности

к системной терапии и оптимизация режимов ПХТ, а именно включение в протоколы лечения рефрактерных и рецидивных форм ЛХ аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и таргетных препаратов [9–11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты анализа показали, что долгосрочные показатели выживаемости педиатрических пациентов с ЛХ в Республике Беларусь соответствуют стандартам стран с развитой системой здравоохранения. Примененная терапевтическая стратегия демонстрирует клиническую эффективность для ЛХ I–III стадий распространения опухолевого процесса. Около 15% пациентов с распространенным опухолевым процессом ЛХ (IV стадия) представляют главную целевую группу для поиска новых подходов в целях улучшения результатов терапии. В то же время актуальной остается задача снижения интенсивности ПХТ и ЛТ для пациентов с благоприятным клиническим исходом.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Markavets A.F. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9443-7569>

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

Kisialeu L.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2071-8143>

Литература

1. Mauz-Körholz C., Metzger M.L., Kelly K.M., Schwartz C.L., Castellan M.E., Dieckmann K., et al. Pediatric hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2015; 33 (27): 2975–85. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4853
2. Nagpal P., Akl M.R., Ayoub N.M., Tomiyama T., Cousins T., Tai B., et al. Pediatric Hodgkin lymphoma – biomarkers, drugs, and clinical trials for translational science and medicine. *Oncotarget* 2016; 7 (41): 67551–73. DOI: 10.18632/oncotarget.11509
3. Mottok A., Steidl C. Biology of classical Hodgkin lymphoma: Implications for prognosis and novel therapies. *Blood* 2018; 131 (15): 1654–5. DOI: 10.1182/blood-2017-09-772632
4. Schellong G., Pötter R., Brämswig J., Wagner W., Prott F.J., Dörffel W., et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17 (12): 3736–44. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.12.3736
5. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete samples. *J Am Stat Assoc* 1958; 53 (282): 457–81. DOI: 10.1080/01621459.1958.10501452
6. Dörffel W., Rühl U., Lüders H., Claviez A., Albrecht M., Böckerink J., et al. Treatment of children and adolescents with hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: Final results of the multinational trial GPOH-HD95. *J Clin Oncol* 2013; 31 (12): 1562–8. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.3266
7. Евстратов Д.А., Мякова Н.В., Пшонкин А.В., Абугова Ю.Г., Дьяконова Ю.Ю., Радыгина С.А. и др. Эффективность и токсичность терапии детей и подростков с лимфомой Ходжкина по протоколу GPOH-HD-2002. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (1): 49–54. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-49-54
8. Coyle M., Kostakoglu L., Evens A.M. The evolving role of response-adapted PET imaging in Hodgkin lymphoma. *Ther Adv Hematol* 2016; 7 (2): 108–25. DOI: 10.1177/2040620715625615
9. Пшонкин А.В., Евстратов Д.А., Мякова Н.В. Возможности терапии рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина у детей, подростков и молодых взрослых. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018; 17 (1): 136–43. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-1-136-143
10. Козлов А.В., Казанцев И.В., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Геворгян А.Г., Лепик К.В. и др. Брентуксимаб ведотин в лечении рецидивирующей и рефрактерной лимфомы Ходжкина у детей и подростков. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (2): 83–91. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-83-91
11. Корсантия М.Н., Романкова Ю.Е., Мякова Н.В., Пшонкин А.В. Опыт применения препарата брентуксимаб ведотин в лечении детей и молодых взрослых с первично-рефрактерным течением и рецидивами лимфомы Ходжкина. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (1): 47–52. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-47-52

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 04.02.2022
Принята к печати 21.02.2022

Контактная информация:

Михайлова Екатерина Валерьевна,
врач клинической лабораторной
диагностики лаборатории
иммунофенотипирования гемобластозов
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: katmikhailova1805@gmail.com

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-42-48

Низкая специфичность маркера HLA-DR для диагностики острого промиелоцитарного лейкоза

Е.В. Михайлова, Н.С. Мочалова, С.А. Кашпор, Е.А. Зеркаленкова, Т.В. Конюхова,
С.А. Плясунова, Ю.В. Олшанская, И.И. Калинина, М.А. Масчан, А.А. Масчан,
Г.А. Новичкова, А.М. Попов

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

В основе терапии острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) лежат препараты транс-ретиновой кислоты, эффективные только в отношении клеток с перестройками гена *RARα* (наиболее часто встречающаяся – *t(15;17)(q24;q21)/PML::RARα*). В ряде исследований авторы предлагают использовать некоторые особенности иммунофенотипа опухолевых клеток, прежде всего HLA-DR-негативность, для предсказания наличия перестройки гена *RARα*. Целью данной работы являлось изучение спектра генетических перестроек опухолевых клеток острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), негативных по мембранному маркеру HLA-DR. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Среди 806 случаев ОМЛ у детей отсутствие экспрессии HLA-DR было выявлено в 253 образцах. Из них 45,4% имели характерную для ОПЛ перестройку гена *RARα* (*t(15;17)(q24;q21)/PML::RARα*), у 54,6% она отсутствовала, при этом выявлялись другие различные генетические аномалии и хромосомные aberrации. Частота встречаемости «характерных» для ОПЛ особенностей иммунофенотипа, таких как тотальная экспрессия CD117, MPO, CD33 и отсутствие экспрессии CD34, оказалась значительно выше при наличии перестройки гена *RARα*, однако одновременно все данные характеристики были отмечены лишь в 66,7% случаев ОПЛ с *t(15;17)(q24;q21)/PML::RARα*. При этом доля позитивных клеток по маркерам CD117, CD34, MPO варьировала в широком диапазоне значений. Все исследованные «характерные» для ОПЛ особенности иммунофенотипа, такие как негативность по HLA-DR, CD34 и тотальная позитивность по CD117, CD33, MPO, а также профиль коэкспрессий лимфоидных маркеров, не являются строго специфичными для одной конкретной генетической группы ОМЛ и не могут использоваться для предсказания наличия перестройки гена *RARα* и постановки диагноза ОПЛ.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, проточная цитометрия, дети

Михайлова Е.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 42–48. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-42-48

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 04.02.2022
Accepted 21.02.2022

Low specificity of HLA-DR expression for diagnosis of acute promyelocytic leukemia

E.V. Mikhailova, N.S. Mochalova, S.A. Kashpor, E.A. Zerkalenskova, T.V. Konyukhova, S.A. Plyasunova,
Yu.V. Olshanskaya, I.I. Kalinina, M.A. Maschan, A.A. Maschan, G.A. Novichkova, A.M. Popov

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

Contemporary therapy of acute promyelocytic leukemia (APL) is based on the use of all-trans retinoic acid, which is effective against tumor cells harboring *RARα* gene rearrangements (most common – *t(15;17)(q24;q21)/PML::RARα*). In several studies, it was suggested to use typical immunophenotypic features of APL (HLA-DR-negativity, etc) for prediction of *RARα* rearrangements presence. In this study, we aimed to evaluate the range of genetic aberrations that could be found in the HLA-DR-negative acute myeloid leukemia (AML). Our study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Among studied 806 pediatric AML patients, HLA-DR-negativity was found in 253 cases. Only in 45.4% of them *t(15;17)(q24;q21)/PML::RARα* was found, while in remaining 54.6% normal karyotype or other genetic aberrations without *RARα* involvement. Frequency of the most common immunophenotypic features of APL, such as total CD117, CD33 and MPO expression with the lack of CD34, was higher in patients with *t(15;17)(q24;q21)/PML::RARα*, although only two thirds of APL cases were found to have all these signs. Moreover, the percentage of cells positive or negative for mentioned antigens varied significantly in APL group. Thus we can conclude, that all "typical" immunophenotypic characteristics of APL including HLA-DR-negativity, are very unspecific and cannot be used for reliable prediction of presence of *t(15;17)(q24;q21)/PML::RARα*.

Key words: acute myeloid leukemia, acute promyelocytic leukemia, flow cytometry, children

Mikhailova E.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 42–48.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-42-48

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) с перестройкой гена *RARα* является подтипом острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), который характеризуется агрессивным течением заболевания. Пациенты с ОПЛ подвержены развитию угрожающих жизни состояний на фоне быстро развиваю-

щейся коагулопатии, требующей незамедлительного начала специфической терапии. В основе такой терапии лежат препараты полностью транс-ретиновой кислоты (АТРА), которые не только драматически снижают раннюю летальность, но и столь же драматически улучшают долгосрочные результаты

терапии. При этом ATRA эффективна только в отношении клеток с $t(15;17)(q24;q21)/PML::RAR\alpha$ или $t(5;17)(q35;q21)/NPM::RAR\alpha$ [1]. В связи с этим постановка диагноза ОПЛ с назначением специфической для этого варианта лейкоза терапии возможна только при выявлении данных генетических аномалий при проведении кариотипирования, флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) и/или полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) [2].

Авторы ряда исследований предлагают использовать некоторые особенности иммунофенотипа опухолевых клеток для предсказания наличия перестройки гена $RAR\alpha$. В первую очередь это касается маркера HLA-DR, который часто экспрессируется опухолевыми клетками при разных подтипах ОМЛ, но не при ОПЛ [3]. Кроме того, ОПЛ от других субвариантов ОМЛ отличает яркая экспрессия CD117, CD33, MPO, а также отсутствие экспрессии маркера ранних гемопоэтических предшественников CD34 [4, 5]. Тем не менее вопрос, насколько данные иммунофенотипические характеристики опухолевой популяции (в частности негативность по HLA-DR) специфичны именно для ОПЛ и могут ли они являться надежными индикаторами наличия перестройки гена $RAR\alpha$, остается открытым.

Целью настоящего исследования являлось изучение спектра генетических аномалий HLA-DR-негативных ОМЛ у детей, а также сопоставление частоты встречаемости «характерных» для ОПЛ иммунофенотипических особенностей при ОМЛ с перестройкой гена $RAR\alpha$ и без нее.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования были проанализированы образцы костного мозга (КМ) 806 детей в возрасте от 3 дней до 18 лет с диагнозом ОМЛ, проходивших иммунофенотипическую диагностику в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России с января 2018 г. по октябрь 2021 г. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Иммунофенотипирование опухолевой популяции производили на проточных цитометрах Navios (3 лазера, 10 цветов; Beckman Coulter, США) и FACS Canto II (3 лазера, 8 цветов; Becton Dickinson, США). Панель для определения иммунофенотипа популяции опухолевых клеток содержала меченные флюорохромами антитела, указанные в таблице 1.

Анализ данных иммунофенотипического исследования проводили с использованием программного обеспечения Kaluza 2.1 (Beckman Coulter, США). Анализировали не менее 10 000 ядросодержащих клеток. Выделение опухолевых клеток на точечных графиках производили по экспрессии маркера CD45 и значениям

Таблица 1

Перечень антител, использованных в исследовании

Table 1

A list of antibodies used in the study

Флуорохромы Fluorochromes	Моноклональные антитела Monoclonal antibodies
FITC	CD56, CD66b, Lys, CD4, CD61, CD38, CD15, CD34, CD4
PE	CD117, NG2, MPO, CD11a, CD99, CD371, CD2, CD7, CD19, CD13, HLA-DR, CD123, CD65
PerCP/ PerCP-Cy5.5	CD7, CD14, CD3, HLA-DR, CD123, CD22, CD14, CD117, CD45
PE-Cy7	CD19, CD11b, CD22, CD64, CD41a, CD33, CD3, CD11b, CD5
APC	CD34, CD2, CD303, CD99, CD371, CD13, CD79a, CD11c, CD5, CD7, CD19, CD56
APC-Cy7/APC-Alexa 750	CD45, CD45RA, CD11b, CD3
Pacific Blue/BV421	CD33, CD13, CD79a, CD5, HLA-DR, CD10, CD235a, CD2, CD7, CD13
Krome Orange/BV510	CD3, CD11c, CD15, CD203c, CD45, CD3, CD4, CD11b
ECD	CD34, CD56
APC-Alexa 700	CD123, CD14, CD4

параметра бокового светорассеяния (SSC). Популяцию клеток ОМЛ считали позитивной, если 20% опухолевых клеток и более экспрессировали мембранный маркер или 10% – внутриклеточный [6].

В каждом образце КМ проводили оценку уровня экспрессии маркеров CD117, CD34, CD33, MPO, а также наиболее часто коэкспрессируемых при ОМЛ лимфоидных маркеров CD19, CD7, CD2, CD56. За количественный показатель уровня экспрессии была принята доля позитивных по конкретному маркеру клеток опухолевой популяции (в процентах). За тотальную экспрессию маркера опухолевыми клетками была принята величина 80% позитивных клеток опухолевой популяции и более.

Стандартное кариотипирование образцов КМ проводили методом G-дифференциального окрашивания хромосом после культивирования без митогенной стимуляции [7]. Наличие перестройки гена $RAR\alpha$ определяли методом FISH с транслокационной пробой Kreatech ON $PML::RAR\alpha$ (Leica Biosystems, Нидерланды) и пробой Vysis LSI $RAR\alpha$ (Abbott Molecular, США) на разрыв гена $RAR\alpha$. Для исключения криптических перестроек хромосомных регионов 15q22–24 и 17q21.1 проводили анализ экспрессии химерного транскрипта $PML::RAR\alpha$ методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени [8]. Другие значимые хромосомные транслокации определяли методом FISH с соответствующими пробами. Мутационный статус генов, участвующих в патогенезе ОМЛ, определяли методами прямого секвенирования по Сэнгеру, фрагментного анализа и высокопроизводительного секвенирования (QIaseq Human Myeloid Neoplasms Panel, Qiagen, Германия) на платформе Illumina MiSeq (Illumina, США) в соответствии с классификацией и диагностическими

критериями миелоидных неоплазий Всемирной организации здравоохранения [9]. Для исключения редких перестроек гена *RARα* у 3 пациентов с HLA-DR-негативным ОМЛ, имеющим морфологические признаки МЗ-варианта по классификации FAB, было проведено секвенирование полного транскриптома (NEBNext Ultra II Directional RNA, NEB, США) на платформе Illumina NextSeq (Illumina, США).

Для сравнения частоты встречаемости иммунофенотипических характеристик в разных генетических подгруппах использовался критерий χ^2 с уровнем статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди исследованных пациентов с ОМЛ HLA-DR-негативными оказались 253 (31,4%) случая, которые и были выбраны для дальнейшего анализа. Цитогенетическое исследование было проведено у 218 (86,2%) из 253 пациентов. Характерная для ОПЛ перестройка гена *RARα* (а именно $t(15;17)(q24;q21)/PML::RARα$) была выявлена лишь в 99 (45,4%) случаях HLA-DR-негативного ОМЛ, остальные 119 (54,6%) случаев относились к другим генетическим группам (рисунки 1). Все 78 случаев с перестройкой гена *RARα*, для которых выполнили цитоморфологическое исследование, были отнесены к варианту МЗ по FAB. При этом только 5 случаев (6,3%) HLA-DR-негативных ОМЛ без перестройки гена *RARα* имели морфологические признаки МЗ-варианта, в остальных 75 случаях опухолевые клетки были отнесены к другим вариантам по классификации FAB (рисунки 2).

Из 99 случаев ОМЛ с $t(15;17)(q24;q21)/PML::RARα$ яркая экспрессия маркера ранних миелоидных пред-

шественников CD117 на 80% опухолевых клеток и более была выявлена в 84 (84,8%) случаях, МРО – в 93 (93,9%) случаях, CD33 – во всех 99 (100%) случаях. При этом отсутствие экспрессии CD34 отмечалось у 82 (82,8%) пациентов. Среди случаев ОПЛ менее всего отличался процент опухолевых клеток, позитивных по CD33: данная величина в выборке пациентов варьировала от 90 до 100%. Доля позитивных клеток по остальным 3 маркерам отличалась значительно: CD117 – 23–100%, МРО – 41–100%, CD34 – 0–99%. Примеры графиков, отображающих различные уровни экспрессии CD117, CD34 и МРО при ОПЛ, изображены на рисунке 3. Сочетание в опухолевой популяции высокого уровня экспрессии CD117, CD33, МРО и негативности по CD34 наблюдалось лишь у 66 (61,1%) пациентов с данной цитогенетической перестройкой (таблица 2).

Среди 119 пациентов с HLA-DR-негативным ОМЛ без перестройки гена *RARα* CD117 тотально экспрессировался в 71 (59,7%) случае, CD33 – в 97 (81,5%) случаях, МРО – в 20 (16,9%) случаях. Отсутствие экспрессии на опухолевых клетках CD34 наблюдалось в 60 (50,4%) случаях. При этом доля позитивных опухолевых клеток по всем 4 маркерам внутри данной группы варьировала от 0 до 100%. Сочетание всех 4 характеристик было выявлено всего у 4 (3,4%) пациентов с HLA-DR-негативным ОМЛ без перестройки гена *RARα*. Следует отметить, что доля больных с данными характеристиками экспрессии 4 маркеров достоверно различается в группах HLA-DR-негативных ОМЛ с перестройкой гена *RARα* и без нее (таблица 2).

В 35 (38,9%) из 90 случаев ОПЛ на опухолевой популяции выявлялась экспрессия хотя бы одного

Рисунок 1
Спектр генетических aberrаций опухолевых клеток при HLA-DR-негативных ОМЛ у детей ($n = 218$)

Figure 1
The spectrum of genetic aberrations of tumor cells in children with HLA-DR-negative AML ($n = 218$)

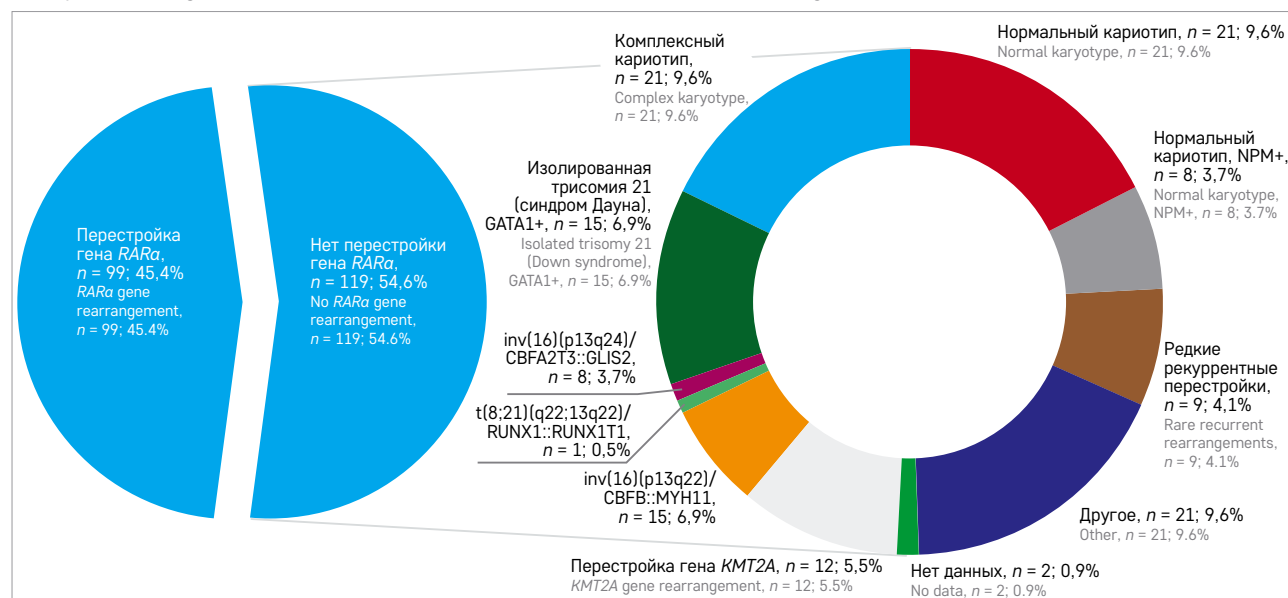
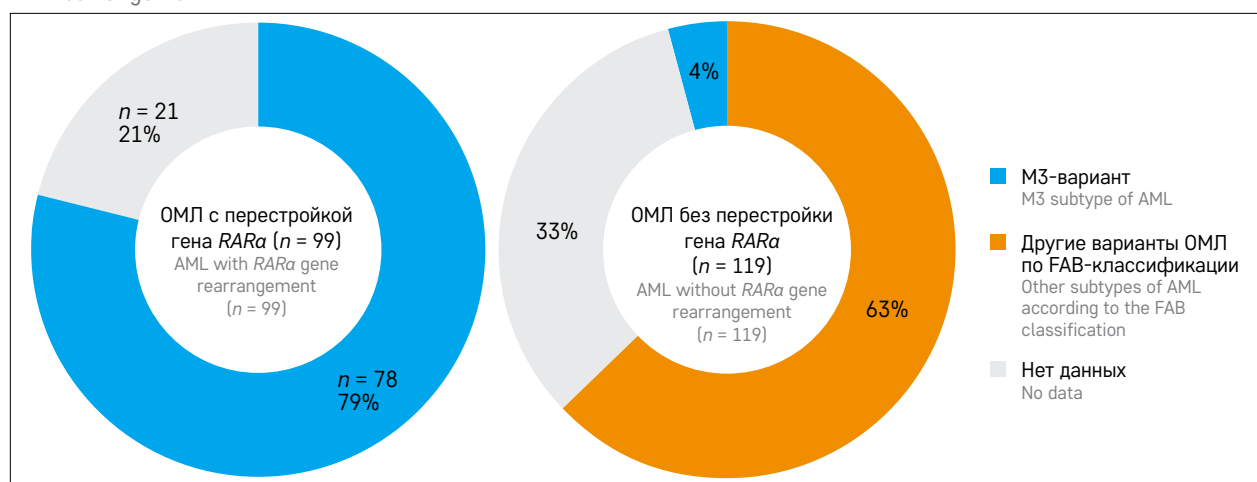


Рисунок 2

Доля случаев HLA-DR-негативных ОМЛ с М3-вариантом по FAB-классификации в зависимости от наличия перестройки гена *RARα*

Figure 2

The percentage of HLA-DR-negative AML M3 cases (according to the FAB classification) based on the presence or absence of *RARα* rearrangement



из наиболее часто встречающихся при ОМЛ лимфоидных маркеров – CD7, CD19, CD56, CD2. Чаше других при ОПЛ отмечалось наличие CD2 – 24 (26,7%) из 90 случаев, CD7 экспрессировался у 2 (2,0%) из 99 пациентов, CD19 – у 12 (12,1%) из 99 пациентов, CD56 – у 6 (26,7%) из 99 пациентов (таблица 3). Для ОМЛ без перестройки гена *RARα* доля случаев с наличием хотя бы 1 из 4 коэкспрессируемых молекул оказалась значительно выше, чем при ОПЛ, – 88 (77,9%) из 113 случаев ($p < 0,0001$). Самым часто встречаемым лимфоидным маркером в данной группе ОМЛ являлся CD7 – экспрессия в 59 (49,6%) из 119 случаев, экспрессия CD56 была выявлена в 48 (40,3%) из 119 случаев, CD2 – в 22 (19,5%) из 113 случаев, CD19 – в 2 (1,7%) из 119 случаев (таблица 3). Частота встречаемости экспрессии маркеров CD7, CD19 и CD56 при этом статистически отличалась у пациентов с ОПЛ и ОМЛ без перестройки гена *RARα*.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенный нами анализ случаев HLA-DR-негативного ОМЛ у детей показал, что данная группа лейкозов является крайне гетерогенной. Характерная для ОПЛ перестройка гена *RARα* выявлена лишь в 45,4% случаев, в то время как остальные случаи ОМЛ относились к разнообразным генетическим подгруппам (рисунок 1). Подобное распределение случаев ОПЛ и иных ОМЛ в группе HLA-DR-негативных ОМЛ было получено М. Wetzler: среди 43 HLA-DR-негативных ОМЛ лишь в 20 наблюдениях была выявлена перестройка гена *RARα* [3]. Кроме того, имеются данные о редких случаях ОПЛ, клетки которых экспрессируют HLA-DR [10–12]. Данные факты говорят о низкой специфичности отсутствия экспрессии антигена HLA-DR для ОПЛ и невозмож-

ности использования его в качестве диагностического критерия для предсказания наличия $t(15;17)(q24;q21)/PML::RARα$ в опухолевых клетках.

Высокий уровень экспрессии CD117, CD33, MPO и отсутствие экспрессии CD34, как и HLA-DR-негативность, считаются некоторыми исследователями особенностями, которые отличают ОПЛ от других типов ОМЛ [4]. В нашем исследовании данные иммунофенотипические характеристики опухолевых клеток по отдельности достоверно более часто выявлялись при ОПЛ, чем при других формах HLA-DR-негативных ОМЛ (таблица 2), тем не менее речь идет лишь о более высокой частоте встречаемости, а не о наличии данных характеристик исключительно у пациентов с ОПЛ. Добавление к негативности по HLA-DR одновременно всех 4 особенностей действительно создает более характерную для ОПЛ картину иммунофенотипа, тем не менее в нашей выборке ОПЛ всем этим характеристикам соответствовало всего 66,7% случаев, что говорит о наличии гетерогенности профиля экспрессии данных маркеров в этой генетической группе. W. Gorszcusa и соавт. показали наличие нескольких иммунофенотипических паттернов, характерных для разных вариантов ОПЛ: классический, характерный для гипергранулярной формы ОПЛ (высокий показатель SSC, $CD117^+ CD34^- CD33^{++}$), гипогранулярный (низкий показатель SSC, $CD34^+ CD2^+$), а также вариант сочетания опухолевых клеток (низкий показатель SSC, $CD13^+ CD33^+ CD34^+ CD117^+ CD2^+$) с нормальными миелоидными предшественниками [13]. Помимо наличия иммунофенотипической гетерогенности внутри группы ОПЛ, в нашем исследовании в 3,4% случаев ОМЛ без перестройки гена *RARα* были одновременно выявлены характерные для ОПЛ позитивность опухолевых клеток по CD117, CD33, MPO и негативность по CD34 (рисунок 4),

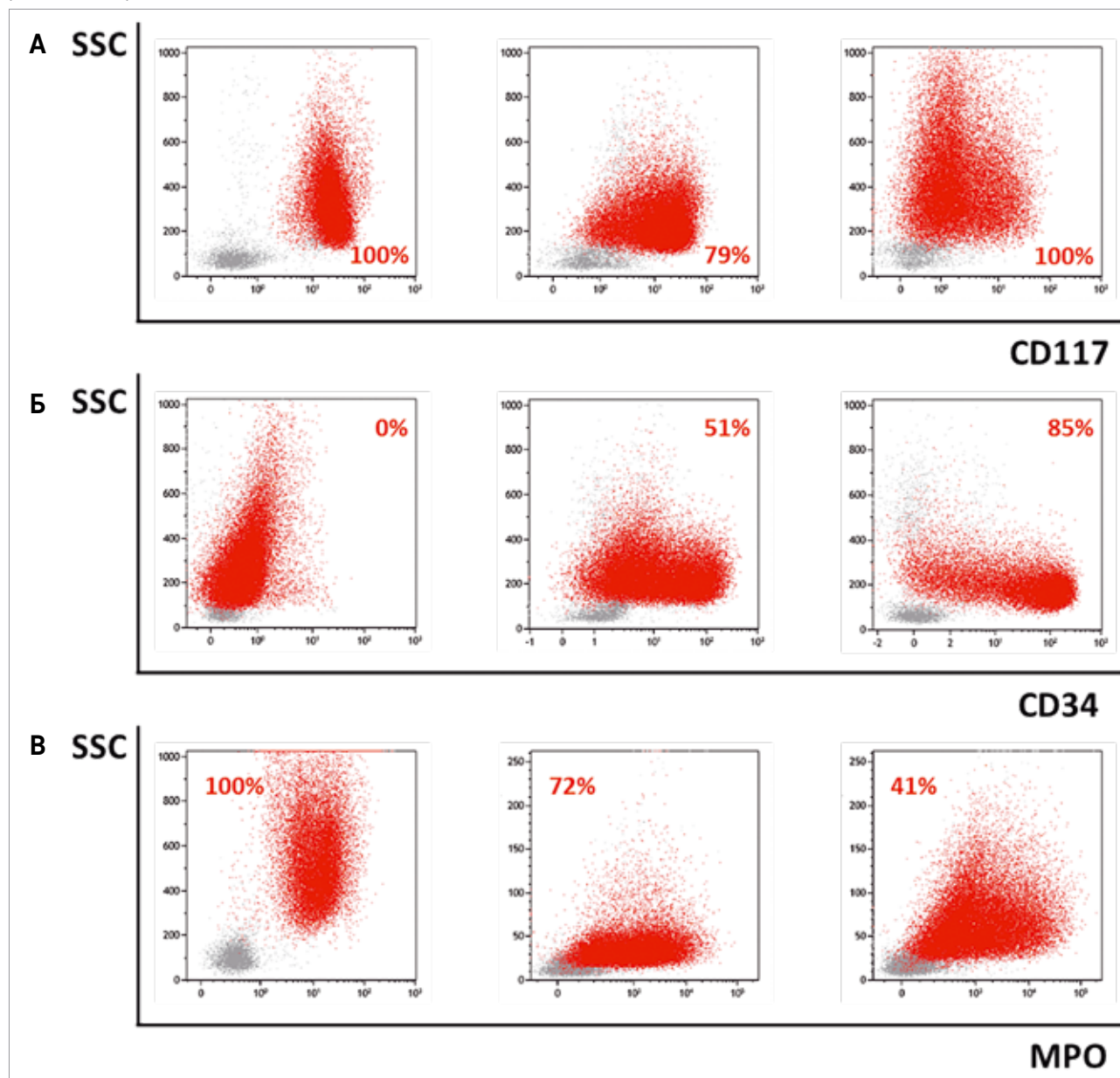
Рисунок 3

Примеры различных вариантов экспрессии характерных антигенов на клетках ОПЛ: А – CD117; Б – CD34; В – МРО. Опухолевые клетки обозначены красным цветом, все остальные ядросодержащие клетки – серым; красным шрифтом обозначена доля опухолевых клеток, позитивных по конкретному маркеру

Figure 3

Examples of various expression patterns of typical antigens on acute promyelocytic leukemia cells: А – CD117, Б – CD34, В – МРО

Tumor cells are represented in red, all other nucleated cells are represented in grey; values in red font show the percentage of tumor cells positive for a specific marker; SSC – side scatter



что указывает на отсутствие уникальной ценности данных параметров для дифференциальной диагностики ОПЛ от иных форм ОМЛ.

Профиль коэкспрессируемых молекул лимфоидной линии дифференцировки также не оказался уникальным для ОПЛ: несмотря на то, что экспрессия CD2 при данном заболевании встречается несколько чаще, чем при других вариантах HLA-DR-негативного ОМЛ, этот антиген не является строго специфичным для данной генетической группы: в нашем исследовании CD2-позитивными оказались некоторые случаи ОМЛ с нормальным кариотипом, изоли-

рованной трисомией по хромосоме 21, перестройкой гена *KMT2A* и другими генетическими аномалиями.

Постановка диагноза ОПЛ должна основываться на выявлении в опухолевых клетках перестройки гена *RARα*, так как применяемые для лечения данного заболевания препараты полностью транс-ретиновой кислоты эффективны только в отношении клеток с данным генетическим дефектом. Несмотря на то, что довольно часто опухолевые клетки ОПЛ имеют характерные особенности иммунофенотипа, внутри нозологической группы существуют иммунофенотипические вариации опухолевых клеток, что не

Рисунок 4
Пример одинаковой экспрессии маркеров HLA-DR, CD117, CD33, CD34, MPO, CD45 на клетках ОМЛ с перестройкой (А) и без перестройки (Б) гена *RARα*

Figure 4
An example of similar expression of HLA-DR, CD117, CD33, CD34, MPO, CD45 markers on AML cells with *RARα* gene rearrangements (A) and without *RARα* gene rearrangements (B)

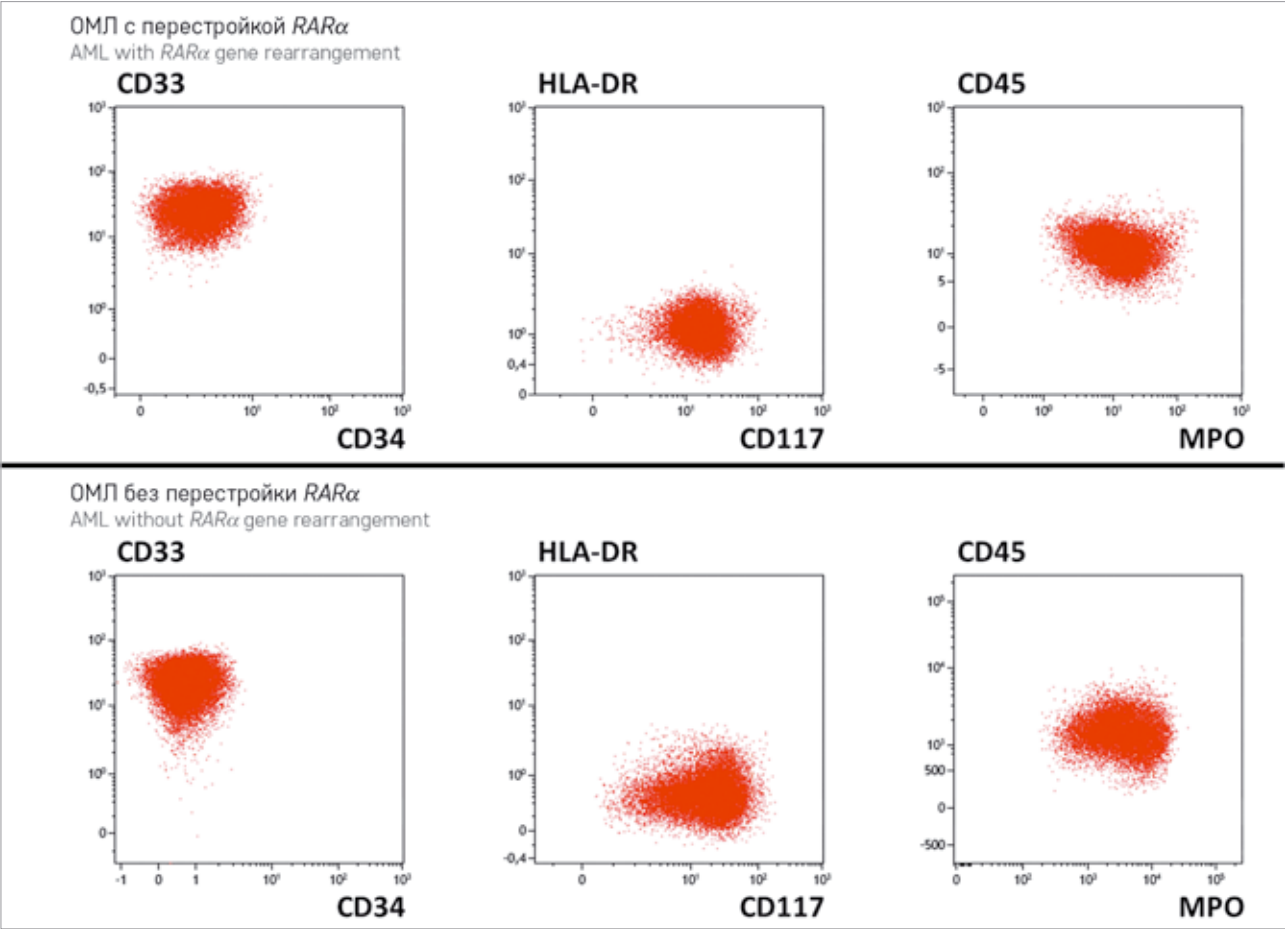


Таблица 2
Частота встречаемости высокого уровня экспрессии CD117, CD33, MPO и отсутствия экспрессии CD34 на опухолевых клетках HLA-DR-негативных ОМЛ в зависимости от наличия или отсутствия перестройки гена *RARα*

Table 2
The frequency of high expression of CD117, CD33, MPO and the absence of CD34 expression on tumor cells in patients with HLA-DR-negative acute myeloid leukemia (AML) according to the presence or absence of the *RARα* gene rearrangement

Параметр Parameter	CD117 ≥ 80%	CD33 ≥ 80%	MPO ≥ 80%	CD34 < 20%	Наличие всех характеристик The presence of all characteristics
PML:: <i>RARα</i> (+)	84/99 (84,8%)	99/99 (100,0%)	93/99 (93,9%)	82/99 (82,8%)	66/99 (66,7%)
PML:: <i>RARα</i> (-)	71/119 (59,7%)	97/119 (81,5%)	20/118 (16,9%)	60/119 (50,4%)	4/118 (3,4%)
<i>p</i>	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Таблица 3
Частота встречаемости экспрессии лимфоидных маркеров CD7, CD19, CD56 и CD2 на опухолевых клетках HLA-DR-негативных ОМЛ в зависимости от наличия или отсутствия перестройки гена *RARα*

Table 3
The frequency of expression of lymphoid markers such as CD7, CD19, CD56 and CD2 on tumor cells in patients with HLA-DR-negative AML according to the presence or absence of the *RARα* gene rearrangement

Параметр Parameter	CD7	CD19	CD56	CD2	Наличие хотя бы одного из маркеров The presence of at least one marker
PML:: <i>RARα</i> (+)	2/99 (2,0%)	12/99 (12,1%)	6/99 (6,1%)	24/90 (26,7%)	35/90 (38,9%)
PML:: <i>RARα</i> (-)	59/119 (49,6%)	2/119 (1,7%)	48/119 (40,3%)	22/113 (19,5%)	88/113 (22,1%)
<i>p</i>	< 0,0001	0,001	< 0,0001	0,225	< 0,0001

позволяет использовать иммунофенотипирование как скрининговый метод для выявления $t(15;17)(q24;q21)/PML::RAR\alpha$.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при спонсорской поддержке фонда «Наука – Детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Mikhailova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3450-0498>
Mochalova N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9473-6398>
Kashpor S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5220-7412>
Zerkalnikova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9634-5828>
Konyukhova T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6271-7435>
Plyasunova S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4503-0735>
Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>
Kalinina I.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>
Maschan M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>
Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>
Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>

Литература

1. Grimwade D., Lo Coco F. Acute promyelocytic leukemia: a model for the role of molecular diagnosis and residual disease monitoring in directing treatment approach in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2002; 16 (10): 1959–73.
2. Zhao J., Liang J.W., Xue H.L., Shen S.H., Chen J., Tang Y.J., et al. The genetics and clinical characteristics of children morphologically diagnosed as acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 2019; 33 (6): 1387–99.
3. Wetzler M., McElwain B.K., Stewart C.C., Blumenson L., Mortazavi A., Ford L.A., et al. HLA-DR antigen-negative acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2003; 17 (4): 707–15.
4. Mosleh M., Mehrpouri M., Ghaffari S., Saei Z., Agaeipoor M., Jadali F., et al. Report of a new six-panel flow cytometry marker for early differential diagnosis of APL from HLA-DR negative Non-APL leukemia. *Scand J Clin Lab Invest* 2020; 80 (2): 87–92.
5. Chen Z., Li Y., Tong Y., Gao Q., Mao X., Zhang W., et al. Stepwise discriminant function analysis for rapid identification of acute promyelocytic leukemia from acute myeloid leukemia with multiparameter flow cytometry. *Int J Hematol* 2016; 103 (3): 306–15.
6. Bene M.C., Castoldi G., Knapp W., Ludwig W.D., Matutes E., Orfao A., et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995; 9 (10): 1783–6.
7. Den Nijs J.I., Gonggrijp H.S., Augustinus E., Leeksa C.H. Hot bands: a simple G-banding method for leukemic metaphases. *Cancer Genet Cytogenet* 1985; 15 (3–4): 373–4.
8. Gabert J., Beillard E., van der Velden V.H., Bi W., Grimwade D., Pallisaard N., et al. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia – a Europe Against Cancer program. *Leukemia* 2003; 17 (12): 2318–57.
9. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M.J., Le Beau M.M., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127 (20): 2391–405.
10. Mendoza A.S., Qing X., Dongo M., Lasky J., Panosyan E., Cai J. HLA-DR antigen-positive acute promyelocytic leukemia. *Exp Mol Pathol* 2016; 101 (2): 197–200.
11. Patteet L., Vermeulen K., Pieters K., Van Assche E., Vrelust I., Gaddisseur A., et al. A hypogranular variant of acute promyelocytic leukaemia showing a heterogenic immunophenotype with CD34, CD2, HLA-DR positivity: a case report and review of the literature. *Acta Clin Belg* 2012; 67 (1): 34–8.
12. Devi K., Ali N. The curious case of HLA-DR-positive APL. *Clin Case Rep* 2021; 9 (2): 825–9.
13. Gorczyca W. Acute promyelocytic leukemia: four distinct patterns by flow cytometry immunophenotyping. *Pol J Pathol* 2012; 63 (1): 8–17.

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 04.12.2021
Принята к печати 10.01.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-50-55

Left ventricular function in pediatric all survivors using speckle-tracking echocardiography and its relation to N-terminal brain natriuretic peptide

F.H. El Rashedi, M.A. Soliman, M.A. El-Hawy, A.M. El-Hawwary, A. Sobhy, D.M. Elan

Menoufia University, Menoufia, Egypt

Correspondence:

Mahmoud Ahmed El-Hawy,
Pediatrics Department,
Faculty of Medicine, Menoufia University,
Shebin el Kom, 32511 Menoufia, Egypt
E-mail: mahmodelhawy18@yahoo.com

The aim of the present research is to investigate cardiac abnormalities using plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and speckle-tracking echocardiography in asymptomatic pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) survivors who received cardiotoxic drugs during their treatment. The Institutional Review Board (IRB) of the Menoufia Faculty of Medicine approved the study. Research work was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. 40 pediatric ALL survivors and 25 healthy children were enrolled. Complete blood cell count, renal function tests and liver function tests, iron & lipid profile, fasting blood sugar and plasma NT-proBNP level in addition to conventional and speckle-tracking Echocardiography were done. NT-proBNP was highly more significant in survivors than controls. Cardiac parameters as LV global longitudinal systolic peak strain (GLPS) of the three apical views, the GLPS of apical four chamber view (GLPS-A4C), the GLPS of apical two chamber view (GLPS-A2C), the GLPS of apical long axis view (GLPS-LAX), and the "NT-proBNP levels were significantly higher in survivors when compared to controls". NT-proBNP and 2-D speckle tracking echo show promise in detecting cardiac dysfunction in childhood cancer survivors beyond what is detected by conventional echocardiography. So, it should be added to the follow-up studies of CCS.

Key words: *N-terminal pro brain natriuretic peptide, 2-D speckle tracking echocardiography, acute lymphoblastic leukemia, survivors*

El Rashedi F.H., et al. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2022; 21 (1): 50–55.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-50-55

Long-term complications of chemotherapy are varied and common. The cardiovascular-related complications are of particular concern. Survivors are eight times more likely to die from cardiac causes and 15 times more likely to experience congestive heart failure (CHF) than the general population. Their increasingly higher risk of cardiac death is associated with exposure to cardiotoxic treatments [1]. Anthracyclines are widely used antineoplastic agents for the treatment childhood malignancies. Almost 60% of children with cancer receive anthracyclines as a part of their treatment [2]. Doxorubicin is one of the most effective available anthracycline chemotherapeutic agents that have been widely used in the treatment of pediatric malignancies. Its efficacy is often limited by its associated cardiotoxicity, which leads to cardiomyopathy that may evolve into heart failure. Cardiotoxicity can arise acutely, during or shortly after treatment. cardiotoxicity can also occur late with some individuals showing initial clinical signs of toxicity years post therapy. Regardless of dose in the form of cardiac arrhythmias, pericarditis, potentially fatal CHF and acute pulmonary edema can occur during doxorubicin therapy [2]. Cardiotoxic treatments are also associated with subclinical changes in left ventricular (LV) structure and function that commonly

include decreased LV wall thickness and increased LV systolic wall stress (afterload), which can progress to clinically relevant disease. Subclinical cardiac abnormalities are persistent and progressive after anthracycline therapy and can lead to significant clinical symptoms but in many cases, cardiac abnormalities normalize post therapy [3]. Natriuretic peptides are produced within the heart and released into the circulation in response to increased wall tension, reflecting increased volume or pressure overload. Under pathologic stimuli, the prohormone brain natriuretic peptide (BNP) is synthesized, cleaved to BNP, releasing N-terminal fragment of the BNP (NT-proBNP) [4]. The 2-dimensional strain echocardiography is an echocardiographic modality based on measurement of myocardial deformation using speckle-tracking. Myocardial strain and strain rate imaging have been demonstrated to have potential value for the quantification of global and regional systolic and diastolic myocardial function. It seems that regional dysfunction can be detected earlier than global dysfunction [5]. Early and accurate diagnosis of ventricular dysfunction in asymptomatic cardiac patients may permit a prompt onset of therapy of subclinical cardiotoxicity before the development of life-threatening complications [6].

MATERIALS AND METHODS

This study was performed on 40 pediatric patients (24 males and 16 females) with mean age (11.15 ± 3.94) years who finished their chemotherapy treatment in the Hematology and Oncology Unit, Pediatric Department, Menoufia University Hospitals during their follow-up visits. All the patients were treated by chemotherapy according to the approved protocol of the unit (total XV (with no radiotherapy or stem cell transplantation). The study was conducted from October 2018 to March 2020. Also, the study included 25 healthy children with matched age and sex as controls. Written informed consent was obtained from each patient's legal guardians as well as permission from the faculty ethical committee. The following broad inclusion and exclusion criteria were used: Inclusion criteria: Pediatric Childhood Cancer survivors (CCS) who received anthracycline in the form of Doxorubicin as part of their treatment protocol at least 6 months after finishing chemotherapy. Excluded subjects: those with any cardiac disease either, congenital or acquired, any associated systemic disease that can affect the cardiac function e.g., hypertension, and/or medication that can affect cardiac function, such as angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, diuretics, or beta-blockers. All the groups studied were subjected to: detailed history taking & examination (general and local), laboratory investigations including routine complete blood cell count, renal function tests and liver function tests, iron & lipid profile, fasting blood sugar and plasma NT-proBNP level. Venous blood samples were obtained from an indwelling catheter after 30 minutes of rest in supine position. The blood samples were withdrawn into chilled tubes containing EDTA. The whole blood was centrifuged; plasma was decanted, immediately frozen, and stored at -27°C until assayed (within 6 months after sampling). Plasma concentration of NT-proBNP was measured by electrochemiluminescence immunoassay. The normal NT-proBNP levels were very high after birth, then decreased drastically in the first days. The peptide levels continued to decline gradually with age, showing a significant decrease between the ages of 1 month and 18 years. [7]. Imaging: conventional & speckle echocardiography was performed by the same cardiologist who was blinded to the clinical details. For all patients, standard measurements were LV posterior wall thickness at diastole (LVPW), interventricular septum thickness at diastole (IVS), LV dimensions at end-systole (LVES), and LV dimensions at end-diastole (LVED). Shortening fraction (FS) and ejection fraction (EF) of the LV were calculated from M-mode measurements of LV dimensions at the level of mitral valve

leaflets in parasternal long-axis view. Diastolic functions of the left ventricle were measured (peak early (E) and late (A) diastolic wave velocities of the mitral valve as well as E/A ratio). All measurements were compared with the normal values of LVPW, IVS, LVES, and LVED which were taken from the standard tables according to ages and BSA [8]. An EF of less than 55% and FS of less than 29% were considered abnormal [9]. Speckle-tracking echocardiography: for measurement of LV longitudinal strain, two-dimensional loop views from four-chamber, three-chamber and two-chamber views were obtained. All recordings included at least three cardiac cycles stored for off-line analysis. Stored images were opened by the machine software, which automatically brought up the end-systolic frame of the cardiac cycle. In the end-systolic frame, endocardial border was traced manually, beginning at one end of the mitral annulus and ending at the other end. The software after that generated a region-of-interest (ROI) that included the entire myocardial thickness. The ROI was adjusted to achieve a satisfactory image by the cardiologist.

The software after that tracked the myocardial speckles frame by frame and generated moving images displaying the tracking. Careful visual inspection of the moving image was done to determine the adequacy of the tracking. If the tracking wasn't accurate, readjustment of the ROI or selection of a new ROI was done. The software at last divided the LV myocardium into six segments and generated segmental and global longitudinal strain. As the myocardium usually shortens in longitudinal direction during systole, the longitudinal strain was displayed below the baseline. The apical long-axis image (i.e. three-chamber view) was analyzed. In this view, the movement of aortic leaflets helped in timing the aortic valve closure, which was essential for the software to perform the deformation analysis. The same process was repeated with the apical four chambers and two-chamber images. The strain values for all the segments were recorded and averaged to obtain the global longitudinal strain. The ultrasound system also provided Bull's eye display of the regional and global longitudinal strain [10]. The results were collected, tabulated and statistically analyzed by SPSS (Statistical Package for Social Science) version 22.0 on IBM compatible computer. Two types of statistics were used: descriptive statistics: e.g. percentage (%), mean and standard deviation (SD). Analytic statistics: e.g. Chi-squared test (χ^2), Student t-test, Mann-Whitney test (U) (non-parametric test), Pearson's correlation and Spearman's correlation are tests used to measure the association between two variables. Correlation coefficient test (r) results may be positive (+) or negative (–) correlation. A p -value of < 0.05 was considered statistically signifi-

cant. A p -value of < 0.0001 was considered statistically highly significant [11].

RESULTS

The results of this study are shown in *tables 1–3*. *Table 1* showing the age and gender of studied groups. With regards to relation of conventional Echocardiographic parameters and NT-proBNP, EF and FS (which represents the LV systolic function) were significantly lower in the survivors' group than in the control group, though still within the normal values. NT-proBNP was significantly higher in the survivors group than in control group while there was no significant difference in LVEDD and LVESD (*table 1*). In this study, there was significant positive correlation with each of the following (duration of chemotherapy, cumulative dose of Doxorubicin, triglycerides (TG) and low-density lipoproteins (LDL)) while there was no significant correlation between NT-proBNP and each of the following (age at diagnosis, height, weight, body mass index (BMI), hemoglobin (Hb), creatinine, lipid profile, serum ferritin, glucose, LVESD, LVEDD, FS, EF, E, A and E/A ratio) (*table 2*). Results showed that analysis of the LV global longitudinal systolic peak strain (GLPS) of the three apical views, the GLPS of apical four chamber view (GLPS-A4C), the GLPS of apical two chamber view (GLPS-A2C), the GLPS of apical long axis view (GLPS-LAX), and the average GLPS (GLPS-Avg) were significantly lower in the survivors group than in the control group (*figure 1*). In addition, there was no significant correlation between (GLPS-Avg) and each of the following: age at study, age at diagnosis, duration of chemotherapy, cumulative dose of Doxorubicin, height, weight, BMI, Hb, serum ferritin, creatinine, glucose, lipid profile, LVEDD, LVESD, EF%, FS% & E/A ratio (*figure 2*).

DISCUSSION

Anthracycline-induced cardiotoxicity is suggested to be through production of oxygen free radicals, highly reactive hydroxyl radicals and peroxynitrite which induce apoptosis and cardiac myocytes damage as the heart is particularly poorly protected against oxidative stress Chatterjee et al. [12]. Natriuretic peptides are released by the myocardium in response to volume and pressure overload Horacek et al. [13]. Speckle tracking Echocardiography (STE) is based on the analysis of discrete areas of the myocardial wall, referred to as "speckles"; any modification of each speckle can be tracked, frame by frame, in any direction of the imaging plane, and parameters of velocity, strain, and strain rate can be evaluated Mor-Avi et al. [14]. There is a growing interest in the use of biomarkers & STE for detection of anthracycline-induced cardiotoxicity.

In the present study, EF, and FS (which represents the LV FS) were significantly lower in the survivors group than in the control group though still within the normal values. No significant difference in LVEDD and LVESD was detected (*table 1*). Results are in consistency with study of Cheung et al. [15]. They found that of the 36 patients, 28 (78%) had a LVEF $\geq 50\%$. Also, EF values were significantly lower in the patient group (54.2 ± 5.8 vs $58.6 \pm 5.7\%$, $p = 0.01$). Also, Ylänen et al. [16]. showed that the survivors group had lower

Table 1

Comparison between the studied groups regarding conventional Echocardiographic parameters and NT-proBNP

Data	Studied group (n = 65)		Test of significance	p-value
	survivors (n = 40)	control (n = 25)		
LVEDD: Mean $\pm$ SD Range	38.8 $\pm$ 3.85 31–48	39.2 $\pm$ 5.5 30–49	T 0.305	0.706 NS
LVESD: Mean $\pm$ SD Range	26.1 $\pm$ 2.91 19–30	25.2 $\pm$ 4.91 18–34	T 0.854	0.396 NS
EF, %: Mean $\pm$ SD Range	64.5 $\pm$ 4.22 56–73	67.7 $\pm$ 2.48 63–72	T 3.37	0.001 S
FS, %: Mean $\pm$ SD Range	32.4 $\pm$ 4.22 28–41	34.2 $\pm$ 1.28 32–36	T 2.06	0.043 S
NT-proBNP: Mean $\pm$ SD Range	449.6 $\pm$ 104.7 182–597	96.3 $\pm$ 15.3 75–133	T 16.7	≤ 0.001 HS

Notes. T – Student's T test; LVEDD – LV end diastolic diameter; LVESD – LV end systolic diameter; EF – ejection fraction; FS – fractional shortening; HS – highly significant.

Table 2

Correlation of NT-proBNP with age at diagnosis, duration of chemotherapy, cumulative dose of Adriamycin, height, weight, BMI, Hb, serum ferritin, Creatinine, glucose, lipid profile and some Echo values among survivors

Parameter	NT-proBNP	
	r	p-value
Age at diagnosis years	0.256	0.112 (NS)
Duration of chemotherapy months	0.356	0.024 (S)
Cumulative dose of Adriamycin, mg/m ²	0.36	0.02 (S)
Height	0.03	0.81 (NS)
Weight	0.02*	0.90 (NS)
BMI	0.136	0.279 (NS)
Hb	01	0.22 (NS)
Serum ferritin	0.04*	0.80 (NS)
Creatinine	0.121	0.45 (NS)
Glucose	–0.06	0.69 (NS)
Cholesterol	0.08	0.61 (NS)
TG	0.262*	0.03 (S)
HDL	0.02*	0.90 (NS)
LDL	0.269	0.03 (S)
LVEDD	–0.003	0.98 (NS)
LVESD	0.136	0.279 (NS)
EF	–0.151	0.353 (NS)
FS	–1.00	0.427 (NS)
A	0.03	0.81 (NS)
E	–0.032	0.802 (NS)
E/A	–0.06	0.70 (NS)

Notes. r – correlation coefficient, Pearson correlation; * – spearman correlation.

Figure 1
LV GLPS by STE among studied groups

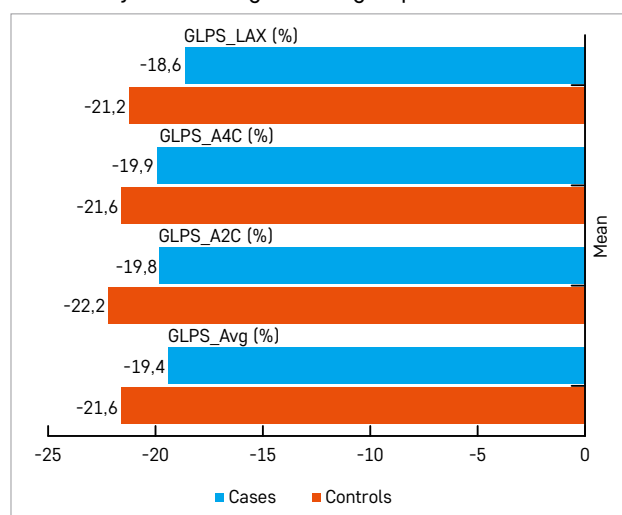
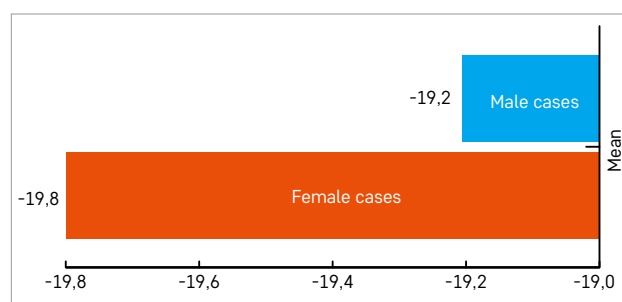


Figure 2
LV GLPS-Avg regarding gender in survivors group (%)



EF and FS compared to the control group ($p < 0.001$). NT-proBNP was significantly higher in the survivors group than control group (table 1). Data is consistent with the following: Zidan et al. [17] who performed across-sectional study on 58 asymptomatic survivors of childhood cancer. Twenty-four child showed abnormally high levels of NT-proBNP. They explained that natriuretic peptides were released by the myocardium in response to volume and pressure overload. Similarly, Armenian et al. [18], performed across-sectional study in which anthracycline-exposed CCS that show HR (high risk) survivors had significantly higher serum NT-proBNP levels (71 pg/dL) when compared with LR (low risk) survivors (37 pg/dL) and controls (26 pg/dL). There was significant positive correlation with each of the following (duration of chemotherapy, cumulative dose of Doxorubicin, TG and LDL) while there was no significant correlation between NT-proBNP and each of the following: (age at diagnosis, height, weight, BMI, Hb, creatinine, lipid profile, serum ferritin, glucose, LVESD, LVEDD, FS, EF, E, A and E/A ratio) (table 2). Results are consistent with the following studies: Zidan et al. [17] the previously mentioned study that showed that there was no significant relation between abnormal NT-proBNP levels and the gender of patients. However abnormal NT-proBNP levels were significantly

related to duration of follow-up. While, against our study, abnormal NT-proBNP levels were significantly related to age at diagnosis and cumulative anthracycline dosage ($p < 0.001$). Abnormal NT-proBNP levels were associated with younger age of patients, longer duration of follow-up, and higher cumulative anthracycline dose. Also, Mavinkurve-Groothuis et al. [19] who performed study on 122 asymptomatic CCS underwent a detailed echocardiography showed that sixteen had abnormal NT-proBNP levels compared to sex and age-appropriate norms. There was no significant relation between abnormal NT-proBNP levels and age at diagnosis, gender, follow-up duration, age at follow-up, BSA. However, abnormal NT-proBNP levels did significantly relate to cumulative anthracycline dosage as a continuous variable ($p < 0.003$). Mladosevicova et al. [20] showed that although no patient had echocardiographic abnormalities, significant differences were found in values of LV ejection fraction (LV EF). Deceleration time (DT) between survivors exposed and not exposed to anthracyclines NT-proBNP values positively correlated with ANT dose ($p = 0.0028$) but failed to correlate with LVEF ($p = 0.4245$) and DT ($p = 0.4269$).

In addition, Zidan et al. [17] in the previously mentioned study, reported that 15% had abnormal echocardiography. Abnormal LV systolic function (EF and FS) and diastolic function (E velocity and E/A ratio) were not significantly related to abnormal NT-proBNP levels. In the present study, regarding the data of Speckle Tracking Echocardiography (STE) (used to analyze the LV GLPS of the three apical views), it was found that the GLPS of apical four chamber view (GLPS-A4C), the GLPS of apical two chamber view (GLPS-A2C), the GLPS of apical long axis view (GLPS-LAX), and the average GLPS (GLPS-Avg) were significantly lower in the survivors group than the control group ($p < 0.001$) (table 3). This agrees with the Yu et al. [21]. They performed a cross-sectional study that included 134 adult CCS (mean age: 31.4 ± 8.8 years; 55% male). They have been previously treated with anthracyclines (mean cumulative dose: 320 ± 124 mg/m²), with ($n = 52$) or without ($n = 82$) mediastinal radiotherapy. They found that the mean FS,

Table 3
STE findings of LV in studied groups

Parameters	Cases (n = 40)	Controls (n = 25)	t-Test	p-value
GLPS-LAX, %: Mean $\pm$ SD Range	-18.6 $\pm$ 2.7 (-22.9) – (-8.1)	-21.2 $\pm$ 0.73 (-23.0) – (-19.9)	5.83	< 0.001 HS
GLPS-A4C, %: Mean $\pm$ SD Range	-19.9 $\pm$ 2.0 (-23.1) – (-14.6)	-21.6 $\pm$ 0.79 (-22.6) – (-19.8)	4.63	< 0.001 HS
GLPS-A2C, %: Mean $\pm$ SD Range	-19.8 $\pm$ 2.6 (-26.3) – (-13.0)	-22.2 $\pm$ 0.90 (-23.9) – (-20.4)	5.34	< 0.001 HS
GLPS-Avg, %: Mean $\pm$ SD Range	-19.4 $\pm$ 1.9 (-23.3) – (-12.1)	-21.6 $\pm$ 0.54 (-22.8) – (-20.7)	7.00	< 0.001 HS

LVEF, and GLPS were 33.3%, 61.1% and 18.0%, respectively. Also, the prevalence of LV systolic dysfunction (defined as FS < 27%, LVEF < 55% or GLPS ≤ 16%) was 5.2%, 6.0%, and 23.1%, respectively. Abnormal GLPS was observed in 24 (18%) patients despite a normal LVEF.

Also, in 2015, Pignatelli et al. [22] performed a prospective, cross-sectional study to compare myocardial strain indices derived by STE with LVEF to detect Anthracycline-induced LV systolic dysfunction. The study included 25 CCS (8 males & 17 females) with a mean age (9.8 ± 5.8) years. The median cumulative dose of anthracycline was $\geq 150 \pm 124.4$ mg/m². The GLPS was considered abnormal when found $\geq$ SD from the mean of normal values obtained in a healthy cohort from another study (Marcus et al. [23]). They found that 15 (60 %) survivors showed abnormal GLPS. In addition, GLPS was lower than the normal reference values in all survivors but significantly lower across two age ranges (older survivors). The values in survivors aged from 10 to 14 (5 survivors) and those from 15 to 19 (8 survivors) compared to the normal reference values ($p < 0.0001$).

Armstrong et al. [24] found that only 5.8% of the survivors had a LVEF < 50%. However, systolic dysfunction detected by global longitudinal (31.8%) and global circumferential (23.1%) strain were more prevalent than an abnormal LVEF. Among survivors with preserved LVEF ($\geq 50\%$), comprehensive echocardiography identified significant systolic dysfunction (28.0%, global longitudinal strain).

Al-Biltagi et al. [2] showed that average GLPS of the LV was significantly lower in leukemic children than in the control group ($p < 0.01$). Also, the average GLPS of the LV showed significant reduction in the patient group before and after the doxorubicin treatment ($p = 0.04$). Our result demonstrated that there was no significant correlation between GLPS-Avg and each of the following: age at study, age at diagnosis, gender, duration of chemotherapy, cumulative dose of Adriamycin, height, weight, BMI, Hb, serum ferritin, creatinine, glucose, lipid profile, LVEDD, LVESD, EF%, FS% & E/A ratio (table 2). As regards the correlation of GLPS-Avg with the cumulative dose of anthracyclines, results of this paper were in accordance with the results reported by Yu et al. [21]. They found that there was no significant association between echocardiographic parameters of LV systolic or diastolic func-

tion (by 2D echocardiography or 2DSTE) and cumulative anthracycline dose. In 2015, Mavinkurve-Groothuis et al. [25] studied the role of global myocardial strain and strain rate in monitoring subclinical heart failure in a large group of asymptomatic long-term CCS. They found that there was no significant relation between GLPS and gender, age at diagnosis, age at follow-up and cumulative anthracycline dosage. These results were in accordance with the results obtained in our study. In the same study, they found that a lower GLPS was significantly related to a lower FS, EF. These results contrasted with our results.

In contrast with our results, Mavinkurve-Groothuis et al. [26] found that the cumulative anthracycline dose correlated negatively with global longitudinal strain ($p = 0.004$). Cheung et al. [15] performed a study that included 45 survivors. They found that the cumulative anthracycline dose correlated significantly with global longitudinal strain ($p = 0.027$). In 2015, Armstrong et al. [24] found that GLPS was associated with anthracycline dose > 300 mg/m². Also, survivors with metabolic syndrome were almost twice as likely to have an abnormal global longitudinal strain. Each of the individual components of the metabolic syndrome (abdominal obesity, triglycerides ≥ 150 mg/dl, low high-density lipoproteins (HDL) (< 40 mg/dl) and fasting Glucose ≥ 100 mg/dl) was associated with an increased risk of abnormal global longitudinal strain.

CONCLUSION

NT-proBNP and 2-D speckle tracking echo show promise in detecting cardiac dysfunction in childhood cancer survivors beyond what is detected by conventional echocardiography. This may be worth following longitudinally survivors of childhood cancer, to determine whether these could be early detectors of clinically relevant cardiac dysfunctions in such survivors.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the participant's children for participation in the study.

FUNDING

Not specified.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest.

References

- Lipshultz S., Landy D., Lopez-Mitnik G., Lipsitz S., Hinkle A., Constine L., et al. Cardiovascular status of childhood cancer survivors exposed and unexposed to cardiotoxic therapy. *J Clin Oncol* 2012; 30 (10): 1050–7.
- Al-Biltagi M., Abd Rab Elrasoul O., El-Shanshory R., Abd El-Aziz N., El-Sayed E. Strain echocardiography in early detection of doxorubicin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia. *ISRN Pediatr* 2012; 2012: 870549.
- Fulbright M. Review of cardiotoxicity in pediatric cancer patients: during and after therapy. *Cardiol Res Pract* 2011; 2011: 942090.
- Roziakova L., Bojtarova E., Mistrik M., Dubrava J., Gergel J., Lenkova N., et al. Serial measurements of cardiac biomarkers in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Exp Clin Cancer Res* 2012; 31 (1): 13.
- Mele D., Rizzo P., Pollina A., Fiorencis A., Ferrari R. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: role of ultrasound deformation imaging as an aid to early diagnosis. *Ultrasound Med Biol* 2015; 41 (3): 627–43.
- Van Der Pal J., Van Dalen C., Hauptmann M., Kok E., Caron N., van den Bos C., et al. Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study. *Arch Intern Med* 2010; 170 (14): 1247–55.
- Nir A., Lindinger A., Rauh M., Bar-Oz B., Laer S., Schwachtgen L., et al. NT-Pro-B-type Natriuretic Peptide in Infants and Children: Reference Values Based on Combined Data from Four Studies. *Pediatr Cardiol* 2009; 30 (1): 3–8. DOI: 10.1007/s00246-008-9258-4
- Kampmann C., Wiethoff M., Wenzel A., Stolz G., Betancor M., Wippermann F., et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart* 2000; 83 (6): 667–72. DOI: 10.1136/heart.83.6.667-672
- Lacuone J.J., Steiner L., Oblenderet M.G., et al. Modifications for toxicity. In: Albin A.R., ed. *Supportive Care of Children with Cancer*. 2nd ed. Baltimore, Md, USA: The Johns Hopkins University Press; 1997. Pp. 79–109.
- Voigt J.U., Pedrizzetti G., Lysyansky P., Harwik H., Houle H., Baumann R., et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28 (2): 183–93.
- Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*, 5th ed. Pacific Grove, CA: Duxbury; 2000.
- Chatterjee K., Zhang J., Honbo N., Karliner J. Doxorubicin cardiomyopathy. *Cardiology* 2010; 115 (2): 155–62.
- Horacek J.M., Pudil R., Jebavy L., Tichy M., Zak P., Maly J. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with biochemical markers. *Exp Oncol* 2007; 29 (4): 309–13.
- Mor-Avi V., Lang R., Badano L., Belohlavek M., Cardim N., Derumeaux G., et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12 (3): 167–205.
- Cheung Y., Hong W., Chan G., Wong S., Ha S. Left ventricular myocardial deformation and mechanical dyssynchrony in children with normal ventricular shortening fraction after anthracycline therapy. *Heart* 2010; 96 (14): 1137–41.
- Ylänen K., Eerola A., Vetteranta K., Poutanen T. Speckle tracking echocardiography detects decreased cardiac longitudinal function in anthracycline-exposed survivors of childhood cancer. *Eur J Pediatr* 2016; 175 (10): 1379–86.
- Zidan A., Sherief L., El-sheikh A., Saleh S., Shahbah D., Kamal N., et al. NT-proBNP as Early Marker of Subclinical Late Cardiotoxicity after Doxorubicin Therapy and Mediastinal Irradiation in Childhood Cancer Survivors. *Dis Markers* 2015; 2015: 513219.
- Armenian S., Gelehrter H., Vase T., Venkatramani R., Landier W., Wilson K., et al. Screening for cardiac dysfunction in anthracycline exposed childhood cancer survivors. *Clin Cancer Res* 2014; 20 (24): 6314–23. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3490.
- Mavinkurve-Groothuis A., Groot-Loonen J., Bellersen L., Pourier M., Feuth T., Bokkerink J., et al. Abnormal NT-proBNP levels in asymptomatic long-term survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52 (5): 631–6.
- Mladosevicova B., Urbanova D., Radvanska E., Slavkovsky P., Simkova I. Role of NT-proBNP in detection of myocardial damage in childhood leukemia survivors treated with and without anthracyclines. *J Exp Clin Cancer Res* 2012; 31 (1): 86.
- Yu A., Raikhelkar J., Zabor E., Tonorezos E., Moskowitz C., Adsuar R., et al. Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography Detects Subclinical Left Ventricular Systolic Dysfunction among Adult Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancer. *Biomed Res Int* 2015; (2016): 9363951. DOI: 10.1155/2016/9363951
- Pignatelli R., Ghazi P., Reddy S., Thompson P., Cui Q., Castro J., et al. Abnormal myocardial strain indices in children receiving anthracycline chemotherapy. *Pediatr Cardiol* 2015; 36 (8): 1610–6.
- Marcus K., Mavinkurve-Groothuis A., Barends M., Dijk A., Feuth T., Korte C., et al. Reference values for myocardial two-dimensional strain echocardiography in a healthy pediatric and young adult cohort. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24 (6): 625–36.
- Armstrong G., Joshi V., Ness K., Marwick T., Zhang N., Srivastava D., et al. Comprehensive Echocardiographic Detection of Treatment related Cardiac Dysfunction in Adult Survivors of Childhood Cancer: Results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65 (23): 2511–22.
- Mavinkurve-Groothuis A., Groot-Loonen J., Marcus K.A., Bellersen L., Feuth T., Bokkerink J., et al. Myocardial strain and strain rate in monitoring subclinical heart failure in asymptomatic long-term survivors of childhood cancer. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36 (11): 1783–91.
- Mavinkurve-Groothuis A., Marcus K., Pourier M., Loonen J., Feuth T., Hoogerbrugge P., et al. Myocardial 2D strain echocardiography and cardiac biomarkers in children during and shortly after anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia (ALL): a prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14 (6): 562–9.

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 20.09.2021
Принята к печати 10.01.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-56-64

Диагностическое значение пресепсина как маркера врожденного инфекционного процесса у новорожденных детей

Д.Р. Шарафутдинова^{1,2}, Е.Н. Балашова¹, Ю.В. Сухова¹, Ю.В. Кесслер¹, А.Р. Киртбая^{1,2},
А.Ю. Рындин^{1,2}, Ю.М. Голубцова^{1,2}, И.А. Шакин¹, А.В. Соломонова³, Е.И. Артамкина²,
Т.Ю. Иванец¹, О.В. Ионов^{1,2}, В.В. Зубков^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

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

Контактная информация:

Шарафутдинова Дияна Рашидовна,
канд. мед. наук, доцент кафедры
неонатологии Клинического института
детского здоровья им. Н.Ф. Филатова
ФГАУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет);
врач-анестезиолог-реаниматолог
отделения реанимации и интенсивной
терапии им. проф. А.Г. Антонова
Института неонатологии и педиатрии
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России
Адрес: 119435, Москва,
ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4
E-mail: dikarush@gmail.com

Выявление наиболее ранних диагностических маркеров течения инфекционного процесса у новорожденных является актуальной и приоритетной задачей в неонатологии. Цель исследования: оценить диагностическую значимость изменения уровня пресепсина (ПСП) как маркера врожденного инфекционного процесса у новорожденных детей. С января 2020 г. по февраль 2021 г. было проведено проспективное исследование, в которое вошли 64 ребенка гестационного возраста от 24 до 40 недель. Данное исследование одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований (протокол №12 от 17 ноября 2016 г.) и утверждено решением ученого совета (протокол №19 от 29 ноября 2016 г.) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Добровольное согласие на участие в исследовании подписано законными представителями пациентов. Дети были разделены на 2 группы: в основную группу ($n = 30$) вошли новорожденные с течением врожденного инфекционного процесса, в группу контроля ($n = 34$) – новорожденные без признаков течения инфекционного процесса. В основную группу были включены дети с врожденной пневмонией ($n = 25$), инфекцией мочевыводящих путей ($n = 3$), инфекцией, специфичной для перинатального периода, без очага ($n = 2$). Группы детей были сопоставимы по гестационному возрасту и массе при рождении. Статистически значимых отличий в показателях С-реактивного белка, нейтрофилов, нейтрофильного индекса, лактата в 1-е и 3-и сутки жизни между группами установлено не было. Уровень ПСП в 1-е сутки жизни в основной группе детей был значимо выше, чем в группе контроля ($p = 0.015$). Согласно нашему исследованию, при значении ПСП, равном или превышающем 481 пг/мл, прогнозировался высокий риск врожденного инфекционного процесса у новорожденных. Чувствительность и специфичность составили 91,0% и 60,0% соответственно. Была также установлена равнозначная информативность определения ПСП как в капиллярной, так и в венозной крови у новорожденных. ПСП снижается к 3-м суткам жизни на фоне проводимой антибактериальной терапии у детей с врожденным инфекционным процессом.

Ключевые слова: пресепсин, врожденная пневмония, новорожденный

Шарафутдинова Д.Р. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 56–64. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-56-64

The diagnostic value of presepsin as a marker for congenital infections in newborns

D.R. Sharafutdinova^{1,2}, E.N. Balashova¹, Yu.V. Sukhova¹, Yu.V. Kessler¹, A.R. Kirtbaya^{1,2}, A.Yu. Ryndin^{1,2},
Yu.M. Golubtsova^{1,2}, I.A. Shakin¹, A.V. Solomonova³, E.I. Artamkina², T.Yu. Ivanets¹, O.V. Ionov^{1,2}, V.V. Zubkov^{1,2}

¹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after the Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (the Sechenov University), Moscow

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Diyana R. Sharafutdinova, Cand. Med. Sci.,
Associate Professor at the Department of
Neonatology of the N.F. Filatov Clinical
Institute for Children's Health,
the I.M. Sechenov First Moscow State
Medical University of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation (the Sechenov
University); an anesthesiologist-intensivist
at the A.G. Antonov Intensive Care Unit of
the Institute of Neonatology and Pediatrics,
National Medical Research Center
for Obstetrics, Gynecology and Perinatology
named after the Academician V.I. Kulakov
of Ministry of Healthcare of the Russian
Federation
Address: Bolshaya Pirogovskaya St.
2 bldg. 4, Moscow 119435, Russia
E-mail: dikarush@gmail.com

The identification of the earliest diagnostic markers for infections in newborns remains one of the priorities in neonatology. In our study, we aimed to assess the diagnostic value of presepsin (P-SEP) as a marker for congenital infections in newborn children. The study was prospective in design and took place from January 2020 to February 2021. We enrolled a total of 64 children with a gestational age of 24 to 40 weeks. The study was approved by the Biomedical Research Ethics Committee (Minutes No.12 of 17 November 2016) and the Scientific Council (Minutes No.19 of 29 November 2016) of the V.I. Kulakov NMRC OGP of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Written voluntary consent to the patients' participation in the study was obtained from their legal representatives. The patients were divided into 2 groups: a group of interest consisting of newborn children with congenital infections ($n = 30$), and a control group comprising newborns without signs of infection ($n = 34$). The group of interest included children with congenital pneumonia ($n = 25$), urinary tract infections ($n = 3$), and infections specific to the perinatal period, without a focus of infection ($n = 2$). Gestational age and birth weight were comparable between the groups. No statistically significant differences in CRP levels, neutrophil counts, immature-to-total neutrophil ratios and lactate concentrations on days 1 and 3 of life were found between the two groups. In the group of interest, P-SEP on day 1 of life was significantly higher than in the control group ($p = 0.015$). Our findings suggested that P-SEP levels ≥ 481 pg/mL could predict a high risk of congenital infections in newborns. The sensitivity and specificity were 91.0% and 60.0% respectively. P-SEP levels determined in capillary blood were similar to those obtained from venous blood samples suggesting that either can be used for P-SEP measurement with equal success. P-SEP levels were shown to decrease by day 3 of life in the children with congenital infections who had been treated with antibiotics.

Key words: presepsin, congenital pneumonia, newborn

Sharafutdinova D.R., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 56–64.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-56-64

Во всем мире врожденные инфекционные заболевания, в том числе и сепсис, являются основными причинами неонатальной заболеваемости и смертности и ежедневно уносят жизни более 1000 новорожденных [1].

Врожденные инфекционные заболевания развиваются в течение первых 72 ч после рождения [2]. Ранняя диагностика инфекционных заболеваний у новорожденных остается сложной задачей из-за неспецифических признаков и симптомов [3]. По этим причинам актуальной и приоритетной задачей в неонатологии является выявление наиболее ранних диагностических маркеров течения инфекционного процесса для дифференциальной диагностики с неинфекционными заболеваниями у новорожденных.

Традиционно стандартом диагностики бактериального сепсиса является выделение возбудителя из гемокультуры. Однако результаты анализа на гемокультуру могут быть получены не ранее, чем через 24–48 ч, при этом чувствительность данного метода у новорожденных зависит от объема образца крови. Для получения удовлетворительных результатов необходимо минимум 0,5 мл крови. Это может быть весьма проблематичным, особенно для детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой (ЭНМТ) массой тела при рождении. Полагается, что при подозрении на инфекцию в кровотоке следует взять по крайней мере один образец крови объемом в 1 мл, чувствительность гемокультур при этом, как ожидается, будет составлять примерно 90%.

Часто новорожденным с наличием факторов риска развития инфекционного процесса или клиническими признаками и симптомами, которые не позволяют исключить течение инфекции, назначают антибактериальную терапию (АБТ) эмпирически.

Традиционными маркерами при диагностике инфекционного процесса являются С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ) и с недавних пор – пресепсин (ПСП).

ПСП – это специфический фрагмент (субтип) sCD14-ST растворимого рецептора CD14, концентрация которого в крови быстро возрастает при развитии системных инфекций, сепсиса и септического шока. Впервые был описан в 2005 г. группой исследователей из Медицинского университета Иватэ (Япония). Ключевую роль в образовании ПСП играет активация макрофагов/моноцитов, на поверхности которых расположен мембранный рецепторный белок mCD14, являющийся компонентом рецепторного комплекса TLR4 (семейство Toll-подобных рецепторов, отвечающих за активацию врожденного иммунитета). mCD14, связываясь с лигандами грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и грибковых возбудителей, которые попадают в кровотоки, активирует системы неспецифического

иммунитета и фагоцитоза. В процессе фагоцитоза CD14, интегрированный во внутреннюю часть фагосомы со своим антигеном, подвергается действию лизосомальных протеиназ, которые, выполняя свою основную функцию, также расщепляют в строго определенном месте молекулу CD14 с образованием специфического фрагмента, который выходит в кровоток [4–6]. Этот фрагмент и получил название ПСП (в международной литературе Presepsin, или sCD14-ST).

По данным литературы, при развитии сепсиса у взрослых ПСП повышается через 1–2 ч после появления в крови инфицирующих агентов, время его полувыведения составляет 2–4 ч [7]. Максимальная концентрация ПКТ в крови достигается через 18–24 ч, СРБ – через 36–48 ч, а период их полувыведения составляет 24 ч и 19 ч соответственно [8]. Таким образом, при развитии системных инфекций ПСП повышается быстрее, чем другие маркеры, и имеет короткий период полувыведения, что дает преимущество при контроле антибиотикотерапии.

Цель исследования: оценить диагностическую значимость изменения уровня ПСП как маркера врожденного инфекционного процесса у новорожденных детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было проведено проспективное исследование с января 2020 г. по февраль 2021 г. Данное исследование одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований (протокол №12 от 17 ноября 2016 г.) и утверждено решением ученого совета (протокол №19 от 29 ноября 2016 г.) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Добровольное согласие на участие в исследовании подписано законными представителями пациентов. Критериями включения были: рождение детей в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России и поступление после рождения в отделение реанимации и интенсивной терапии им. проф. А.Г. Антонова (ОРИТ).

Из исследования исключались новорожденные с множественными врожденными пороками развития, обменными заболеваниями, гемолитической болезнью новорожденных.

В исследование были включены 64 ребенка. Гестационный возраст (ГВ) новорожденных составил от 24 до 40 недель.

Новорожденные дети были разделены на 2 группы: в основную группу вошли новорожденные с течением врожденного инфекционного процесса ($n = 30$), в группу контроля – новорожденные без признаков течения инфекционного процесса ($n = 34$).

В основную группу были включены дети с врожденной пневмонией ($n = 25$), инфекцией мочевыводящих путей ($n = 3$), инфекцией, специфичной для перинатального периода, без очага ($n = 2$).

При подозрении на течение врожденного инфекционного процесса новорожденным, имеющим факторы риска, назначалась стартовая эмпирическая АБТ, согласно порядку обследования новорожденных с подозрением на инфекционную патологию и правилам назначения АБТ, принятым в ОРИТ ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России [9].

Факторами риска являлись потребность проведения инвазивной искусственной вентиляции легких в течение первых 72 ч жизни и рождение детей с ОНМТ и ЭНМТ. Перед назначением АБТ проводилось микробиологическое (культуральное) исследование стерильных и нестерильных локусов (кровь, содержимое зева, аспират из трахеи, кал и др.). Всем детям, включенным в исследование, на 1-е и 3-и сутки жизни проводились физикальное, инструментальное и лабораторное обследования. Инструментальное обследование включало рентгенографию органов грудной клетки, лабораторное обследование – клинический анализ крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, расчетом нейтрофильного индекса, СРБ, ПСП и общий анализ мочи.

Стартовая эмпирическая АБТ проводилась препаратами ампициллин/ампициллин + сульбактам и аминогликозидами (гентамицин/амикацин) в возрастных дозах, согласно инструкциям.

При установлении диагноза врожденной пневмонии использовали основной и вспомогательные критерии. Диагноз врожденной пневмонии считали подтвержденным, если был выявлен основной и/или 3 вспомогательных диагностических признака и более [10]. О течении у ребенка инфекционного процесса свидетельствовало наличие 1 лабораторного и 2 клинических признаков.

Основным критерием диагностики врожденной пневмонии являлось наличие инфильтративных, очаговых теней на рентгенограмме легких (в первые трое суток жизни).

К вспомогательным диагностическим критериям врожденной пневмонии и врожденного инфекционного процесса относились следующие нарушения: со стороны сердечно-сосудистой системы – артериальная гипотензия (среднее артериальное давление менее 5-го перцентиля для ГВ), признаки централизации кровообращения с нарушением перфузии кожи (симптом «белого пятна» более 3 с), нарушения сердечного ритма; со стороны дыхательной системы – эпизоды апноэ, нарастание дыхательных нарушений, потребности в кислороде; со стороны мочевыделительной системы – снижение диуреза менее

0,5 мл/кг/ч в 1-е сутки жизни, менее 1 мл/кг/ч в возрасте старше 1 суток жизни; со стороны пищеварительной системы – нарушение усвоения питания; со стороны нервной системы – вялость, гипотония, гиперестезия, возбудимость, судорожный синдром; со стороны системы гемостаза – геморрагический синдром, а также общеклинические симптомы: нарушение терморегуляции, сероватый колорит, «мраморность» кожного покрова.

Также к вспомогательным диагностическим критериям относились изменения по данным рентгенографии органов грудной клетки в виде усиления бронхо-сосудистого рисунка, особенно в случае сочетания с дефицитом сурфактанта [11], и/или локальное понижение прозрачности легочной ткани с повышенной воздушностью задействованных в процессе дыхания участков легочной ткани [12].

Лабораторные признаки представлены в *таблице 1*.

При установленном диагнозе инфекционно-воспалительного заболевания ребенку продолжалась эмпирическая схема АБТ, затем на 7-е сутки жизни проводилось клиничко-лабораторное обследование с контролем маркеров воспаления для решения вопроса о завершении или смене АБТ с учетом состояния ребенка.

Клинический анализ крови проводили на гематологическом автоматическом анализаторе фирмы Sysmex XT 4000i (Sysmex Corporation, Япония) методом флуоресцентной проточной цитометрии.

Определение СРБ выполняли при биохимическом исследовании сыворотки крови турбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе BA-400 (Biosystems, Испания).

ПСП определяли иммунохемилюминесцентным методом на иммуноанализаторе PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Токио, Япония). Исследование проводили в цельной венозной и капиллярной крови, содержащей антикоагулянт этилендиаминтетрауксусной кислоты.

При проведении микробиологического исследования образцы крови собирали в коммерческие флаконы с питательной средой для культивирования (BioMerieux, США). Культивирование проводили в автоматическом гематологическом анализаторе Bact/Alert (BioMerieux, Biomerieux, Франция). Видовую идентификацию микроорганизмов проводили методом MALDITOF-MS с использованием масс-спектрометра AutoflexIII с программным обеспечением MaldiBioTyper версии 3.0 (Bruker Daltoniks, Германия).

Общий анализ мочи проводили на мочевоом анализаторе методом сухой химии Aution Eleven 4020 (Arkray, Япония) с последующей микроскопией осадка.

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета статистических прикладных

Таблица 1

Лабораторные признаки течения инфекционного процесса у детей с постконцептуальным возрастом менее 44 недель [9]

Table 1

Laboratory signs of infection in children with a postconceptional age of < 44 weeks [9]

Показатель Parameter	Значение Value
Содержание лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$: Leukocyte count, $\times 10^9/\text{L}$: 1–2-е сутки жизни days 1–2 of life 3–7-е сутки жизни days 3–7 of life	> 30 > 20
Абсолютное количество нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$: Absolute neutrophil count, $\times 10^9/\text{L}$: 1–2-е сутки жизни days 1–2 of life 3–7-е сутки жизни days 3–7 of life	> 20 > 7
Лейкопения, $\times 10^9/\text{л}$ Leukopenia, $\times 10^9/\text{L}$	> 5
Нейтропения [13] Neutropenia [13]	Возраст, часы Age, hours
	> 1500 г, клетки/мкл > 1500 g, cells/ μL
	Возраст, часы Age, hours
	≤ 1500 г, клетки/мкл ≤ 1500 g, cells/ μL
	0–6
	< 2000
	> 6–12
	< 4000
	> 12–24
	< 6000
	> 24–48
	< 4000
	> 30–48
	< 1500
	> 48–72
	< 2000
	> 48
	< 1100
Нейтрофильный индекс Immature-to-total neutrophil ratio	$\geq 0,2$
Тромбоцитопения [14] Thrombocytopenia [14]	Менее $123 \times 10^9/\text{л}$ для детей ≥ 33 недель ГВ Less than $123 \times 10^9/\text{L}$ in children born ≥ 33 weeks of gestation Менее $104 \times 10^9/\text{л}$ для детей ≤ 32 недель ГВ Less than $104 \times 10^9/\text{L}$ in children born ≤ 32 weeks of gestation
СРБ, мг/л C-reactive protein, mg/L	> 5
Лактат, ммоль/л Lactate, mmol/L	> 2
Глюкоза крови, ммоль/л Blood glucose, mmol/L	< 2,6 или > 10 < 2.6 or > 10

Примечание. Нейтрофильный индекс – отношение % юных форм к % общего количества нейтрофилов.
Note. Immature-to-total neutrophil ratio is a proportion of immature neutrophils to the total neutrophil count.

программ SPSS v.26.0. Расчет выборки был произведен с помощью программы Statistica 10, сделан вывод, что размер выборки достаточен. Перед проведением сравнительного анализа количественных переменных в исследуемых группах проверяли соответствие нормальному распределению (тест Колмогорова–Смирнова, графический анализ данных). Учитывая отсутствие нормального распределения данных, применялись методы непараметрической статистики. Для каждой количественной переменной были определены медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR) (25–75-й квартили), 95% доверительный интервал (ДИ). Для качественных переменных определяли показатели частоты (в процентах). Для сравнения количественных переменных в группах использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Для оценки статистически значимых различий качественных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона (ожидаемое явление > 10), χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса (ожидаемое явление > 5, но < 10), точный критерий Фишера (ожидаемое явление < 5). Связь между изучаемыми количественными показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа

с вычислением коэффициента корреляции (r). Оценка показателя корреляции проводилась по шкале Чеддока. Показатель корреляции менее 0,3 считался незначимым, если он находился в диапазоне от 0,3 до 0,5, корреляционная связь являлась умеренной силы, от 0,5 до 0,7 – заметная, более 0,7 – сильная (высокая). Оценка прогностической значимости ПСП проводилась по результатам ROC-анализа, определялись чувствительность (доля истинно положительных результатов), специфичность (доля ложноотрицательных результатов), прогностическая ценность положительного результата, прогностическая ценность отрицательного результата диагностического теста. Для проверки различий между 2 выборками парных измерений по уровню количественного признака, измеренного в непрерывной шкале, использовался непараметрический статистический тест (критерий) – Т-критерий Уилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика детей при рождении представлена в таблице 2.

Группы детей были сопоставимы по ГВ и массе при рождении. В основной группе по сравнению с группой контроля было больше детей с ОНМТ и ЭНМТ, а также меньшего ГВ, было больше мальчиков, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни была статистически значимо ниже.

В большинстве случаев родоразрешение в обеих группах проводилось путем операции кесарева сечения – в основной группе в 16 (53,3%) случаях, в группе контроля – в 22 (64,7%) случаях, $p = 0,648$.

Сравнительный анализ частоты проведения респираторной терапии не выявил статистически

значимой разницы между группами в 1-е сутки жизни. Однако на 3-и сутки жизни дети из группы контроля по сравнению с основной группой реже требовали проведения респираторной терапии – 11 (32,4%) детей в группе контроля и 18 (60%) в основной группе соответственно ($p = 0,024$).

Результаты лабораторного обследования на 1-е сутки жизни представлены в таблице 3.

Как видно из данных, представленных в таблице 3, на 1-е сутки жизни количество тромбоцитов было ниже в группе детей с течением врожденного инфекционного процесса по сравнению с группой контроля,

Таблица 2

Характеристика детей, включенных в исследование

Table 2

The characteristics of the children enrolled in the study

Показатель Parameter	Основная группа (n = 30) Group of interest (n = 30)	Группа контроля (n = 34) Control group (n = 34)	p
ГВ, Ме (IQR), недели Gestational age, Me (IQR), weeks	33,4 (32,0–38,7)	35,3 (34,0–36,6)	0,176
Масса, Ме (IQR), г Body weight, Me (IQR), g	2119 (1545–3037)	2724,5 (2230–3015)	0,079
Оценка по шкале Апгар, 1-я минута, Ме (IQR), баллы Apgar score at 1 minute, Me (IQR)	7 (6,5–7,5)	7,5 (7–8)	0,015
Оценка по шкале Апгар, 5-я минута, Ме (IQR), баллы Apgar score at 5 minutes, Me (IQR)	8 (7–8)	8 (8–8)	0,027
Мальчики/девочки Males/females	20/10	13/21	0,027
Доношенные новорожденные (ГВ ≥ 37/0 недель), абс. (%) Term newborns (gestational age ≥ 37/0 weeks), absolute number (%)	11 (36,7)	9 (26,5)	0,09
Недоношенные новорожденные (ГВ ≤ 36/6 недель), абс. (%) Preterm newborns (gestational age ≤ 36/6 weeks), absolute number (%)	19 (63,3)	25 (73,5)	0,112
Недоношенные новорожденные (ГВ 24/0–29/6 недель), абс. (%) Preterm newborns (gestational age 24/0–29/6 weeks), absolute number (%)	6 (20,0)	1 (2,9)	< 0,005
Недоношенные новорожденные (ГВ 30/0–33/6 недель), абс. (%) Preterm newborns (gestational age 30/0–33/6 weeks), absolute number (%)	11 (36,7)	7 (20,6)	0,156
Недоношенные новорожденные (ГВ 34/0–36/6 недель), абс. (%) Preterm newborns (gestational age 34/0–36/6 weeks), absolute number (%)	2 (6,6)	17 (50,0)	< 0,005
Новорожденные с ОНМТ, абс. (%) Very low birth weight newborns, absolute number (%)	1 (3,3)	3 (8,8)	0,03
Новорожденные с ЭНМТ, абс. (%) Extremely low birth weight newborns, absolute number (%)	10 (33,3)	0	< 0,005
Малый/маловесный для ГВ, абс. (%) Small for gestational age/newborns with a low birth weight for gestational age, absolute number (%)	4 (13,3)	2 (5,9)	0,407
Крупновесный для ГВ, абс. (%) Newborns with a high weight for gestational age, absolute number (%)	1 (3,3)	1 (2,9)	0,722

Таблица 3

Результаты лабораторного обследования на 1-е сутки жизни, Ме (IQR)

Table 3

The results of laboratory testing performed on day 1 of life, Me (IQR)

Показатель Parameter	Основная группа (n = 30) Group of interest (n = 30)	Группа контроля (n = 34) Control group (n = 34)	p
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л Leukocyte count, × 10 ⁹ /L	10,3 (5,9–18,8)	17,6 (12,9–19,1)	0,071
Абсолютное количество нейтрофилов, клетки/мкл Absolute neutrophil count, cells/μL	5926,0 (1797,0–12755,5)	9578 (5924,5–11539,0)	0,097
Нейтрофильный индекс Immature-to-total neutrophil ratio	0,02 (0–0,13)	0,06 (0,03–0,08)	0,232
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л Platelet count, × 10 ⁹ /L	172 (141–240)	277 (262–342)	< 0,001
СРБ, мг/л C-reactive protein, mg/L	0,65 (0,30–0,92)	0,56 (0,35–1,2)	0,404
ПСП, венозная кровь, пг/мл Presepsin (P-SEP), venous blood, pg/mL	751,0 (497,0–943,0)	461,5 (359,5–618,5)	0,015
Лактат, ммоль/л Lactate, mmol/L	4,4 (2,8–5,3)	3,3 (2,3–4,2)	0,076

однако соответствовало нормативным показателям. Статистически значимых отличий в концентрации СРБ, лактата не установлено. Уровень ПСП на 1-е сутки жизни в основной группе детей был значимо выше, чем в группе контроля, $p = 0,015$ (рисунок 1).

Также в процессе исследования мы сравнили значения ПСП у 25 новорожденных в образцах цельной венозной и капиллярной крови, взятых одновременно. Корреляционная связь ПСП венозной и капиллярной крови, оцененная с помощью коэффициента ранговой корреляции Пирсона, статистически значима ($p < 0,005$), прямая корреляция по шкале Чеддока весьма высокая ($r = 0,992$) (рисунок 2), что говорит о равнозначной информативности определения ПСП как в капиллярной, так и в венозной крови у новорожденных.

По результатам проведенного анализа пороговое значение ПСП в точке cut-off составило 481 пг/мл (рисунок 3). При уровне ПСП, равном или превыша-

ющем данное значение, прогнозировался высокий риск врожденного инфекционного процесса у новорожденных. Чувствительность и специфичность метода составили 91,0% и 60,0% соответственно.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи наличия врожденного инфекционного процесса и ПСП, составила $0,768 \pm 0,086$ с 95% ДИ 0,600–0,937. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,015$).

Прогностическая ценность отрицательного результата составила 92,3%, прогностическая ценность положительного результата – 55,6%.

По данным нашего исследования, в 1-е сутки жизни выявлена прямая корреляционная связь заметной силы между ПСП и нейтрофильным индексом ($r = 0,561$, $p = 0,001$), ПСП и лактатом ($r = 0,527$, $p = 0,002$), умеренной силы между ПСП и количеством лейкоцитов ($r = 0,467$, $p = 0,008$).

Результаты лабораторного обследования на 3-и сутки жизни представлены в таблице 4.

При обследовании на 3-и сутки жизни количество лейкоцитов и тромбоцитов было ниже в основной группе детей с течением врожденного инфекционного процесса по сравнению с группой контроля, однако данные значения соответствовали возрастной норме. Статистически значимых отличий в показателях СРБ, лактата, а также ПСП на 3-и сутки жизни между исследуемыми группами выявлено не было. Корреляционная связь между ПСП и СРБ на 3-и сутки жизни была прямая, умеренной силы ($r = 0,491$, $p < 0,001$).

Рисунок 1
ПСП на 1-е сутки жизни в исследуемых группах

Figure 1
P-SEP values on day 1 of life in the patient groups

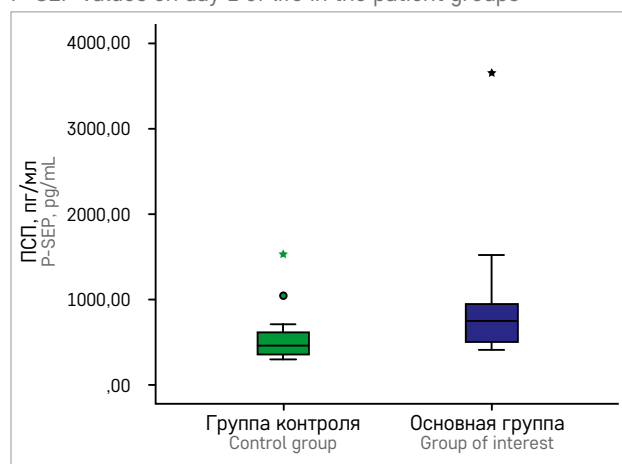


Рисунок 2
Корреляционная связь ПСП венозной и капиллярной крови

Figure 2
A correlation relationship between P-SEP levels determined in venous and capillary blood

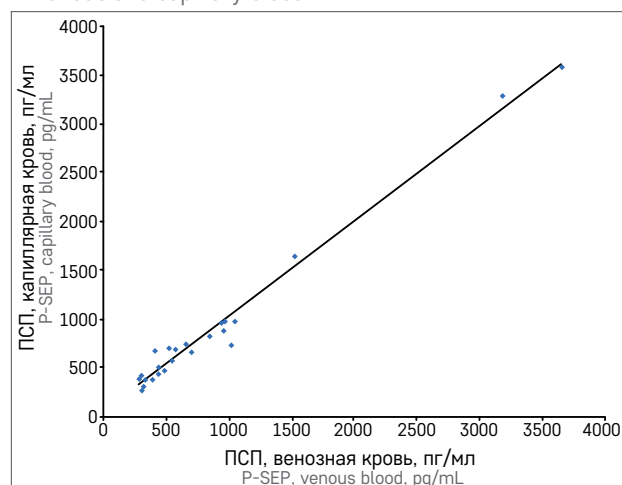


Рисунок 3
ROC-кривая, соответствующая взаимосвязи наличия врожденного инфекционного процесса и ПСП на 1-е сутки жизни у новорожденных детей

Figure 3
A ROC curve showing the correlation between congenital infection and P-SEP levels on day 1 of life

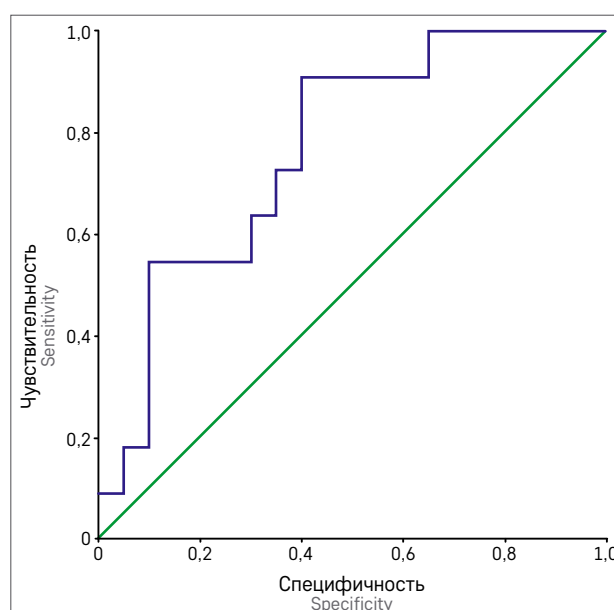


Таблица 4

Результаты лабораторного обследования на 3-и сутки жизни, Me (IQR)

Table 4

The results of laboratory testing performed on day 3 of life, Me (IQR)

Показатель Parameter	Основная группа (n = 30) Group of interest (n = 30)	Группа контроля (n = 34) Control group (n = 34)	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Leukocyte count, $\times 10^9/\text{L}$	9,0 (4,6–13,0)	11,3 (9,7–13,4)	0,032
Абсолютное количество нейтрофилов, клетки/мкл Absolute neutrophil count, cells/ μL	5179 (2321–8091)	5623 (3719–7999)	0,189
Нейтрофильный индекс Immature-to-total neutrophil ratio	0,03 (0,02–0,06)	0,02 (0,02–0,04)	0,132
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Platelet count, $\times 10^9/\text{L}$	183,0 (141,5–241,0)	275,5 (234,0–328,5)	< 0,001
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	1,61 (1,14–2,15)	0,93 (0,66–1,63)	0,443
ПСП, венозная кровь, пг/мл P-SEP, venous blood, pg/mL	333,0 (0–633,5)	413,5 (0–579,0)	0,435
Лактат, ммоль/л Lactate, mmol/L	2,4 (1,8–3,1)	1,9 (1,6–2,7)	0,603

Значимое снижение уровня ПСП к 3-м суткам жизни отмечалось у 63,3% детей ($n = 19$) на фоне проводимой АБТ, $p = 0,011$.

Статистически значимой корреляции между ПСП и ГВ, массой при рождении, оценкой по Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни выявлено не было.

Среди детей с течением врожденной инфекции положительная гемокультура отмечалась в 2 случаях. Оба ребенка были доношенные (ГВ 38 и 40 недель), в 1 случае был выявлен рост *Staphylococcus epidermidis* и в 1 случае – *Staphylococcus hominis*. У остальных детей, включенных в исследование, гемокультура была отрицательная.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ данных нашего исследования показал, что значение ПСП в 1-е сутки жизни было выше у новорожденных с течением врожденной инфекции по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о его возможном использовании при ранней диагностике инфекционного процесса. Кроме того, ПСП показал лучшую диагностическую точность при инфекционном процессе по сравнению с СРБ, а также изменениями в клиническом анализе крови. Также нами было показано, что значение ПСП не зависит от вида взятия биоматериала (капиллярная или венозная кровь).

Использование в клинической практике высокоспецифичного и высокочувствительного маркера для диагностики инфекционного процесса у новорожденных детей крайне важно для сокращения необоснованного назначения АБТ и распространения антибиотикорезистентных бактерий в неонатальных отделениях. Результаты нашего исследования демонстрируют, что ПСП может применяться в качестве маркера скрининга при диагностике инфекционного процесса. Полученные нами данные согласуются с

рядом исследований, демонстрирующих высокую точность ПСП как маркера неонатальной бактериальной инфекции [15, 16]. В исследовании С. Roggi и соавт. сообщалось о 100% специфичности и 94% чувствительности и показателе AUC 0,972 при использовании ПСП для диагностики инфекционного процесса с пороговым значением 885 нг/л у детей с поздним сепсисом [16]. С. Торсуоглу и соавт. также определили аналогичные чувствительность, специфичность и показатель AUC для ПСП в диагностике позднего неонатального сепсиса [17]. В исследовании М. Stojewska и соавт. чувствительность и специфичность ПСП составили 64% и 89% соответственно как при раннем, так и при позднем неонатальном сепсисе [18]. Значение cut-off для ПСП в исследовании А. Ozdemir и соавт. составило 539 пг/мл, что было несколько ниже, чем в предыдущих исследованиях [19]. Между тем в исследовании М. Mussar и соавт. было установлено, что при значении ПСП в точке cut-off 600 нг/л чувствительность и специфичность составили 97,5% и 100% соответственно при бактериальном сепсисе [15]. Однако в данном исследовании дети с врожденным и приобретенным сепсисом были включены в одну группу. В нашем же исследовании определение ПСП проводилось у детей с врожденной инфекцией, пороговое значение ПСП в точке cut-off составило 481 пг/мл, чувствительность и специфичность составили 91,0% и 60,0% соответственно.

Согласно рекомендациям Американской академии педиатрии, использование традиционных маркеров воспаления, в частности СРБ, является информативным при решении вопроса о прекращении АБТ [20]. На изменение СРБ в первые дни жизни могут влиять ГВ, масса при рождении, а также возраст взятия пробы. СРБ имеет хорошую прогностическую ценность отрицательного результата 75%, что предполагает его обоснованное клиническое

использование при решении вопроса о прекращении приема АБТ [19]. По данным М. Stocker и соавт., прогностическая ценность отрицательного результата теста ПКТ при вопросе об отмене АБТ составляет 82,4% [21].

В нашем исследовании значения СРБ у детей с течением инфекционного процесса при обследовании как на 1-е сутки жизни, так и на 3-и сутки жизни не превышали нормативных значений. Уровень ПСП же на 1-е сутки жизни у детей с течением инфекционного процесса был значимо выше, чем в группе контроля, и снижался на фоне проводимой АБТ, что свидетельствует о ее эффективности.

Ряд исследований также свидетельствует о том, что ПСП не зависит от ГВ [22, 23]. В исследовании Р. Montaldo и соавт. [24] показано, что значение ПСП значительно выше у недоношенных детей с ранним неонатальным сепсисом по сравнению с детьми из группы контроля без инфекционного процесса. В этом исследовании представлено сравнение ПСП с другими маркерами, такими как СРБ и ПКТ, в разные временные интервалы и выявлено, что ПСП имеет более высокую точность в качестве маркера для диагностики раннего неонатального сепсиса. В нашем исследовании статистически значимой корреляции между ПСП и ГВ получено не было.

Основным ограничением проведенного нами исследования является размер выборки, который

относительно невелик, что не позволяет провести какую-либо стратификацию ПСП по ГВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПСП может являться перспективным высокочувствительным маркером при ранней диагностике врожденного инфекционного процесса у новорожденных детей в 1-е сутки жизни. ПСП снижается к 3-м суткам жизни на фоне проводимой АБТ у детей с врожденным инфекционным процессом.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Sharafutdinova D.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9626-5481>

Balashova E.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3741-0770>

Sukhova Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9657-5375>

Kirtbaya A.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7628-8157>

Ryndin A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5560-8759>

Golubtsova J.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2288-1721>

Artamkina E.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2920-6382>

Ivanets T.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7990-0276>

Ionov O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4153-133X>

Zubkov V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8366-5208>

Литература

1. Camacho-Gonzalez A., Spearman P.W., Stoll B.J. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin N Am* 2013; 60 (2): 367–89. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.12.003
2. Heron M. Deaths: leading causes for 2013. *Natl Vital Stat Rep* 2016; 65 (2): 1–95.
3. Benitz W.E., Wynn J.L., Polin R.A. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis. *J Pediatr* 2015; 166 (4): 1070–4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.12.023
4. Pizzolato E., Ulla M., Galluzzo C., Lucchiari M., Manetta T., Lupia E., et al. Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52 (10): 1395–400. DOI: 10.1515/cclm-2014-0199
5. Osman A.S., Awadallah M., Tabl H., Abed N., Samir Saad Goudah E. Presepsin as a Novel Diagnostic Marker in Neonatal Septicemia. *Egyptian J Med Microbiol* 2015; 24 (3): 21–6.
6. Memar M.Y., Baghi H.B. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. Author links open overlay panel. *Biomed Pharmacother* 2019; 111: 649–56. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.124
7. Chenevier-Gobeaux C., Bardet V., Poupet H., Poyart H., Borderie D., Claessens Y.E., et al. Presepsin (sCD14-ST) secretion and kinetics by peripheral blood mononuclear cells and monocytic THP-1 cell line. *Ann Biol Clin (Paris)* 2016; 74 (1): 93–7. DOI: 10.1684/abc.2015.1112
8. Hincu M.A., Zonda G.-I., Stanciu G.D., Nemescu D., Paduraru L. Relevance of Biomarkers Currently in Use or

- Research for Practical Diagnosis Approach of Neonatal Early-Onset Sepsis. *Children (Basel)* 2020; 7 (12): 309. DOI: 10.3390/children7120309
9. Ионов О.В., Никитина И.В., Зубков В.В., Митрохин С.Д., Крохина К.Н., Киртбая А.Р. и др. Порядок обследования новорожденных с подозрением на инфекционную патологию и правила назначения антибактериальной терапии, принятые в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. *Неонатология* 2014; 1: 95–106.
 10. Неонатология: национальное руководство. Под ред. акад. ПАМН, проф. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 749 с.
 11. Hedlund G.L., Griscom N.T., Cleveland R.H., Kirks D.R. Respiratory system. In: Kirks DR, Griscom NT, editors. *Practical pediatric imaging: diagnostic radiology of infants and children*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. Pp. 715–7.
 12. Radiological Imaging of the Neonatal Chest. 2nd Revised Edition. V. Donoghue (ed.). Springer; 2008. 362 p.
 13. Ohls R.K., Yoder M.C. Hematology, immunology and infection disease: neonatology questions and controversies. Elsevier; 2008.
 14. Wiedmeier S.E., Henry E., Sola-Visner M.C., Christensen R.D. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital health-care system. *J Perinatol* 2009; 29 (2): 130–6.
 15. Mussap M., Puxeddu E., Puddu M., Ottonello G., Coghe F., Comite P., et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in premature and full term critically ill newborns with sepsis and SIRS. *Clin Chim Acta* 2015; 451 (Pt A): 65–70. DOI: 10.1016/j.ccca.2015.07.025
 16. Poggi C., Bianconi T., Gozzini E., Generoso M., Dani C. Presepsin for the detection of late-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatrics* 2015; 135 (1): 68–75. DOI: 10.1542/peds.2014-1755
 17. Topcuoglu S., Arslanbuga C., Gursoy T., Aktas A., Karatekin G., Uluhan R., et al. Role of presepsin in the diagnosis of late-onset neonatal sepsis in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29 (11): 1834–9.
 18. Stojewska M., Behrendt J., Szyman-ska A., Pukas-Bochenek A., Stachurska A., Godula U., et al. Diagnostic value of presepsin (Scd14-St Subtype) evaluation in the detection of severe neonatal infections. *Int J Res Stud Biosci* 2015; 3: 110–6.
 19. Ozdemir A.A., Elgormus Y. Diagnostic Value of Presepsin in Detection of Early-Onset Neonatal Sepsis. *Am J Perinatol* 2017; 34 (6): 550–6. DOI: 10.1055/s-0036-1593851
 20. Polin R.A.; Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012; 129 (5): 1006–15. DOI: 10.1542/peds.2012-0541
 21. Stocker M., van Herk W., El Helou S., Dutta S., Fontana M.S., Schuerman F.A.B.A., et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIns). *Lancet* 2017; 390 (10097): 871–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31444-7
 22. Mussap M., Puxeddu E., Burrai P., Noto A., Cibecchini F., Testa M., et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25 (Suppl 5): 51–3.
 23. Pugni L., Pietrasanta C., Milani S., Vener C., Ronchi A., Falbo M., et al. Presepsin (Soluble CD14 Subtype): Reference Ranges of a New Sepsis Marker in Term and Preterm Neonates. *PloS One* 2015; 10 (12): e0146020. DOI: 10.1371/journal.pone.0146020
 24. Montaldo P., Rosso R., Santantonio A., Chello G., Giliberti P. Presepsin for the detection of early-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatr Res* 2017; 81 (2): 329–34.

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 02.11.2021
Принята к печати 17.01.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-66-71

Значительное снижение количества кровотечений у детей с ингибиторной формой гемофилии А в реальной клинической практике применения эмицизумаба

П.А. Жарков¹, К.А. Воронин¹, Т.А. Андреева², Т.В. Асекретова³, Ю.Е. Белкина⁴, В.Г. Демихов⁵, Е.Е. Зинина⁶, Т.А. Колясина⁷, В.В. Лебедев³, И.В. Маркова⁸, Н.С. Осмульская⁹, В.Ю. Петров¹⁰, В.Б. Скобин⁵, О.В. Спичак¹¹, Т.В. Шелехова¹², Д.Г. Шерстнев¹²

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

²Городской центр по лечению больных гемофилией СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №37», Санкт-Петербург

³ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар

⁴ГБУЗ РК «Симферопольская городская детская клиническая больница», Симферополь

⁵Научно-клинический центр гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань

⁶БУ ХМАО–Югры «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут

⁷ГБУЗ «Областная детская больница», Южно-Сахалинск

⁸Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁹БУЗ ОО «Областная детская клиническая больница», Омск

¹⁰ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

¹¹БУ ХМАО–Югры «Нижневартовская окружная клиническая детская больница», Нижневартовск

¹²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

Контактная информация:

Жарков Павел Александрович,
д-р мед. наук, врач-гематолог
консультативного отделения, заведующий
отделом патологии гемостаза
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru

Данные по применению эмицизумаба у детей с ингибиторной формой гемофилии А (ИГА) в реальной клинической практике на территории нашей страны немногочисленны и представлены описанием единичных случаев. Цель исследования: оценить эффективность и безопасность профилактического применения эмицизумаба у детей с тяжелым течением ИГА. Проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации детей с ИГА, получавших эмицизумаб в условиях 11 центров на территории Российской Федерации. Данное исследование не требовало одобрения этическим комитетом, так как в нем использовались обобщенные ретроспективные деперсонифицированные данные, полученные в ходе рутинной клинической практики. Оценивали среднегодовые показатели частоты кровотечений (ГЧК), спонтанных (ГЧСК), суставных (ГЧКС) и кровотечений, требующих дополнительного введения концентрата фактора VIII или терапии препаратами шунтирующего действия (ГЧКТ) до и после назначения эмицизумаба, а также наличие и тяжесть нежелательных явлений во время терапии. Медиана возраста пациентов на момент начала лечения эмицизумабом составляла 65 (11–170) месяцев. До начала лечения эмицизумабом ГЧК составляла 19,9 (95% доверительный интервал (ДИ) 15,4–26,1) эпизода, ГЧСК – 13,6 (95% ДИ 10,6–17,8) эпизода, ГЧКС – 6,6 (95% ДИ 4,7–9,7) эпизода и ГЧКТ – 16,6 (95% ДИ 12,4–22,7) эпизода. После начала лечения эмицизумабом частота кровотечений резко снизилась: ГЧК на 98,6% (95% ДИ 96,7–99,4), ГЧКС на 99,4% (95% ДИ 95,3–99,9) и ГЧКТ на 98,8% (95% ДИ 96,8–99,6) без каких-либо спонтанных кровотечений в течение 10 (1–32) мес лечения. Нежелательных явлений, которые привели бы к прерыванию или прекращению лечения эмицизумабом, зарегистрировано не было. В реальной клинической практике применение эмицизумаба у детей с ИГА приводит к выраженному и безопасному снижению всех эпизодов кровотечений более чем на 98% при абсолютном отсутствии спонтанных кровотечений.

Ключевые слова: эмицизумаб, гемофилия А, дети, ингибитор, профилактика

Жарков П.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 66–71.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-66-71

Bleeding rate reduction in children with hemophilia A and inhibitors treated with emicizumab in the real-world clinical setting

P.A. Zharkov¹, K.A. Voronin¹, T.A. Andreeva², T.V. Asekretova³, Yu.E. Belkina⁴, V.G. Demikhov⁵, E.E. Zinina⁶, T.A. Kolyasina⁷, V.V. Lebedev³, I.V. Markova⁸, N.S. Osmulskaya⁹, V.Yu. Petrov¹⁰, V.B. Skobin⁵, O.V. Spichak¹¹, T.V. Shelekhova¹², D.G. Sherstnev¹²

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

²Hemophilia Treatment Center at City Outpatient Clinic No. 37, Saint Petersburg

³Regional Children's Clinical Hospital of the Ministry of Healthcare of the Krasnodar Region, Krasnodar

⁴Simferopol City Children's Clinical Hospital, Simferopol

⁵Scientific and Clinical Center of Hematology, Oncology, and Immunology of Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ryazan

⁶Surgut District Clinical Hospital, Surgut

⁷Regional Children's Hospital, Yuzhno-Sakhalinsk

⁸R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation of the I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

⁹Regional Children's Clinical Hospital, Omsk

¹⁰Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Moscow

¹¹Nizhnevartovsk District Children's Clinical Hospital, Nizhnevartovsk

¹²V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov

There are only limited data coming from isolated case reports regarding the real-world use of emicizumab for the treatment of children with hemophilia A and inhibitors (HAI) in Russia. The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of emicizumab prophylaxis in children with severe HAI. Ethical approval was not required since the study only involved the use of anonymized and generalized retrospective data obtained during routine clinical practice. We retrospectively analyzed medical records of children with HAI who had been treated with emicizumab at 11 institutions located in Russia, taking into consideration such parameters as annualized bleeding rates (ABR), annualized spontaneous bleeding rates (ASBR), annualized joint bleeding rates (AJBR) and annualized bleeding rates for bleeds requiring additional therapy (ABRRT), as well as the presence and severity of adverse events during the treatment. The median age of patients at the time of initiation of emicizumab prophylaxis was 65 (11–170) months. Before the treatment, ABR was 19.9 (95% confidence interval (CI), 15.4–26.1), ASBR – 13.6 (95% CI, 10.6–17.8), AJBR – 6.6 (95% CI, 4.7–9.7), ABRRT – 16.6 (95% CI, 12.4–22.7). After the initiation of the treatment, bleeding rates changed dramatically: ABR decreased by 98.6% (95% CI, 96.7–99.4), AJBR – by 99.4% (95% CI, 95.3–99.9), ABRRT – by 98.8% (95% CI, 96.8–99.6); and there were no signs of spontaneous bleeding during 10 (1–32) months of treatment. No adverse events leading to the interruption or discontinuation of the treatment with emicizumab were reported. The use of emicizumab in children with HAI in the real-world clinical setting results in a significant (> 98%) and safe reduction in bleeding episodes without any signs of spontaneous bleeding.

Key words: emicizumab, hemophilia A, children, inhibitor, prophylaxis

Zharkov P.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 66–71.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-66-71

За последние годы эффективность лечения гемофилии А (ГА) у детей изменилась кардинальным образом. Особенно это касается терапии ингибиторной формы ГА (ИГА), которая до настоящего времени оставалась неоптимальной и сопровождалась повышенным риском развития жизнеугрожающих кровотечений и других серьезных осложнений [1]. Несмотря на все усилия лечащих врачей, в нашей стране признаки гемофилической артропатии могут быть выявлены у 64% детей с ИГА [2].

Такого рода прогресс во многом обязан появлению качественно новых препаратов, одним из которых является эмицизумаб. Эмицизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное биспецифическое моноклональное антитело, которое связывает активированный фактор IX и фактор X для восстановления функции свертывания в отсутствие фактора VIII (FVIII) [3]. Данный препарат вводится подкожно с интервалом от 1 раза в 1 нед до 1 раза в 4 нед [4]. Результаты проведенных клинических исследований демонстрируют значимое снижение частоты кровотечений как у детей с ГА, так и у взрослых с ИГА [5–8] на фоне благоприятного профиля безопасности, что делает применение данного вида лечения привлекательной альтернативой существующим методам терапии. В 2018 г. данный препарат зарегистрирован к применению в нашей стране, включен в Национальные клинические

рекомендации по диагностике и лечению гемофилии и показан к применению у пациентов с тяжелой ГА и ИГА, входит в Перечень 14 высокочастотных нозологий [9]. Однако данные по применению эмицизумаба у детей с ИГА в реальной клинической практике, особенно на территории нашей страны, немногочисленны и представлены описанием единичных случаев [10–14]. Кроме того, возникает вопрос: насколько эффективен данный препарат при его применении у детей с тяжелыми проявлениями геморрагического синдрома на фоне неконтролируемого течения ИГА?

Цель данного исследования: провести анализ эффективности и безопасности профилактического применения эмицизумаба у детей с тяжелым течением ИГА в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективное исследование представляет собой многоцентровый анализ данных медицинской документации детей с ИГА, которым была назначена профилактическая терапия препаратом эмицизумаб (Гемлибра, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария). Данное исследование не требовало одобрения этическим комитетом, так как в нем использовались обобщенные ретроспективные деперсонифицированные данные, полученные в ходе рутинной клинической практики. Были собраны и проанализированы данные

Correspondence:

Pavel A. Zharkov,
Dr. Med. Sci., a hematologist
at the Outpatient Department, Head
of the Department of Hemostasis Disorder
Research, Dmitry Rogachev National
Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology and
Immunology of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru

о возрасте дебюта заболевания, проявлениях кровоточивости, времени выявления и титре ингибитора к FVIII на момент начала терапии эмицизумабом, а также данные о виде предшествующей терапии. Для оценки эффективности были использованы среднегодовые показатели частоты кровотечений (ГЧК), спонтанных (ГЧСК), суставных (ГЧКС) и кровотечений, требующих дополнительного введения концентрата FVIII или терапии препаратами шунтирующего действия (ГЧКТ), которые были рассчитаны за 1 год до и после начала профилактических введений препарата. Наличие и тяжесть нежелательных явлений во время терапии оценивали на основании записей в медицинской документации. Показатели ГЧК были рассчитаны с использованием отрицательной биномиальной регрессии со смещением, чтобы учесть различное время наблюдения. До терапии эмицизумабом количество кровотечений оценивалось за предшествующие 12 мес. Доверительные интервалы (ДИ) для пропорций рассчитывались с использованием интервалов Вильсона. Анализ проводился с использованием программного обеспечения R 4.0.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены данные 29 мальчиков с ИГА (ингибитор = 11 БЕ (межквартильный разброс (МКР) 4–22 БЕ), которым проводилась профилактическая терапия эмицизумабом в 11 региональных центрах на территории Российской Федерации. Медиана возраста пациентов на момент включения в исследование составила 5 лет 5 месяцев (МКР 11 месяцев – 14 лет 2 месяца). На момент диагностики у всех больных была зарегистрирована тяжелая гемофилия (FVIII < 1%), при этом у большинства ($n = 26$; 90%) диагноз был установлен на первом году жизни. Медиана времени от момента диагностики ГА до выявления ингибитора составила 11 (МКР 5–14) мес, при этом у 4 (14%) пациентов ингибитор к FVIII был диагностирован в первые 3 мес от выявления ГА. До перевода на эмицизумаб у 10 (34%) из 29 пациентов были неудачные попытки терапии индукции иммунной толерантности, лишь у 1 больного был достигнут частичный ответ (снижение титра ингибитора до 1 БЕ), позволивший перевести его на профилактическое введение концентрата FVIII, у 19 человек индукция иммунной толерантности не проводилась. У 10 (34%) из 29 пациентов отмечался хотя бы 1 эпизод жизнеугрожающих кровотечений, таких как формирование забрюшинных гематом ($n = 4$), внутричерепные кровотечения ($n = 2$), разлитая паравerteбральная гематома ($n = 1$), разлитая гематома шеи ($n = 1$), почечные кровотечения ($n = 2$), кровотечения из желудочно-кишечного тракта ($n = 2$), которые

потребовали госпитализации, проведения массивной гемостатической и гемотрансфузионной терапии. Подавляющее большинство пациентов (86,2% (95% ДИ 69,4–94,5)) требовали повторных госпитализаций для купирования геморрагических проявлений, медиана общего количества дней, проведенных в стационаре в течение года до назначения терапии эмицизумабом, составила 21 (МКР 16–51) день. Из них 20 (80%) детей провели в стационаре более 14 дней, а 4 (16%) пациента – более 90 дней.

Большинство пациентов ($n = 22$; 76%) получали профилактическую терапию препаратами шунтирующего действия не менее 1 года, при этом 7 (24%) человек – комбинированную терапию антиингибиторным коагулянтным комплексом и активированным эптакогом альфа в связи с недостаточной эффективностью монотерапии. Десяти (34%) пациентам была установлена система центрального венозного доступа, при этом в 3 (30%) случаях на фоне использования развились осложнения, потребовавшие ее удаления.

При расчете аннуализированных показателей частоты кровотечений было выявлено, что до начала профилактической терапии эмицизумабом ГЧК составила 19,9 (95% ДИ 15,4–26,1) эпизода, при этом большинство из них носили спонтанный характер (ГЧСК 13,6 (95% ДИ 10,6–17,8) эпизода) и требовали дополнительного введения препаратов шунтирующего действия (ГЧКТ 16,6 (95% ДИ 12,4–22,7) эпизода). Достаточно часто наблюдались гемартрозы: ГЧКС составила 6,6 (95% ДИ 4,7–9,7) эпизода. Более половины пациентов (62,1% (95% ДИ 44,0–77,3)) имели суставы-мишени, при этом у 34,5% (95% ДИ 19,9–52,7) из них было поражено 2 сустава и более.

Таким образом, большинство пациентов перед началом применения эмицизумаба имели крайне тяжелое течение ГА, требующее не только регулярной профилактической терапии, но и дополнительного введения препаратов шунтирующего действия в случаях кровотечения, в том числе в условиях стационара. При этом 10 (34%) из этих пациентов имели в анамнезе жизнеугрожающие кровотечения, а у не менее 28% детей были проблемы с венозным доступом или отсутствовала возможность незамедлительно обратиться к врачу. Неудивительно, что наиболее часто (27 из 29 случаев; 93%) среди ведущих оснований для перевода пациента на терапию эмицизумабом лечащие врачи указывали неэффективность проводимой терапии.

После 4 нагрузочных доз подавляющее большинство пациентов (27 из 29; 93%) получали еженедельное подкожное введение препарата в дозе 1,5 мг/кг, 2 мальчика – в режиме 3 мг/кг 1 раз в 2 нед. Медиана длительности наблюдения составила 11 (МКР 7–13) мес, 1 пациент наблюдался 1 мес, остальные – от 4 мес.

На фоне терапии эмицизумабом у всех без исключения пациентов наблюдалось значимое снижение числа кровотечений (рисунки 1, таблица).

После начала лечения эмицизумабом частота кровотечений резко снизилась: ГЧК на 98,9% (95% ДИ 97,4–99,6), ГЧКС на 99,4% (95% ДИ 95,8–99,9) и ГЧКТ на 98,9% (95% ДИ 97,1–99,6) без каких-либо спонтанных кровотечений в течение наблюдения (медиана 11 (МКР 7–13) мес). Нежелательных явлений, которые привели бы к прерыванию или прекращению лечения эмицизумабом, зарегистрировано не было. Отмечено 4 (13,8%) эпизода переходящей постинъекционной локальной гиперемии кожи, не потребовавших лечения.

Дополнительно было проанализировано время до первого кровотечения у пациентов на фоне профилактической терапии эмицизумабом (рисунки 2).

На протяжении 1 года наблюдения вероятность полного отсутствия каких-либо кровотечений на фоне профилактического лечения составила 73,6% (95% ДИ 57,1–94,8), при этом наибольший эффект наблюдается относительно риска развития гемартрозов (94,7% (95% ДИ 85,2–100)). Так, за период наблюдения посттравматический гемартроз случился всего у 1 пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты проведенного анализа являются первым представлением данных по эффективности и безопасности применения эмицизумаба у детей с ИГА в реальной клинической практике на территории Российской Федерации. Текущая работа систематизировала и дополнила в том числе ранее опубли-

Таблица

Различия в частоте кровотечений у пациентов до и после профилактической терапии эмицизумабом

Table

Differences in bleeding rates between patients before and after emicizumab prophylaxis

Показатель Parameter	До профилактики эмицизумабом Before emicizumab prophylaxis	На фоне профилактики эмицизумабом During emicizumab prophylaxis
Средняя ГЧК (95% ДИ) Mean ABR (95% CI)	19,9 (15,4–26,1)	0,21 (0,08–0,42)
Медиана ГЧК (МКР) Median ABR (IQR)	18 (10–30)	НП (0) N/A (0)
% 0 кровотечений (95% ДИ) % of 0 bleeds (95% CI)	НП (0) N/A	79,3 (61,6–90,2)
% 0–3 кровотечения (95% ДИ) % of 0–3 bleeds (95% CI)	6,9 (1,9–22,0)	100 (88,3–100)
Средняя ГЧСК (95% ДИ) Mean ASBR (95% CI)	13,6 (10,6–17,8)	НП (0) N/A (0)
Медиана ГЧСК (МКР) Median ASBR (IQR)	10 (6,8–20)	НП (0) N/A (0)
% 0 кровотечений (95% ДИ) % of 0 bleeds (95% CI)	3,6 (0,2–17,7)	100 (88,3–100)
% 0–3 кровотечения (95% ДИ) % of 0–3 bleeds (95% CI)	7,1 (2,0–22,6)	100 (88,3–100)
Средняя ГЧКТ (95% ДИ) Mean ABRRT (95% CI)	16,6 (12,4–22,7)	НП (0,06–0,37) N/A (0)
Медиана ГЧКТ (МКР) Median ABRRT (IQR)	14 (7–24)	НП (0) N/A (0)
% 0 кровотечений (95% ДИ) % of 0 bleeds (95% CI)	3,4 (0,2–17,2)	82,8 (65,5–92,4)
% 0–3 кровотечения (95% ДИ) % of 0–3 bleeds (95% CI)	10,3 (3,6–26,4)	100 (88,3–100)
Средняя ГЧКС (95% ДИ) Mean AJBR (95% CI)	6,6 (4,7–9,7)	0,034 (0,002–0,15)
Медиана ГЧКС (МКР) Median AJBR (IQR)	5 (3–6)	НП (0) N/A (0)
% 0 кровотечений (95% ДИ) % of 0 bleeds (95% CI)	10,3 (3,6–26,4)	96,6 (82,8–99,8)
% 0–3 кровотечения (95% ДИ) % of 0–3 bleeds (95% CI)	37,9 (22,7–56,0)	100 (88,3–100)

Примечание. НП – не применимо.

Notes. IQR – interquartile range; N/A – not applicable.

Рисунок 1

Аннуализированные частоты кровотечений у пациентов до и после профилактической терапии эмицизумабом *** – $p < 0,001$ для гипотезы о снижении частоты кровотечений (использован Z-критерий для коэффициента отрицательной биномиальной регрессии); † – оценить не удалось из-за отсутствия спонтанных кровотечений на фоне терапии эмицизумабом

Figure 1

Annualized bleeding rates before and after emicizumab prophylaxis

ABR – annualized bleeding rate; ASBR – annualized spontaneous bleeding rate; AJBR – annualized joint bleeding rate; ABRRT – annualized bleeding rate for bleeds requiring additional therapy; CI – confidence interval; *** – $p < 0,001$ for the hypothesis of a decrease in the frequency of bleeding (using the Z-test for negative binomial regression coefficient); † – could not be assessed due to the absence of spontaneous bleeds during therapy with emicizumab

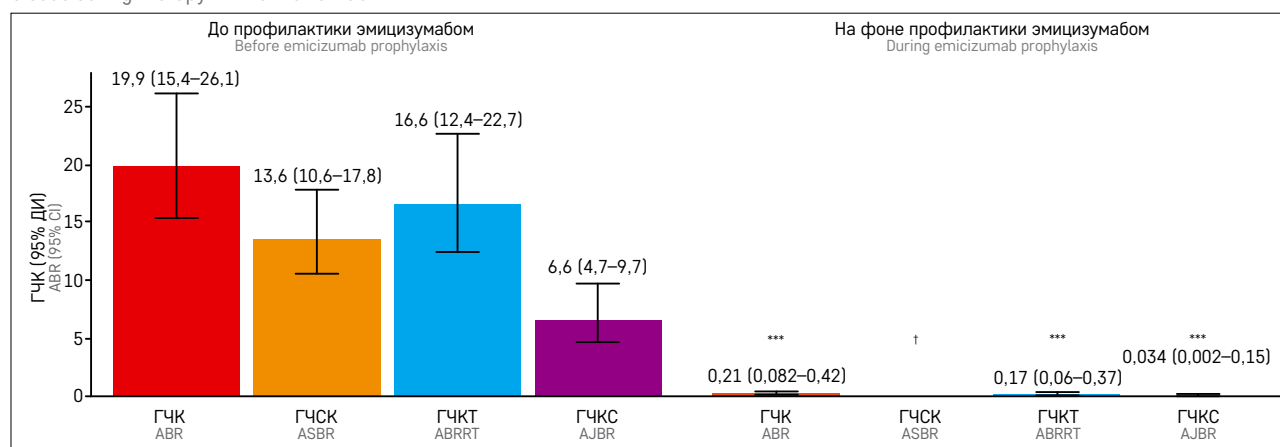
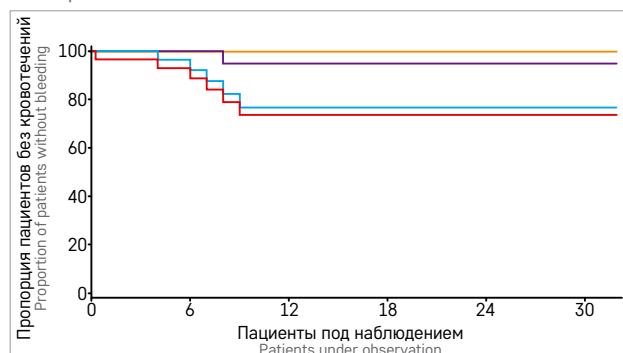


Рисунок 2

Кумулятивная вероятность отсутствия кровотечений у пациентов с ИГА, получающих профилактическое лечение эмицизумабом

Figure 2

Cumulative probability of no bleeding in patients with hemophilia A and inhibitors treated with emicizumab



Все кровотечения All bleeds	29	27	22	15	10	4	4	4	3	3
Спонтанные кровотечения Spontaneous bleeds	29	28	24	19	13	4	4	4	3	3
Потребовавшие лечения Treated bleeds	29	28	23	15	10	4	4	4	3	3
Гемартрозы Hemarthroses	29	28	24	18	12	4	4	4	3	3

кованные случаи применения данного препарата [10–14]. Безусловным ограничением исследования является его ретроспективный характер. Кроме того, нельзя не учитывать влияния сложившейся эпидемиологической ситуации с потенциальным ограничением мобильности пациентов и возможными ограничениями в получении амбулаторной помощи или обращения к врачу, что могло сказаться на оценке геморрагических проявлений у детей, которым проводилась терапия эмицизумабом. Однако при проведении аудита большинство врачей-респондентов указали, что пациенты имели возможность как очного, так и заочного (по телефону) обращения за медицинской помощью (данные не показаны). Результаты проведенного анализа указывают на высокую эффективность препарата для профилактики кровотечений, сопоставимую с результатами клинических исследований III фазы [5–8] и сообщениями зарубежных коллег [15–22]. При этом необходимо отметить, что исследуемая когорта пациентов была представлена детьми с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания, для которых препарат был назначен в связи с неконтролируемым геморрагическим синдромом. До начала терапии эмицизумабом 24% пациентов получали комбинированную терапию антиингибиторным коагулянтным комплексом и активированным эптактом альфа в связи с недостаточной эффективностью монотерапии препаратом шунтирующего действия, 34% детей имели в анамнезе жизнеугрожающие кровотечения и не менее 28% – проблемы с венозным доступом или у них отсутствовала возможность незамедлительно обратиться к врачу. Подавляющее большинство пациентов (86,2% (95% ДИ 69,4–94,5)) требовали повторных госпитализаций для

купирования геморрагических проявлений. Интересно, что в нашей когорте ГЧК была ниже, чем в недавно опубликованном исследовании J. Oldenburg и соавт. [23], что, вероятно, можно объяснить ретроспективным характером нашего анализа. По-видимому, часть кровотечений, особенно не требовавших терапии, не были учтены. Несмотря на инициальные показатели тяжести кровотечений, проведение профилактического лечения эмицизумабом позволило резко снизить количество кровотечений (рисунок 1) на 98,9% (95% ДИ 97,4–99,6) и добиться полного отсутствия спонтанных кровотечений за период наблюдения. Таким образом, можно сказать, что назначенная терапия привела к достижению весьма амбициозной цели, поставленной Всемирной организацией гемофилии [24], даже у детей с тяжелым и крайне тяжелым течением ИГА. Особого внимания заслуживают результаты анализа кумулятивной вероятности развития кровотечений: неудивительно, что с течением времени шанс встретить пациента хотя бы с 1 эпизодом кровотечения возрастает, однако полученные данные подтверждают, что подавляющее большинство больных вообще не имеют кровотечений. С учетом опубликованных данных нельзя не рассчитывать на постепенное уменьшение количества кровотечений, улучшение функционального состояния пациентов, которым проводится терапия эмицизумабом, с течением времени [25], что косвенно подтверждается и нашими результатами: на момент начала терапии эмицизумабом ГЧК составила 6,6 эпизода (95% ДИ 4,7–9,7) и 62,1% (95% ДИ 44,0–77,3) имели суставы-мишени, при этом у 34,5% (95% ДИ 19,9–52,7) из них было поражено 2 сустава и более (86,2% (95% ДИ 69,4–94,5)), в то время как за весь период наблюдения на фоне терапии эмицизумабом ГЧК снизилась на 99,4% (95% ДИ 95,8–99,9), а гемартрозы отсутствовали у 96,6% (82,8–99,8) детей.

В ходе всего периода наблюдения нежелательные явления, которые привели бы к прерыванию или прекращению лечения эмицизумабом, зарегистрированы не были, что согласуется с данными недавно представленных результатов анализа исследования STASEY [26], в которое были включены 193 пациента с ИГА в возрасте старше 12 лет, которым проводилась профилактическая терапия эмицизумабом в режиме 1 раз в 1 нед. В данной работе частота нежелательных явлений, повлекших отмену или модификацию терапии, а также выход из исследования не превышала 3,1%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты подтверждают, что в условиях реальной клинической практики терапия эмицизумабом является более эффективным и безопасным методом лечения у детей с тяжелым и крайне тяжелым течением ИГА, позволяющим качественно

изменить их жизнь за счет выраженного снижения количества кровотечений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

Voronin K.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>

Demikhov V.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6120-4678>

Markova I.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5861-7319>

Spichak O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3918-6781>

Литература

- Giangrande P.L.F., Hermans C., O'Mahony B., de Kleijn P., Bedford M., Batorova A., et al. European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13 (1): 66.
- Данные исследования MAR Consult: опрос врачей, наблюдающих пациентов с гемофилией А, в регионах России в 2018 г.
- Lenting P.J., Denis C.V., Christophe O.D. Efficacy of emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood* 2017; 130 (23): 2463–8.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Эмцизумаб. [Электронный ресурс]: URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_96727 (дата обращения 01.10.2021).
- Mahlangu J., Oldenburg J., Paz-Priel I., Negrier C., Niggli M., Mancuso M.E., et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med* 2018; 379 (9): 811–22.
- Oldenburg J., Mahlangu J.N., Kim B., Schmitt C., Callaghan M.U., Young G., et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377 (9): 809–18.
- Young G., Liesner R., Chang T., Sidonio R., Oldenburg J., Jiménez-Yuste V., et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood* 2019; 134 (24): 2127–38. DOI: 10.1182/blood.2019001869
- Pipe S.W., Shima M., Lehle M., Shapiro A., Chebon S., Fukutake K., et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* 2019; 6 (6): e295–305.
- Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Полянская Т.Ю., Свириной П.В., Мамаев А.Н., Галстян Г.М. Гемофилия А. Клинические рекомендации, 2018. С. 19.
- Белкина Ю.Е. Опыт применения эмицизумаба у пациента с неэффективной индукцией иммунной толерантности. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2020; 7 (4s): 7–9.
- Лебедев В.В., Асекретова Т.В. Опыт применения эмицизумаба у пациента с повторным нарастанием титра ингибирующих антител после индукции иммунной толерантности с частичным ответом. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2020; 7 (4s): 14–5.
- Петров В.Ю., Вдовин В.В., Лаврентьева И.Н. Опыт применения эмицизумаба у ребенка с тяжелой формой ингибиторной гемофилии А и затрудненным венозным доступом. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2020; 7 (4s): 16–7.
- Зинина Е.Е., Спичак О.В. Применение эмицизумаба для профилактической терапии у пациента с анафилактической реакцией на первое введение концентрата фактора VIII. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2020; 7 (4s): 18–9.
- Андреева Т.А., Лавриченко И.А., Крашенинникова О.А. Сложности ведения пациента с гемофилией А и анафилактическими реакциями на препараты фактора VIII и препараты шунтирующего действия. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2020; 7 (4s): 20–2.
- Abarca-Villaseca V., Soto-Arellano V. Breakthrough Bleeding Episodes at Minimum and Improvement in Quality of Life in a Child with Severe Hemophilia A with Inhibitors Treated with Efficacy of emicizumab: A Case Report from Chile. *Am J Case Rep* 2021; 22: e929598.
- Barg A.A., Livnat T., Budnik I., Avishai E., Brutman-Barazani T., Tamarin I., et al. Efficacy of emicizumab treatment and monitoring in a paediatric cohort: real-world data. *Br J Haematol* 2020; 191: 282–90.
- McCary I., Guelcher C., Kuhn J., Butler R., Massey G., Guerrero M.F., et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. *Haemophilia* 2020; 26 (4): 631–6.
- Cohen C.T., Diaz R. Efficacy of emicizumab in pediatric hemophilia: Bleeding and surgical outcomes from a single-center retrospective study. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (11): e29325.
- Barg A.A., Avishai E., Budnik I., Levy-Mendelovich S., Barazani T.B., Kenet G., et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis among infants and toddlers with severe hemophilia A and inhibitors—a single-center cohort. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (11): e27886.
- Catarino C., Campanico S., Rodrigues F., Campanico S., Santos S., Antunes M., et al. Prophylaxis with emicizumab in children and adults with hemophilia A and inhibitors: preliminary data on 7 patients of a portuguese hemophilia center. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 3 (Suppl 1): 299.
- Garcia J., Zia A. Real-world case series and summary of current literature of infants and toddlers with severe hemophilia A with inhibitor on prophylaxis with emicizumab. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (5): e28942.
- Hassan E., Jonathan L., Jayashree M. Real-world experience on the tolerability and safety of emicizumab prophylaxis in paediatric patients with severe haemophilia A with and without FVIII inhibitors. *Haemophilia* 2021; 27 (6): e698–703. DOI: 10.1111/hae.14432
- Oldenburg J., Shima M., Kruse-Jarres R., Santagostino E., Mahlangu J., Lehle M., et al. Outcomes in children with hemophilia A with inhibitors: Results from a noninterventional study. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67: e28474.
- Srivastava A., Santagostino E., Dougall A., Kitchen S., Sutherland M., Pipe S.W., et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020; 26 Suppl 6: 1–158.
- Callaghan M., Negrier C., Paz-Priel I., Chebon S., Lehle M., Mahlangu J., et al. Efficacy of emicizumab Treatment is Efficacious and Well Tolerated Long Term in Persons with Hemophilia A (PwHA) with or without FVIII Inhibitors: Pooled Data from Four HAVEN Studies (ISTH 2019 OC 60.2).
- Jiménez-Yuste V., Peyvandi F., Klamroth R., Castaman G., Shanmukhaiah C., Rangarajan S., et al. Final Analysis of the STASEY Trial: A Single-arm, Multicenter, Open-label, Phase III Clinical Trial Evaluating the Safety and Tolerability of Efficacy of emicizumab Prophylaxis in Persons with Hemophilia A (PwHA) with Factor (F) VIII Inhibitors [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost* 2021; 5 (Suppl 2).

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 10.02.2022
Принята к печати 28.02.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-72-82

Клиническая практика и экономическая составляющая использования отечественных препаратов факторов свертывания крови VIII и IX

Д.С. Фокина¹, О.В. Жукова¹, А.Л. Хохлов², Д.А. Кудлай^{3,4}, А.Ю. Борозинец⁴, Ф.Г. Пиллюс³

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

⁴АО «ГЕНЕРИУМ», Владимирская область, пгт. Вольгинский

Контактная информация:

Жукова Ольга Вячеславовна,
канд. фармацевт. наук, заведующая
кафедрой фармацевтической
химии и фармакогнозии
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Адрес: 603005, Нижний Новгород,
пл. Минина и Пожарского, 10/1
E-mail: ov-zhukova@mail.ru

По данным ФКУ «Федеральный центр планирования и организации лекарственного обеспечения граждан» Минздрава России, по состоянию на 2021 г. общее число больных гемофилией составляет 11 151, из которых 35,9% – дети. Цель работы заключалась в оценке данных реальной клинической практики и экономической составляющей использования отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VIII и IX. Материалами для анализа послужили данные наблюдательного и сравнительного клинического исследований мороктокога альфа (Октофактор) у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами гемофилии А, а также данные сравнительного клинического исследования нонакога альфа (Иннонафактор) у больных со среднетяжелой и тяжелой формами гемофилии В. Наблюдательное исследование мороктокога альфа (Октофактор) проводилось в течение 85 нед (09.01.2016–01.09.2017), в нем участвовали 30 клинических центров Российской Федерации, 237 пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами гемофилии А. Все пациенты были мужского пола в возрасте от 19 до 78 лет (средний возраст – 35,2 ± 11,1 года). В сравнительном исследовании мороктокога альфа приняли участие 3 клинических центра Российской Федерации, профилактическое лечение получали 18 пациентов, средний возраст больных в исследуемой группе составил 38,2 ± 12,9 года. В сравнительном исследовании нонакога альфа (Иннонафактор) приняли участие 3 клинических центра Российской Федерации, профилактическое лечение получали 18 пациентов, средний возраст больных в исследуемой группе составил 34,1 ± 9,5 года. Клинические исследования были одобрены Советом по этике при Минздраве России. Наблюдательное исследование было одобрено Межвузовским комитетом по этике (Москва) и локальными этическими комитетами по решению ряда центров. Для проведения клинко-экономической оценки были использованы метод «затраты–эффективность», анализ влияния на бюджет, анализ упущенных возможностей и анализ чувствительности. Основным параметром эффективности мороктокога альфа (Октофактор) в исследовании была частота спонтанных кровотечений в течение 48–72 ч при профилактическом лечении после введения препарата, которая составила 1,4 ± 2,9 случая. Для отечественного препарата нонакога альфа (Иннонафактор) основным параметром эффективности было среднее количество кровотечений при профилактическом лечении, которое составило 0,22 ± 0,44 эпизода. При проведении клинко-экономической оценки коэффициент «затраты–эффективность» для мороктокога альфа (Октофактор) оказался в 1,8 раза ниже, чем для препарата сравнения плазматического фактора VIII (Октанат), а для нонакога альфа (Иннонафактор) – в 2,1 раза ниже относительно препарата сравнения фактора свертывания крови IX (Октанайн Ф), что подтверждает выгодность использования отечественных препаратов при меньших количествах зафиксированных кровотечений. Анализ влияния на бюджет и анализ упущенных возможностей показали, что при использовании мороктокога альфа (Октофактора) в модельной группе пациентов на 100 человек число дополнительно пролеченных больных составляет 36, а при использовании нонакога альфа (Иннонафактора) относительно препарата сравнения – 3 человека. В результате анализа чувствительности переход 50% пациентов с зарубежного препарата сравнения на мороктокога альфа (Октофактор) позволяет высвободить 5,32% бюджета для лечения дополнительного числа больных, переход с зарубежного препарата сравнения фактора свертывания крови IX (Октанайн Ф) на нонакога альфа (Иннонафактор) – 0,98% бюджета. В результате анализа чувствительности установлено, что при изменении соотношения пациентов на Октофакторе и Октанате в диапазоне ± 50% значение кумулятивных затрат меняется в диапазоне от 12 994 млн руб. до 15 233 млн руб., что соответствует профициту бюджета в 5,32% и дефициту бюджета в 10,99% по отношению к имеющейся в настоящее время структуре терапии. Для Иннонафактора и Октанайна Ф диапазон затрат варьируется от 2473 млн руб. до 2516 млн руб., что соответствует профициту бюджета в 0,98% и дефициту бюджета в 0,74%.

Ключевые слова: гемофилия А, гемофилия В, мороктокога альфа, нонакога альфа, эффективность, коэффициент «затраты–эффективность», анализ влияния на бюджет, анализ упущенных возможностей

Фокина Д.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 72–82.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-72-82

The clinical use and cost-effectiveness of domestic blood coagulation factors VIII and IX

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 10.02.2022

Accepted 28.02.2022

D.S. Fokina¹, O.V. Zhukova¹, A.L. Khokhlov², D.A. Kudlay^{3, 4}, A.Yu. Borozinets⁴, F.G. Pilyus³¹Privolzhsky Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Nizhny Novgorod²Yaroslavl State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (the Sechenov University), Moscow⁴JSC GENERIUM, Volginsky, Vladimir Region

According to the data from the Federal Center for Planning and Organization of Medicine Provision for Citizens of Ministry of Healthcare of Russia, as of 2021, a total of 11 151 people have been diagnosed with hemophilia, 35.9% of them being children. Here we aimed to analyze data on the use of domestic recombinant coagulation factors VIII and IX in real clinical practice and to evaluate their cost-effectiveness. For our analysis, we used data from an observational study and a comparative clinical study of moroctocog alfa (Octofactor) in patients with moderate and severe hemophilia A as well as data from a comparative clinical study of nonacog alfa (Innonafactor) in patients with moderate and severe hemophilia B. The observational study of moroctocog alfa (Octofactor) lasted 85 weeks (from 09 January 2016 to 01 September 2017) and included 30 Russian clinical centers with a total of 237 patients diagnosed with moderate or severe hemophilia A. All patients were male, aged between 19 and 78 years (the mean age was 35.2 ± 11.1 years). The comparative study of moroctocog alfa included 18 hemophilia patients receiving prophylactic treatment at 3 Russian clinical centers. The mean age in the study cohort was 38.2 ± 12.9 years. Similarly, the comparative study of nonacog alfa (Innonafactor) included 18 hemophilia patients receiving prophylactic treatment at 3 Russian clinical centers. The mean age in this study cohort was 34.1 ± 9.5 years. The clinical studies were approved by the Ethics Board of the Ministry of Healthcare of Russia. The observational study was approved by the Interuniversity Ethics Committee (Moscow) and local ethics committees. A health economic evaluation was conducted using the following methodologies: a cost-effectiveness analysis, a budget impact analysis, an opportunity cost analysis, and a sensitivity analysis. The main measure of moroctocog alfa (Octofactor) effectiveness was the frequency of spontaneous bleeding within 48–72 hours after the administration of a prophylactic drug. The frequency of bleeding episodes was reported to be 1.4 ± 2.9 . The main measure of nonacog alfa (Innonafactor) effectiveness was the mean number of bleeding episodes in patients receiving prophylactic treatment. It was reported to be 0.22 ± 0.44 episodes. Our health economic evaluation showed that the cost-effectiveness ratio for moroctocog alfa (Octofactor) was 1.8 fold lower than that for the comparator (Octanate, a plasma-derived factor VIII product); the cost-effectiveness ratio for nonacog alfa (Innonafactor) was 2.1 fold lower than that for the comparator (Octanine F, a coagulation factor IX) meaning that domestic coagulation factor products allow patients to achieve better treatment results (i.e. fewer bleeding episodes) at lower cost. The budget impact and opportunity cost analyses in two model groups of patients ($n = 100$ each) revealed that the use of moroctocog alfa (Octofactor) would enable us to treat 36 more patients, while the use of nonacog alfa (Innonafactor) would allow 3 more patients to receive care. The sensitivity analysis showed that switching 50% of patients from the foreign comparator to moroctocog alfa (Octofactor) would save 5.32% of the budget, while switching 50% of patients from the foreign comparator (Octanine F) to nonacog alfa (Innonafactor) would save 0.98% of the budget meaning that more patients could receive treatment. It was also demonstrated that changes in the proportion of patients receiving Octofactor and Octanate within the range of $\pm 50\%$ would result in cumulative costs ranging from $\text{₽}12\,994$ million to $\text{₽}15\,233$ million that correspond to a budget surplus of 5.32% and a budget deficit of 10.99%, respectively. Similarly, treatment costs for Innonafactor and Octanine F would vary from $\text{₽}2\,473$ million to $\text{₽}2\,516$ million that correspond to a budget surplus of 0.98% and a budget deficit of 0.74%, respectively.

Key words: hemophilia A, hemophilia B, moroctocog alfa, nonacog alfa, effectiveness, cost-effectiveness ratio, budget impact analysis, opportunity cost analysis

Fokina D.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 72–82.

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-72-82

Гемофилии А и В являются наследственными заболеваниями, связанными с X-хромосомой, при которых мутация гена факторов свертывания крови VIII (FVIII) и IX (FIX) соответственно приводит к их дефициту. Тяжесть симптомов гемофилии зависит от уровней факторов свертывания крови. В настоящее время распространенность гемофилии в целом оценивается как 1:10 000. Гемофилия А встречается чаще, чем гемофилия В и составляет 80–85% общего числа случаев [1].

По данным ФКУ «Федеральный центр планирования и организации лекарственного обеспечения граждан» Минздрава России, по состоянию на 2021 г. общее число больных гемофилией составляет 11 151, из которых 35,9% – дети [2]. У пациентов с умеренной (1–5%) и тяжелой (< 1%) формами гемофилии наблюдаются эпизоды спонтанного кровотечения или кровотечения при незначительной травме. Стандартом медицинской помощи для лечения и профилактики кровотечений и их осложнений является поддержание адекватного уровня фактора свертывания крови путем периодического внутривенного введения его необходимой концентрации. Пациенты получают медикаментозную терапию профилактически либо «по требованию». Для пациентов с

тяжелой формой кровотечения профилактическое лечение является стандартом терапии [1].

Медикаментозная терапия гемофилии сопряжена со значительными затратами. В 2008 г. введена Государственная программа льготного обеспечения в амбулаторных условиях пациентов, страдающих редкими и высокзатратными нозологиями (ВЗН) (с 2008 г. – 7 ВЗН, с 2019 г. – 12 ВЗН, с 2020 г. – 14 ВЗН), куда входят гемофилия А (врожденный дефицит FVIII), гемофилия В (врожденный дефицит FIX) и болезнь Виллебранда (дефицит фактора Виллебранда). Данная программа предоставила пациентам доступ к необходимой заместительной терапии современными лекарственными препаратами (ЛП) факторов свертывания крови на уровне, соответствующем показателям развитых стран, что, в свою очередь, снизило показатели инвалидизации и увеличило продолжительность жизни таких пациентов [3, 4]. Затраты на закупку лекарств по программе «14 ВЗН» в 2020 г. составили 61,8 млрд руб., в 2021 г. – 64,3 млрд рублей, а в 2022 г. планируется потратить 66,9 млрд рублей из бюджета, что на 4% больше затрат предыдущего года [5].

В сложившихся экономических условиях является важным сохранение достигнутых результатов

Correspondence:

Olga V. Zhukova,
Cand. Pharm. Sci., Head of Pharmaceutical
Chemistry and Pharmacognosy
Department, Privolzhsky Research Medical
University of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 10/1, Minin and Pozharsky Sq.,
Nizhny Novgorod, 603950, Russia
E-mail: ov-zhukova@mail.ru

терапии гемофилии, а также рациональное использование доступных средств программы ВЗН для лекарственного обеспечения пациентов. В связи с этим является актуальным вопрос о наличии эффективных отечественных препаратов, необходимых для постоянного обеспечения пациентов, нуждающихся в лечении орфанных заболеваний, таких как гемофилия.

В России осуществлен синтез фармсубстанций мороктокога альфа (BDDrFVIII), нонакога альфа (rFIX) и эптакога альфа (активированного) (rFVIIa), используемых в терапии гемофилии А, В, а также ингибиторной гемофилии [6–8]. В соответствии с международными регуляторными требованиями разработка препаратов прошла все стадии исследований для новых ЛП [9, 10].

Цель работы заключалась в оценке данных реальной клинической практики и экономической составляющей использования отечественных рекомбинантных препаратов FVIII и FIX.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалами для исследования послужили данные клинических и наблюдательного исследований препарата Октофактор у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии А и данные клинических исследований препарата Иннонафактор у больных с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии В.

В наиболее крупном наблюдательном исследовании препарата Октофактор приняли участие 30 клинических центров Российской Федерации. Набор больных проводили на основании реестра пациентов с гемофилией А, получающих по федеральной программе ВЗН препарат Октофактор – рекомбинантный FVIII с удаленным В-доменом (BDDrFVIII, мороктоког альфа). Исследование проводили в течение 85 нед (09.01.2016–01.09.2017) [11]. Оценка безопасности и эффективности отечественного ЛП FVIII проводилась ступенчато, причем до начала наблюдательного исследования у 50 ранее леченых пациентов старше 12 лет при введении мороктокога альфа не менее 50 дней [12]. В исследование были включены 237 пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами гемофилии А. Все больные были мужского пола в возрасте от 19 до 78 лет (средний возраст – $35,2 \pm 11,1$ года) с тяжелой (62,40%, $n = 148$) и среднетяжелой (37,6%, $n = 89$) формами гемофилии А. Двести два пациента прошли все запланированные процедуры за период наблюдения, из них профилактическое лечение получали 95,5% ($n = 193$) больных, а лечение «по требованию» – 4,5% ($n = 9$) [11]. Клинические исследования были одобрены Советом по этике при Минздраве России.

Наблюдательное исследование было одобрено Межвузовским комитетом по этике (Москва) и локальными этическими комитетами по решению ряда центров [11].

Материалами для клинико-экономической оценки методом «затраты–эффективность» послужили данные клинического исследования эффективности и безопасности препарата мороктокога альфа (Октофактор) ($n = 9$) в сравнении с препаратом Октанат (плазматический FVIII) ($n = 9$) [13, 14]. В группе больных, проходящих терапию препаратом Октофактор, было зафиксировано 38 кровотечений, у пациентов на Октанате – 50 кровотечений, что составило 0,57 и 0,43 соответственно в долях от 1 относительно показателя эффективности. Период исследования препаратов составил 26 нед. В рандомизированном сравнительном клиническом исследовании препарата Иннонафактор (нонаког альфа) приняли участие 3 клинических центра Российской Федерации. В исследуемую группу включали пациентов со среднетяжелой (44,4%, $n = 8$) и тяжелой (55,6%, $n = 10$) формами гемофилии В. Средний возраст пациентов составил $34,1 \pm 9,5$ года. Все пациенты на профилактическом лечении ($n = 18$) были разделены на 2 группы поровну на основании рандомизации: пациенты 1-й группы получали Иннонафактор, 2-й группы – Октаин Ф (препарат сравнения). Исследование проводили в течение 38 нед (16.11.2012–08.08.2013). Оценка безопасности и эффективности отечественного ЛП FIX проводилась при профилактической терапии, а также при лечении возникших кровотечений [15, 16]. В ходе исследования провели оценку экономической составляющей использования препаратов Иннонафактор ($n = 9$) в сравнении с Октаином Ф ($n = 9$). В группе больных, проходящих терапию препаратом Иннонафактор, было зафиксировано 2 кровотечения, у пациентов на Октаине Ф – 4 кровотечения, что составило 0,67 и 0,33 соответственно в долях от 1 относительно показателя эффективности.

Коэффициент «затраты–эффективность» рассчитывался по формуле:

$$CER = DC/Ef,$$

где CER – соотношение затраты/эффективность; DC – прямые медицинские затраты; Ef – эффективность лечения.

Для определения экономической составляющей применения препаратов использовали анализ влияния на бюджет, рассчитываемый по формуле:

$$S = \Sigma Cost,$$

где S – суммарный экономический эффект терапии; Cost – суммарные затраты на данную терапию.

Для расчета упущенных возможностей использовали модель на 100 пациентов, формула:

$$MA = \Delta S / Cost_{min},$$

где МА – упущенная возможность; ΔS – разница стоимости лечения; $Cost_{min}$ – стоимость терапии на ЛП с наименьшими затратами.

Также был применен анализ чувствительности, который демонстрирует, как меняются итоговые показатели модели на выходе при изменении соотношения пациентов, получающих терапию различными ЛП. Параметры изменения соотношения пациентов были выбраны в диапазоне $\pm 50\%$ с шагом в 10% .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фаза I клинических исследований отечественного мороктокога альфа – рекомбинантного FVIII без В домена (Октофактора) позволила установить хорошую переносимость и безопасность препарата в дозах от 10 до 60 МЕ/кг после однократного введения. Быстрая нормализация активности FVIII и активированного частичного тромбопластинового времени, которая сохранялась затем в течение более 6 ч, наблюдалась при введении препарата в дозах 25 и 50 МЕ/кг [17, 18].

При проведении II–III фазы клинического исследования при профилактической терапии и лечении кровотечений «по требованию» установлена эффективность мороктокога альфа в дозе 25–35 МЕ/кг, а также сопоставимая эффективность купирования кровотечений [13, 14]. В данном исследовании оценивали сопоставимость эффективности и безопасности исследуемого препарата на протяжении 26 нед лечения с препаратом сравнения. Фаза IV многоцентрового клинического исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности мороктокога альфа у детей от 12 до 18 лет [19, 20].

Основным параметром эффективности, оцениваемым в наблюдательном исследовании, была частота спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения мороктокога альфа. Частота спонтанных кровотечений в течение 52 ± 2 нед составила $1,4 \pm 2,9$ случая [11].

Общее количество кровотечений в группе пациентов, находящихся на профилактическом лечении, составило 1766, из них спонтанных – 34,4% ($n = 608$). При лечении «по требованию» было зафиксировано 489 эпизодов кровотечений, из них спонтанные эпизоды имели место в 71,8% случаев ($n = 351$) (рисунок 1).

Так как основным критерием эффективности являлась частота кровотечений в течение 48–72 ч при профилактическом лечении после введения препарата Октофактор, стоит отметить, что число посттравматических кровотечений было в 1,7 раза выше числа спонтанных кровотечений (рисунок 2).

Рисунок 1

Структура кровотечений у пациентов с гемофилией, зафиксированных в ходе проведения наблюдательного исследования препарата Октофактор

Figure 1

The distribution of bleeds in hemophilia patients documented during the observational study of Octofactor

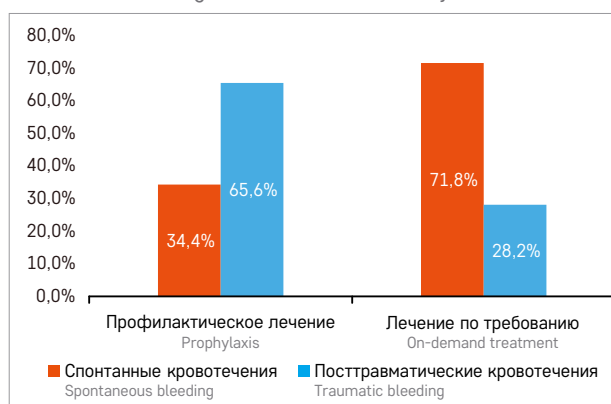


Рисунок 2

Структура кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения препарата при профилактическом лечении

Figure 2

The distribution of bleeds observed within 48–72 hours after the drug administration in prophylactic treatment



Таким образом, доля спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор, составила 45,2% общего количества спонтанных кровотечений и 15,6% общего количества всех кровотечений у пациентов, получавших профилактическое лечение.

У пациентов, получавших профилактическую терапию, отмечено 15,6% эпизодов спонтанных кровотечений в течение 48–72 ч, в то время как при лечении «по требованию» они имели место в 71,8% общего количества кровотечений (рисунок 3).

Кровотечения, зарегистрированные у пациентов в наблюдательном исследовании при введении препарата, подразделялись также по степеням тяжести. В большинстве случаев имели место легкие эпизоды: 55,1% случаев в общей структуре кровотечений при профилактическом лечении Октофактором и 74,0% случаев – при лечении «по требованию» (рисунок 4).

Среди спонтанных кровотечений, возникших у пациентов при профилактическом лечении,

наибольшее количество регистрировались как среднетяжелые (рисунк 5).

В 33,7% случаев профилактического использования Октофактора в ходе наблюдательного исследования не имело место возникновение неблагоприятных событий в виде кровотечений (рисунк 6).

При профилактическом лечении среднемесячное потребление Октофактора 1 пациентом составило $19,75 \pm 9,75$ тыс. МЕ с учетом купирования кровотечений. Одному пациенту, получавшему лечение «по требованию», ежемесячно в среднем требовалось $13,47 \pm 13,46$ тыс. МЕ препарата Октофактор (таблица 1).

Рисунок 3

Структура кровотечений при профилактической терапии (А) и при лечении «по требованию» (Б)

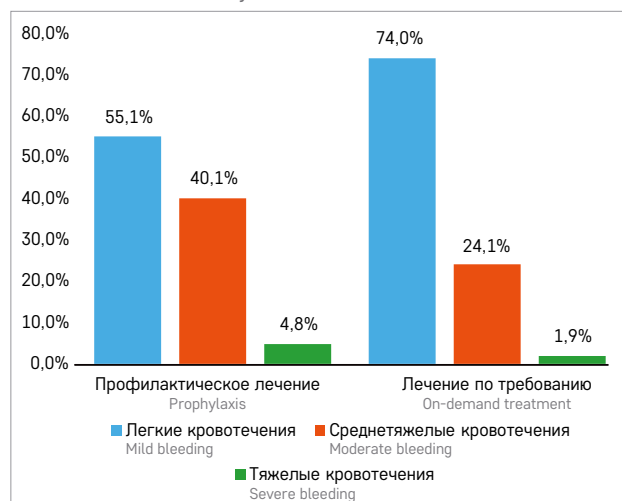
Figure 3
The distribution of bleeds in patients receiving prophylactic (A) and on-demand treatment (B)



Рисунок 4

Структура кровотечений по степени тяжести в наблюдательном исследовании Октофактора

Figure 4
The distribution of bleeding episodes by severity in noninterventional study of Octofactor



По показателю «лекарственная нагрузка» количество Октофактора, необходимого для купирования кровотечений, при использовании препарата «по требованию» в 3,5 раза было выше, чем для купирования эпизодов кровотечений на фоне профилактического лечения.

Для расчета экономической составляющей терапии Октофактором препаратом сравнения выбрали плазматический FVIII (Октанат), использовавшийся в клиническом исследовании III фазы [13]. Стоимость терапии в исследуемый период (26 нед) препаратом Октофактор составила 4 102 280 руб. (7 введений (за 2 нед) × 26 нед × стоимость разовой дозы 22 540 руб.). Аналогичным образом рассчитана стоимость лечения для препарата сравнения, которая составила 5 610 279 руб. При расчете параметра «затраты–эффективность» установили, что более эффективным является лечение Октофактором, при этом соотношение затраты/эффективность для данного препарата в 1,8 раза ниже по сравнению с Октанатом (таблица 2).

На фоне большей клинической эффективности использование Октофактора по сравнению с препаратом сравнения представляется целесообразным с экономической точки зрения.

При проведении анализа влияния на бюджет была определена разница в эффектах влияния на бюджет при использовании сравниваемых ЛП. Стоимость использования Октофактора в расчете на 1 пациента в течение года (52 нед) на 3 015 998 руб. меньше, чем для плазматического FVIII. Предпочтительным ЛП с экономической точки зрения с позиции полученных результатов является Октофактор.

Для расчета упущенных возможностей использовали модель на 100 пациентов. Годовая стоимость

Рисунок 5

Структура спонтанных кровотечений по степени тяжести при профилактическом лечении

Figure 5
The distribution of spontaneous bleeding episodes by severity in patients on prophylactic treatment

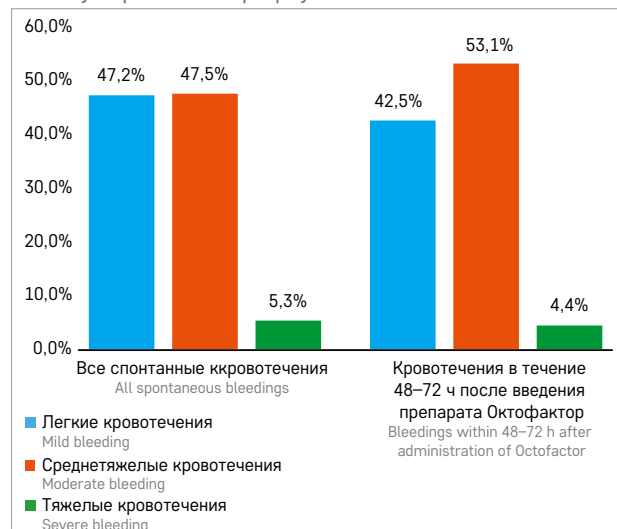


Рисунок 6

Структура кровотечений по степени тяжести у пациентов, получавших профилактическое лечение препаратом Октофактор

Figure 6

The distribution of bleeding episodes by severity in patients receiving prophylactic treatment with Octofactor



лечения Октофактором и препаратом сравнения для данного числа пациентов составляет 820 456 000 руб. и 1 122 055 800 руб. соответственно.

$$MA = \frac{(1\,122\,055\,800 - 820\,456\,000) \text{ руб.}}{8\,204\,560 \text{ руб.}} = 36,$$

где МА – упущенная возможность.

В результате анализа упущенных возможностей использование Октофактора в модельной группе на 100 человек позволит высвободить денежные средства для дополнительных 36 пациентов по сравнению с модельной группой препарата сравнения.

В настоящее время терапию препаратом Октофактор проходят 1000 пациентов, Октанатом – 492 человека [21]. Анализ чувствительности проведен для представления изменений суммарных затрат на терапию пациентов при изменении соотношения больных, получающих лечение сравниваемыми ЛП (таблица 3).

В ходе проведенного детерминированного анализа установлено, что при изменении соотношения пациентов, получающих терапию Октофактором и плазматическим FVIII в диапазоне $\pm 50\%$, итоговое значение кумулятивных затрат меняется в диапазоне от 12 994 млн руб. до 15 233 млн руб., что соответствует профициту бюджета в 5,32% и дефициту бюджета в 10,99% по отношению к имеющейся в настоящее время структуре терапии (13 725 млн руб./год). (рисунок 7).

Аналогично мороктокогу альфа (Октофактор) был проведен полный цикл исследований для нонакога альфа (Иннонафактор), применяемого в терапии гемофилии В. В ходе I фазы клинических исследований отечественного нонакога альфа (Иннонафактор) были установлены хорошая переносимость и безопасность

Таблица 1

Среднее количество мороктокога альфа в расчете на 1 пациента

Table 1

The average amount of moroctocog alfa per patient

Параметр Parameter	Профилактическое лечение Preventive treatment		Терапия «по требованию» On-demand treatment
	Профилактика Prophylaxis	Купирование эпизодов кровотечения Control of bleeding episodes	
Средняя разовая доза препарата, тыс. ME Mean single dose, thousand IU	2,04 ± 0,88	2,23 ± 1,09	2,28 ± 1,04
Количество препарата, тыс. ME Amount of the drug, thousand IU	17,16 ± 9,13	3,87 ± 3,97	13,47 ± 13,46

Таблица 2

Результаты анализа «затраты–эффективность» для препаратов мороктокога альфа (Октофактор) и плазматический FVIII (Октанат)

Table 2

The results of the cost-effectiveness analysis for moroctocog alfa (Octofactor) and the plasma-derived factor VIII product (Octanate)

Параметр Parameter	Мороктоког альфа (Октофактор) Moroctocog alfa (Octofactor)	Плазматический FVIII (Октанат) Plasma-derived factor VIII product (Octanate)
Эффективность Effectiveness	0,57	0,43
Стоимость лечения, руб. Treatment cost, ₺	4 102 280	5 610 279
Коэффициент «затраты–эффективность» Cost-effectiveness ratio	7 196 982,46	13 047 160,50

Таблица 3

Результаты анализа чувствительности затрат при изменении соотношения пациентов, получающих терапию Октанатом и Октофактором

Table 3

The results of the cost sensitivity analysis based on changes in the proportion of patients treated with Octanate and Octofactor

Параметр Parameter	Исходные данные Input data	-10%	-20%	-30%	-40%	-50%
		+10%	+20%	+30%	+40%	+50%
Число пациентов, получающих лечение Октофактором/Октанатом, <i>n</i> The number of patients treated with Octofactor/Octanate, <i>n</i>	1000/492	900/592	800/692	700/792	600/892	500/992
Затраты на терапию пациентов с гемофилией А, Октофактор/Октанат, млн руб. The cost of treatment of hemophilia A patients with Octofactor/Octanate, P mm	8204,56/ 5520,51	7384,10/ 6642,57	6563,65/ 7764,63	5743,20/ 8886,69	4922,74/ 10 008,74	4102,28/ 11 130,79
Изменение кумулятивных затрат на выходе модели, % Changes in cumulative costs in the model output, %	0	-2,20	-4,39	-6,59	-8,79	-10,99
		1,08	2,15	3,23	4,31	5,32

препарата в диапазоне доз от 25 до 100 МЕ/кг у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии В после однократного введения. Введение нонакога альфа в дозах 50 и 75 МЕ/кг приводило к нормализации активности FIX и активированного частичного тромбопластинового времени через 15 мин после введения, при этом нормальная активность FIX сохранялась в течение как минимум 6 ч, а снижение активности FIX менее 5% отмечалось не ранее чем через 72 ч [22].

В ходе II–III фазы клинического исследования при профилактической терапии и лечении кровотечения «по требованию» на протяжении 26 ± 1 нед и 13 ± 1 нед соответственно оценивали сопоставимость эффективности и безопасности нонакога альфа в сравнении с препаратом Октанайн Ф. Исследование показало, что результаты применения Иннонафактора сопоставимы с результатами использования препарата Октанайн Ф [15, 16].

Фаза IV многоцентрового клинического исследования после регистрации препарата заключалась в оценке эффективности и безопасности препа-

рата Иннонафактор у пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии В с активностью FIX $\leq 2\%$ [23].

Основным параметром эффективности, оцениваемым в клиническом исследовании II–III фазы, было среднее количество кровотечений при профилактическом лечении, что составило $0,22 \pm 0,44$ эпизода [15]. Эффективность нонакога альфа при лечении «по требованию» подтверждалась средним количеством введений препарата для купирования 1 эпизода кровотечения с учетом его степени тяжести, она составила $1,06 \pm 0,08$ (основной критерий эффективности), что сходно с препаратом сравнения ($1,39 \pm 0,89$) [16].

При лечении «по требованию» подавляющее большинство кровотечений было купировано 1–2 введениями препаратов: 100% ($n = 64$) эпизодов, из них однократное введение для купирования кровотечения было зафиксировано в 93,75% ($n = 60$) случаев, двукратное введение – в 6,25% ($n = 4$) случаев.

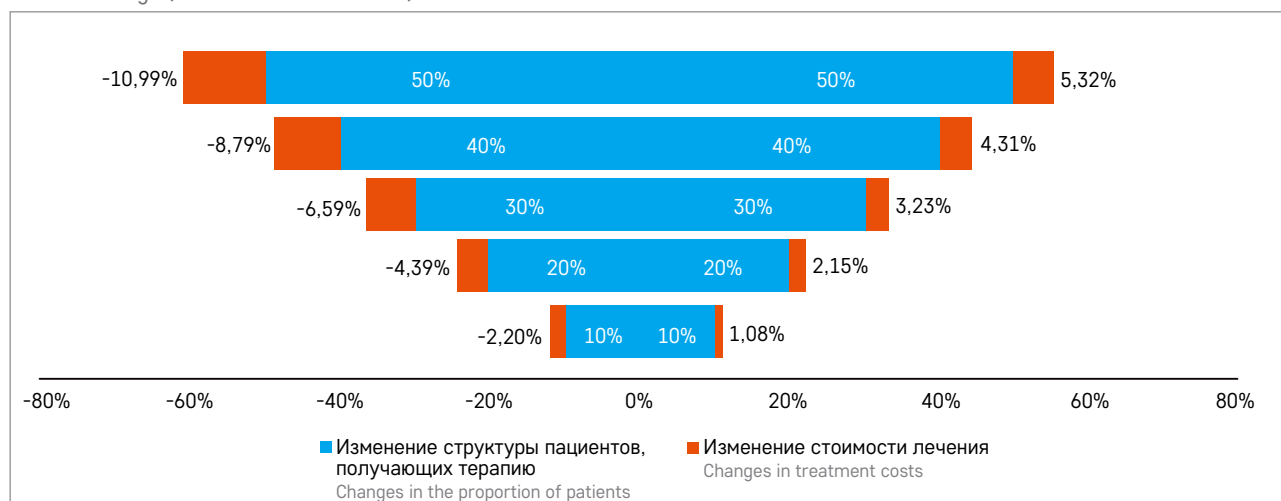
За основу дополнительных критериев взяли количество введений препарата для купирования крово-

Рисунок 7

Результаты анализа чувствительности изменения кумулятивных затрат на терапию при изменении структуры пациентов, получающих лечение различными ЛП (Октофактор или Октанат)

Figure 7

The results of the sensitivity analysis of cumulative cost changes based on changes in the proportion of patients receiving different drugs (Octofactor or Octanate)



течений за весь период наблюдения ($7,56 \pm 3,91$) и среднее количество препарата для купирования 1 эпизода кровотечения, что составило $3346,01 \pm 801,51$ МЕ. За время исследований нонакога альфа в общей сложности было зарегистрировано 64 геморрагических эпизода, при этом доля спонтанных кровотечений превысила долю посттравматических более чем в 4 раза (рисунк 8). Статистически значимых различий с группой сравнения выявлено не было.

В структуре кровотечений преобладали легкие формы, их количество превысило число среднетяжелых эпизодов в 4 раза. Тяжелые формы кровотечений отсутствовали (рисунк 9). Среднее количество эпизодов у пациентов этой группы составило $7,11 \pm 3,72$, что сопоставимо со средним количеством геморрагических эпизодов у препарата сравнения – $7,78 \pm 5,22$.

Средняя разовая доза вводимого препарата Иннонафактор при профилактическом лечении за период исследования составила $3861,11 \pm 626,39$ МЕ. При лечении «по требованию» в 93,75% ($n = 60$) случаев, которые включали в себя все легкие формы кровотечений, и в 92,2% ($n = 47$) случаев среднетяжелых кровотечений потребовалось однократное введение препарата Иннонафактор. Для купирования остальных случаев среднетяжелых кровотечений потребовалось двукратное введение препарата.

Для купирования 1 эпизода кровотечения «по требованию» среднее количество препарата составило $3346,01 \pm 801,51$ МЕ на 1 больного (рисунк 10).

Для профилактического лечения среднее количество нонакога альфа за весь период исследования составило $220,44 \pm 43,52$ тыс. МЕ. В то же время среднее количество препарата для купирования всех эпизодов кровотечений (лечение «по требованию») у 1 больного составило $23,22 \pm 11,66$ тыс. МЕ.

При проведении расчета экономической составляющей терапии препаратами Иннонафактор и Октанайн Ф использовали параметр «затраты-эффективность». Годовые затраты на курс Иннонафактора рассчитывались как произведение 130 введений на стоимость разовой дозы 26 775 руб., что составило 3 480 750 руб. Аналогичным образом рассчитывается стоимость лечения и для препарата сравнения. Установлено, что коэффициент «затраты-эффективность» для Иннонафактора в 2,1 раза меньше по сравнению с плазматическим FIX (таблица 4).

На фоне большей клинической эффективности использование Иннонафактора по сравнению с препаратом сравнения представляется целесообразным с экономической точки зрения.

При проведении анализа влияния на бюджет была определена разница в эффектах данного показателя при использовании сравниваемых ЛП. Стоимость использования Иннонафактора в расчете на

1 пациента в течение года (52 нед) на 168 014,74 руб. меньше, чем для плазматического FIX. Предпочтительным ЛП с экономической точки зрения с позиции полученных результатов является Иннонафактор.

Рисунок 8

Структура кровотечений по причине возникновения у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами гемофилии В, получавших препарат Иннонафактор

Figure 8
The distribution of bleeds according to the cause of bleeding in patients with moderate and severe hemophilia B treated with Innonafactor

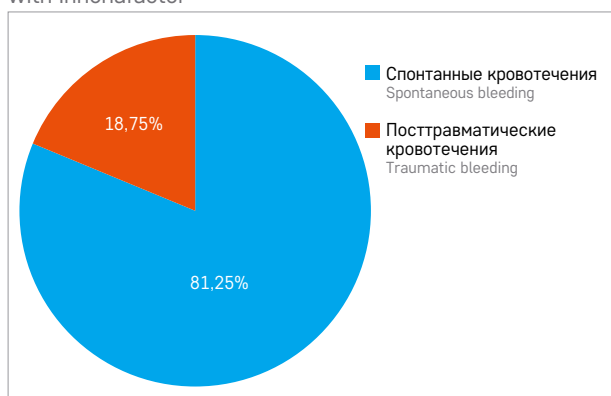


Рисунок 9

Характеристика кровотечений у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии В, получавших препарат Иннонафактор

Figure 9
The distribution of bleeding episodes by severity in patients with severe and moderate hemophilia B treated with Innonafactor

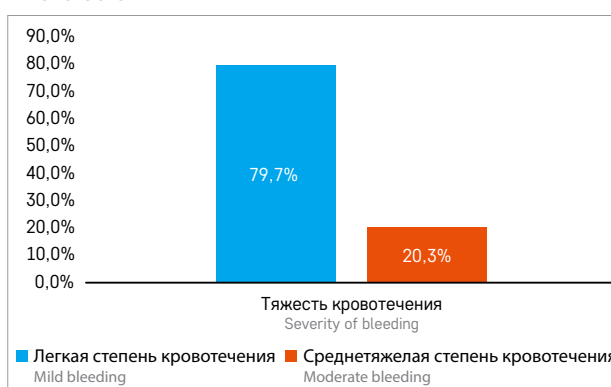
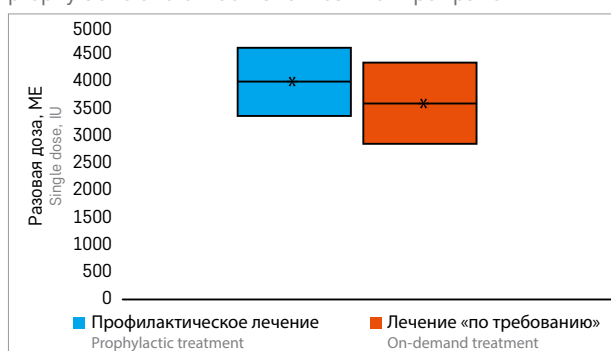


Рисунок 10

Диапазон разовой дозы препарата Иннонафактор, используемого для профилактической терапии и лечения «по требованию» в расчете на 1 пациента

Figure 10
A range of single doses of Innonafactor used for prophylactic and on-demand treatment per patient



Для расчета упущенных возможностей использовали модель на 100 пациентов. Годовая стоимость лечения препаратами Иннонафактор и Октанайн Ф для данного числа пациентов составляет 476 313 158 руб. и 493 114 632 руб. соответственно.

$$MA = \frac{(493\,114\,632 - 476\,313\,158) \text{ руб.}}{4\,763\,131,58 \text{ руб.}} \approx 36,$$

где МА – упущенная возможность.

В результате анализа упущенных возможностей в модельной группе на 100 человек использование Иннонафактора позволит высвободить денежные средства для дополнительных 3 пациентов по сравнению с модельной группой FIX (Октанайн Ф).

В настоящее время терапию препаратом Иннонафактор проходят 220 пациентов, Октанайном Ф – 294 пациента [24]. Анализ чувствительности проведен для представления изменений суммарных затрат на терапию пациентов при изменении соотношения больных, получающих различную схему лечения сравниваемыми ЛП (таблица 5).

В ходе проведенного детерминированного анализа установлено, что при изменении соотношения пациентов, получающих терапию Иннонафактором и Октанайном Ф в диапазоне $\pm 50\%$, итоговое значение кумулятивных затрат меняется в диапазоне от 2473 млн руб. до 2516 млн руб., что соответствует профициту бюджета в 0,98% и дефициту бюджета в

Таблица 4
Результаты анализа «затраты–эффективность» для препаратов Иннонафактор и Октанайн Ф

Table 4
The results of the cost-effectiveness analysis for Innonafactor and Octanine F

Параметр Parameter	Нонаког альфа (Иннонафактор) Nonacog alfa (Innonafactor)	Плазматический FIX (Октанайн Ф) Plasma-derived factor IX concentrate (Octanine F)
Эффективность Effectiveness	0,67	0,33
Стоимость лечения, руб. Treatment cost, ₽	3 480 750	3 603 530
Коэффициент «затраты– эффективность» Cost-effectiveness ratio	5 195 149,25	10 919 787,88

Таблица 5
Результаты анализа чувствительности затрат при изменении соотношения пациентов, получающих терапию Иннонафактором и Октанайном Ф

Table 5
The results of the cost sensitivity analysis based on changes in the proportion of patients treated with Innonafactor or Octanine F

Параметр Parameter	Исходные данные Input data	–10%	–20%	–30%	–40%	–50%
Число пациентов, получающих лечение Иннонафактором/ Октанайном Ф, n The number of patients treated with Innonafactor/Octanine F, n	220/294	198/316	176/338	154/360	132/382	110/404
Затраты на терапию пациентов с гемофилией В, Иннонафактор/Октанайн Ф, млн руб. The cost of treatment of hemophilia B patients with Innonafactor/ Octanine F, ₽ mm	1047,89/ 1449,76	943,10/ 1 558,24	838,31/ 1 666,73	733,52/ 1 775,21	628,733/ 1 883,70	523,94/ 1 992,18
Изменение кумулятивных затрат на выходе модели, % Changes in cumulative costs in the model output, %	0	–0,15%	–0,30%	–0,44%	–0,59%	–0,74%
		0,20%	0,39%	0,59%	0,78%	0,98%

0,74% по отношению к имеющейся в настоящее время структуре терапии (2497 млн руб./год). (рисунок 11).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя результаты наблюдательного исследования применения отечественного препарата Октофактор для лечения гемофилии А, определили, что зарегистрированные спонтанные кровотечения на фоне профилактического лечения были преимущественно легкими и среднетяжелыми и составили 287 (47,2%) и 289 (47,5%) случаев соответственно.

Коэффициент «затраты–эффективность» для Октофактора в 1,8 раза ниже, чем для Октаната, что подтверждает выгодность использования отечественного препарата при меньших количествах зафиксированных кровотечений. При оценке влияния на бюджет и анализе упущенных возможностей установили, что при использовании Октофактора в модельной группе пациентов на 100 человек число дополнительно пролеченных больных составляет 36.

Анализ чувствительности показал, что увеличение пациентов, проходящих терапию на Октофакторе (+50%), приводит к уменьшению затрат и указывает на высвобождение 5,32% бюджета для лечения дополнительного числа пациентов. При переходе пациентов (–50%) на зарубежный препарат Октанат происходит увеличение затрат на терапию, что приводит к необходимости привлечения дополнительных средств (–10,99%) на терапию данной группы пациентов.

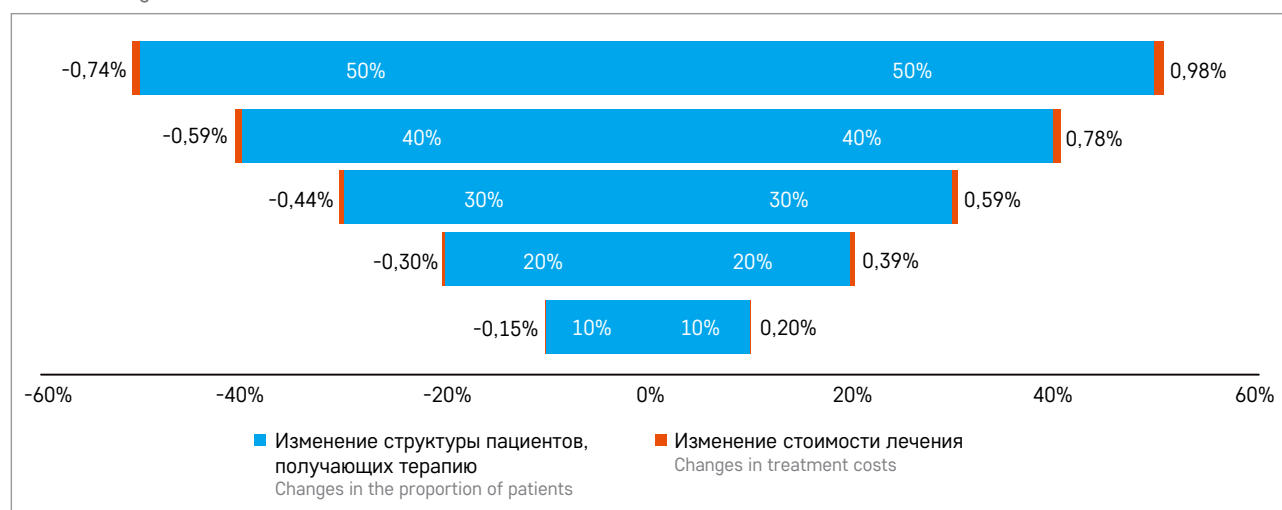
При использовании отечественного препарата Иннонафактор для лечения гемофилии В подавляющее большинство кровотечений было купировано 1–2 введениями препарата: однократное введение – 93,75% случаев, двукратное введение – 6,25% случаев. В структуре кровотечений преобладали эпизоды легкой степени, их количество превысило число среднетяжелых эпизодов в 4 раза, тяжелых кровотечений не отмечалось. Прогнозируемая стоимость закупки нонакога альфа составит 1 491 500 руб. на 1 пациента в детской популяции

Рисунок 11

Результаты анализа чувствительности изменения кумулятивных затрат на терапию при изменении структуры пациентов, получающих лечение различными ЛП (Иннонафактор или Октанайн Ф)

Figure 11

The results of the sensitivity analysis of cumulative cost changes based on changes in the proportion of patients receiving different drugs (Innonafactor or Octanine F)



и 1 099 000 руб. на 1 взрослого пациента в расчете на год.

Для Иннонафактора коэффициент «затраты–эффективность» в 2,1 раза ниже, чем для плазматического FIX, что подтверждает выгодность использования отечественного препарата. Оценка влияния на бюджет и анализ упущенных возможностей помогли установить, что при использовании Иннонафактора в модельной группе на 100 пациентов число дополнительно пролеченных больных составляет 3 человека.

Анализ чувствительности показал, что при переходе определенного числа пациентов с Октанайна Ф на Иннонафактор (+50%) приводит к уменьшению затрат на терапию и указывает на высвобождение 0,98% бюджета для лечения дополнительного числа пациентов. При переходе больных (–50%) на зарубежный препарат плазматического FIX с Иннона-

фактора происходит увеличение затрат на терапию и приводит к необходимости привлечения дополнительных средств (–0,74%) на лечение данной группы пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Кудлай Д.А. и Борозинец А.Ю. являются сотрудниками АО «ГЕНЕ-РИУМ». Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Fokina D.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3937-7617>

Zhukova O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6454-1346>

Khokhlov A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

Kudlay D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Borozinets A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4863-8471>

Литература

- Абрамова А.В., Абдуллаев А.О., Азимова М.Х., Аль-Ради Л.С., Бидерман Б.В., Бирюкова Л.С. и др. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Том 1. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика; 2018. С. 333–357.
- Максимкина Е.А. Лекарственное обеспечение пациентов, страдающих редкими (орфанными) заболеваниями, в рамках исполнения программы высокочастотных нозологий (ВЗН) и деятельности фонда «Круг добра». Режим доступа: [Электронный источник] URL: <http://komitet2-2.km.duma.gov.ru/upload/site21/Maksimkina.pptx>. Дата обращения 10.12.2021.
- Серпик В.Г., Ягудина Р.И. Анализ «влияния на бюджет» применения шунтирующих препаратов антиингибиторный коагулянтный комплекс и эптаког альфа (активированный) при профилактике развития кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии. Фармаэкономика: теория и практика 2017; 5 (1): 6–12.
- White G.C. II, Aster R.H., Aster S.E. Looking Back – Looking Forward: 40 Years in Hemophilia Research. The Hematologist: ASH News & Reports. July–August 2014, Volume 11, Issue 4.
- Федеральный закон «О федеральном бюджете на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов».
- 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. И.Л. Давыдкина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.

- 272 с. DOI: 10/33029/9704-5916-4-HEM-2020-1-272
7. 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.
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.
9. Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза. Астана; 2016. 714 с. Режим доступа: [Электронный источник] URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411954/spcscd_21112016_89. Дата обращения 28.02.2022.
10. Иванов Р., Секарева 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.
11. 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.
12. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. EMA/CHMP/ BPWP/144533/2009 rev. 1. 21 May 2015. 22 p. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187409.pdf.
13. 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.
14. 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 в 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.
15. 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.
16. 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.
17. Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В., Кудлай Д.А., Борозинец 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.
18. Zorenko V.Yu., Mishin G.V., Severova T., Kudlay D.A., Borozinets A. Pharmacokinetic properties, safety and tolerability of new b-domain deleted recombinant factor VIII (Octofactor) in patients with severe and moderately severe hemophilia A. Haemophilia 2014; 20 (S3): 24.
19. 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.
20. Shiller E., Vdovin V., Petrov V., Svirin P., Andreeva T., Lavrichenko I., et al. Safety and efficacy of new moroctocog alfa drug (Octofactor) in prophylactic treatment in adolescent patients with severe and moderate hemophilia A. Blood 2015; 126 (23): 4703.
21. Официальный сайт единой информационной системы в сфере закупок в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет». Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://zakupki.gov.ru/epz/order/extendedsearch/results.html?searchString=мороктоког+альфа&morphology=on&search-filter=+Дата+размещения&pageNumber=1&sortDirection=false&recordsPerPage=10&showLotsInfoHidden=false&sortBy=PUBLISH_DATE&fz44=on&fz223=on&af=on&ca=on&pc=on&pa=on¤cyIdGeneral=-1. Дата обращения 28.02.2022.
22. Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В., Борозинец 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.
23. 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.
24. Официальный сайт единой информационной системы в сфере закупок в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет». Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://zakupki.gov.ru/epz/order/extendedsearch/results.html?searchString=нонаког+альфа&morphology=on&search-filter=+Дата+размещения&pageNumber=1&sortDirection=false&recordsPerPage=10&showLotsInfoHidden=false&sortBy=PUBLISH_DATE&fz44=on&fz223=on&af=on&ca=on&pc=on&pa=on¤cyIdGeneral=-1. Дата обращения 28.02.2022.

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-83-87

Проблемы комплаентности пациентов с болезнью Виллебранда

Н.И. Зозуля, О.И. Яструбинская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Клинические проявления при болезни Виллебранда (БВ) в отличие от гемофилии, как правило, менее выражены и не являются в большинстве случаев опасными для жизни. Несмотря на снижение качества жизни, многие пациенты не считают БВ заболеванием, требующим проведения регулярной терапии. В целях определения приверженности лечению и разработки тактики улучшения комплаентности был проведен одноцентровый опрос взрослых пациентов, страдающих БВ, включавший вопросы о диагностике заболевания, безопасности, эффективности и удобстве заместительной терапии, а также социальном статусе пациентов. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. В анкетировании приняли участие 41 пациент: 17 мужчин и 24 женщины. Большая часть (68%) респондентов работают или учатся в вузах. Поводом для первичного обследования явились кровотечения из носа и десен (26%), появление гематом мягких тканей различной локализации (20%), кровотечения при проведении стоматологических манипуляций (13%) и травмах (11%). Диагноз был установлен педиатром (47%), хирургом (14%), на основании семейного анамнеза кровоточивости после проведенного обследования (14%), гинекологом (9%), стоматологом (7%), оториноларингологом (2%), врачами других специальностей (7%). Полностью удовлетворены терапией только 76% респондентов, 1 пациент считает терапию неэффективной. БВ является распространенной коагулопатией, с которой может столкнуться врач любой специальности. Проведенное исследование выявило необходимость более тесной работы врача и пациента. Общение между пациентом и врачом и своевременная коррекция терапии могут улучшить приверженность терапии и опосредованно снизить затраты государства на лечение осложнений, связанных с низкой комплаентностью пациентов.

Ключевые слова: болезнь Виллебранда, фактор Виллебранда, качество жизни, коагулопатия, анкетирование

Зозуля Н.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 83–87.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-83-87

Compliance with therapy in patients with von Willebrand's disease

N.I. Zozulya, O.I. Yastrubinskaya

National Medical Research Center for Hematology, Moscow

Von Willebrand's disease (VWD) bleeding is less likely to endanger life, unlike hemophilia. The lack of a significant decrease the quality of life leads to decrease in the compliance of patients with VWD. To improve the situation, the staff of the Department of Hemostasis Disorders, Russian National Research Center for Hematology conducted this program in Moscow and the Moscow region. Determine the patients' compliance to therapy, as well as the difficulties and wishes associated with the treatment of VWD. Survey of patients with VWD on a visit to a hematologist or via phone calls. Questions included information on diagnosis, safety, efficacy, and convenience of replacement therapy, communication, bleeding control, and social standing. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the National Medical Research Centre for Hematology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 41 patients took a part in it: 17 male and 24 female. The majority of initial visits to a specialist are associated with bleeding from the nose and gums (26%), with hematomas (20%), dental operations (13%) and injuries (11%). Most often, the diagnosis was installed by a pediatrician (47%), less often by a surgeon (14%) or genetic inheritance (14%), gynecologists (9%), dentists (7%), otorhinolaryngologists (2%) and doctors of other specialties (7%). Completely satisfied with the therapy are 76% of the respondents. However, one patient considers the therapy ineffective. VWD is the most common coagulopathy, which can be encountered by a doctor of any specialty. Our survey identified a need to educate patients about intravenous injections. The communication between patient and doctor and the therapy correction on time could be improve compliance and reduce the cost of the state for the treatment of complications associated with non-compliance of patients.

Key words: von Willebrand disease, von Willebrand factor, quality of life, coagulopathy, survey

Zozulya N.I., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 83–87.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-83-87

Блезнь Виллебранда (БВ) – одно из самых распространенных нарушений свертывания крови, характеризующееся количественным или качественным дефектом фактора Виллебранда [1]. По мировой оценке, распространенность БВ составляет 0,5–1% в общей популяции населения. В то же время распространенность клинически значимых форм – не более 1–2 случаев на 10 000 человек [1, 2]. Кровотечения при БВ отличаются гетерогенностью. До

70% пациентов имеют легкое клиническое течение и нуждаются в эпизодической терапии «по требованию» или вовсе не требуют терапии. У остальных наблюдаются среднетяжелые и реже – тяжелые клинические проявления заболевания. БВ 3-го типа (наиболее тяжелого) встречается с частотой 1:500 000 человек [1]. Пациенты с данным вариантом БВ нуждаются в проведении регулярной заместительной терапии концентратами факторов свертывания крови.

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 10.02.2022
Принята к печати 28.02.2022

Контактная информация:

Зозуля Надежда Ивановна,
д-р мед. наук, заведующая отделом
коагулопатий ФГБУ «НМИЦ гематологии»
Минздрава России, эксперт РАН
Адрес: 125167, Москва,
Новый Зыковский проезд, 4
E-mail: zozulya.n@blood.ru

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 10.02.2022

Accepted 28.02.2022

Correspondence:

Nadezhda I. Zozulya,
Dr. Med. Sci., Head of Coagulopathy
Department at the National Medical
Research Center for Hematology of Ministry
of Healthcare of the Russian Federation,
an expert of the RAS
Address: 4 Novy Zykovsky Proezd,
Moscow 125167, Russia
E-mail: zozulya.n@blood.ru

Особенностью БВ является отсутствие гендерной специфичности. Ген, кодирующий синтез фактора Виллебранда, расположен на коротком плече 12-й аутосомной хромосомы, состоит из 52 экзонов [3–5] и кодирует полипептидную цепь, состоящую из 2813 аминокислотных остатков. Она представляет собой белок-предшественник фактора Виллебранда – про-фактор, который подвергается гликолизации, димеризации, сульфатации и мультимеризации с образованием зрелой молекулы в эндоплазматическом ретикулуле и аппарате Гольджи. Белок, синтезируемый эндотелиальными клетками, хранится в тельцах Вайбеля–Паладе и высвобождается в плазму и субэндотелий [6]. Наличие депо фактора Виллебранда с возможностью его высвобождения в случае провокации или необходимости делает заболевание многоликим и часто – трудно диагностируемым.

Аутосомный тип наследования предполагает одинаковую частоту генной трансмиссии у пациентов обоих полов, но физиологические особенности женского организма, такие как менструации и роды, способствуют более частому проявлению симптомов повышенной кровоточивости среди женщин. Вместе с тем в отличие от гемофилии кровотечения при БВ, как правило, не являются жизнеугрожающими. В клиническом фенотипе заболевания преобладают преимущественно кровотечения микроциркуляторного типа.

Отсутствие угрозы для жизни и в большинстве случаев незначительное ухудшение качества жизни приводят к снижению комплаентности пациентов с БВ. Как следствие, у ряда больных возникают кровотечения, требующие обращения за медицинской помощью и госпитализации. У этих пациентов также чаще развиваются осложнения, связанные с кровотечениями. Все это существенно увеличивает финансовую нагрузку, связанную с купированием кровотечений и лечением осложнений. Предотвращение крупных кровотечений приводит к сокращению использования медицинских услуг и снижению нагрузки на бюджет [7].

Многими авторами была отмечена прямая корреляция эффективности проводимой терапии и степени комплаентности пациента. Нередко ухудшение состояния больного наступает именно из-за несоблюдения рекомендаций лечащего врача [8]. Проблема приверженности лечению на сегодняшний день является достаточно актуальной. По мнению специалистов, комплаентность зависит от особенностей самого пациента, его информированности, отношений врача и больного, социально-экономических факторов и наличия необходимых лекарственных препаратов [9].

В ретроспективном исследовании, проведенном Нидерландскими специалистами, было проанализировано 804 карты пациентов с БВ среднетяжелого и тяжелого течения. Также было проведено анкетирование этих больных и на основании опросников HRQoL оценено

качество жизни. Исследование показало значительное снижение качества жизни пациентов с частыми кровотечениями. В основном это были гемартрозы с формированием артропатии, выраженным болевым синдромом и необходимостью приема обезболивающих препаратов [10]. На основании этого исследования сделан вывод о том, что недостаточный контроль заболевания и частые кровотечения значительно снижают качество жизни пациентов и приводят к дополнительным расходам бюджетных средств.

По результатам российского исследования «Эпидемиология и качество жизни больных с коагулопатиями», проведенного в 2008 г., у 65,4% пациентов с БВ отмечались спонтанные кровотечения, в среднем по 5 эпизодов в месяц. Пациенты чаще обращались за скорой медицинской помощью, в среднем 2 раза в месяц. Аналогичный опрос «Исследование качества жизни пациентов с гемофилией и болезнью Виллебранда 2008–2017», проведенный через 10 лет, показал снижение количества спонтанных кровотечений у больных за 10-летний период вследствие улучшения лекарственного обеспечения. В этом опросе также было отмечено, что доля людей с высшим образованием значительно выросла, и в 2 раза увеличилось число трудоустроенных пациентов (с 23,3 до 46,3%), что косвенно демонстрирует улучшение качества жизни больных и повышение их социальной адаптации. Однако по-прежнему перед здравоохранением стоят задачи уменьшения количества, продолжительности и тяжести спонтанных кровотечений у пациентов с БВ.

В 2021 г. Национальным центром по нарушениям гемостаза был инициирован и проведен опрос среди пациентов старше 18 лет, страдающих БВ. Опрос проводился методом анкетирования больных во время визита к лечащему врачу-гематологу или посредством телефонных звонков. В анкетах были отражены вопросы об установлении диагноза, последующей проводимой терапии, безопасности, эффективности и удобству применения препаратов для заместительной терапии, удовлетворенности лечением, коммуникации врача и пациента, частоте возникновения эпизодов кровотечений, а также о социальном статусе больных.

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Средний возраст участников опроса составил 42 года (от 19 до 80 лет). Более подробно возрастное распределение представлено на *рисунке 1*.

Около половины опрошенных имеют семью и 2/3 респондентов работают или учатся. Такой социальный статус пациентов с врожденной (генетически обусловленной) коагулопатией говорит о высоком современном уровне медицинской помощи

и лекарственном обеспечении, которые позволяют приблизить уровень качества жизни пациентов с БВ к общепопуляционному, и об активной социальной позиции больных.

Почти у половины (47%) опрошенных пациентов наличие коагулопатии было заподозрено в детском возрасте врачом-педиатром. Достаточно часто нарушение свертывания крови диагностируется во время оперативных вмешательств (14%) или при наличии семейного анамнеза кровоточивости, в этом случае пациенты направлялись к врачу-гематологу и/или на дополнительное обследование врачами других специальностей (14%). Несмотря на большую клиническую распространенность БВ среди женщин, гинекологами это заболевание было верифицировано лишь у 9% опрошенных. Еще реже оно было установлено, согласно опросу, врачами-стоматологами (7%). В ответах респондентов также были отмечены оториноларингологи (2%), врачи скорой медицинской помощи, нефрологи и даже физиотерапевты (около 7%).

Самым распространенным поводом для обращения к врачу была кровоточивость из слизистых полости рта или носа. Кроме того, поводом для обращения явилось спонтанное появление экхимозов или гематом мягких тканей, не соответствующих тяжести травмы. Также были отмечены длительные кровотечения после травм и/или стоматологических манипуляций. Более детально жалобы, приведшие пациентов к врачу для дообследования и установления диагноза, представлены на *рисунке 2*. Следует отметить, что при коагулопатии пациент может предъявлять различные жалобы, связанные с повышенной кровоточивостью.

Определить точный вариант БВ не всегда представляется возможным. Во многом это зависит от оснащенности лабораторий, опыта специалиста-гематолога и заинтересованности пациента. Так, 46% опрошенных не помнят или не знают свой тип заболевания. Среди пациентов, сумевших назвать вариант БВ, чаще всего встречался 2-й тип (29%). И только 2 пациента со 2-м типом заболевания смогли ответить об установленном подтипе. Учитывая тяжесть клинического течения и особенности лабораторных данных 3-го типа БВ, этот вариант заболевания был определен у 15% респондентов. Клинические проявления при 1-м типе БВ наиболее мягкие, именно поэтому, несмотря на эпидемически большую распространенность этого варианта БВ, лишь у 10% опрошенных пациентов подтвержден данный диагноз.

Поскольку клиническое течение БВ в большинстве случаев легкой или умеренной степени выраженности, почти у половины опрошенных пациентов образ жизни практически не поменялся после верификации диагноза. Вместе с тем, учитывая вари-

бельность клинических проявлений заболевания, 12% опрошенных отметили, что их образ жизни радикально изменился после установления диагноза и начала проведения заместительной терапии.

В ходе анкетирования также уточнялась частота обращений к врачу-гематологу (*рисунок 3*). Больше половины (52%) опрошенных отметили, что обращаются за помощью к специалистам только при необходимости. Как правило, это было связано с трудностями остановки кровотечений или сложностями самостоятельного внутривенного введения лекарственных препаратов. В 30% случаев пациенты обращались к врачу-гематологу 1 раз в год планово для лабораторного контроля и определения тактики

Рисунок 1
Распределение участников опроса по возрастам

Figure 1
Age distribution of the survey participants

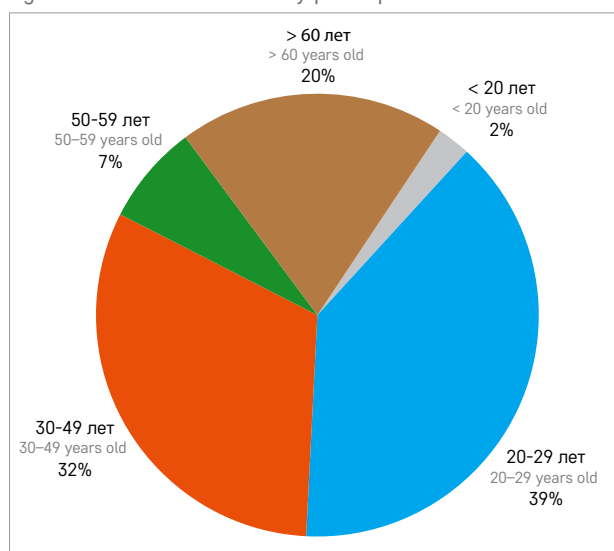


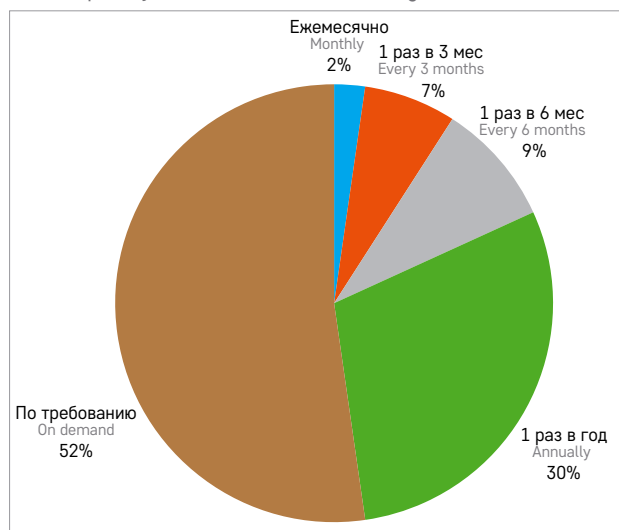
Рисунок 2
Причины, послужившие поводом для обращения к врачу

Figure 2
Presenting concerns



Рисунок 3
Частота обращений к врачу-гематологу

Figure 3
The frequency of visits to the hematologist



терапии на следующий год. Вместе с тем у 9% опрошенных возникает необходимость посещения врача 1 раз в 6 мес и у 7% – ежеквартально. Учитывая возраст опрошенных, необходимость частых обращений косвенно свидетельствует о недостаточном контроле кровотечений и, вероятно, требует пересмотра терапии для повышения ее эффективности.

В целом 76% пациентов оценили проводимую заместительную терапию факторами свертывания крови как эффективную, однако 4 человека отметили недостаточный гемостаз при проведении лечения. Особенную обеспокоенность вызвали пациенты, получающие терапию в режиме «по требованию». Поскольку эта группа пациентов применяет факторы свертывания крови только в случае развившегося кровотечения, очень важно достижение гемостаза в кратчайшие сроки и без развития тромбозов. По результатам опроса, только 32% респондентов удается достичь гемостаза в течение 30 мин после введения комбинированного препарата FVIII/VWF. Такое же число пациентов (32%) ответили, что остановить кровотечение удастся лишь в течение 2 ч. Остальным же (36%) требуется до 1 сут для полной остановки развившегося кровотечения.

Учитывая, что клиническая картина заболевания играет значимую роль в выборе терапии и ее коррекции в случае необходимости, для врача важно понимать не только частоту введения препарата и его дозы при проведении лечения по факту возникновения кровотечения, но и скорость наступления гемостаза. Вместе с тем, как следует из опроса, большинство пациентов посещают врача не чаще 1 раза в 6 мес. В такой ситуации единственным достоверным источником информации для врача о кровотечениях и эффективности проводимой терапии

может служить дневник введения препарата. Вместе с тем в ходе опроса выяснилось, что лишь 27% пациентов регулярно ведут дневники, 6 человек из опрошенных не знают о существовании дневников и необходимости/целесообразности их ведения.

При опросе удовлетворенностью проводимой терапией большинство пациентов отметили хорошую переносимость препаратов и низкую частоту нежелательных явлений. Лишь 5% респондентов отметили периодическое появление тошноты/рвоты, головной боли, кожной сыпи или общего дискомфорта при проведении заместительной терапии концентратами факторов свертывания крови. Вместе с тем респонденты отметили, что указанные явления, как правило, носят непродолжительный характер и не доставляют значимого дискомфорта. Вместе с тем часть пациентов (36%) отметили неудобство использования препаратов факторов свертывания крови, связанное в первую очередь с внутривенным введением. Причем 2/3 из них не умеют самостоятельно вводить препарат и вынуждены обращаться в медицинские учреждения каждый раз, когда возникает потребность в инфузии.

Как говорилось выше, на фоне современных возможностей лечения и контроля терапии качество жизни наших пациентов мало отличается от общепопуляционного. Пациенты с БВ также социально активны и деятельны. Многим из них требуется информационная поддержка, связанная с заболеванием. Современное информационное пространство предлагает большое количество различных источников. В основном это различные очные мероприятия, организуемые пациентским сообществом, профессиональные или закрытые группы в мессенджерах/социальных сетях или различные Интернет-ресурсы.

Таким образом, проведенный опрос продемонстрировал, что за минувшие 10 лет понимание со стороны пациентов и фармакологический контроль над БВ значительно улучшились. Это, без сомнения, отразилось на повышении качества жизни пациентов, их большей социальной вовлеченности. Вместе с тем проведенная работа выявила ряд проблем, над которыми целесообразно работать с привлечением сторонних ресурсов и активным участием самих пациентов. Так, стало очевидно, что, несмотря на повышение доступности лабораторной диагностики, все еще сохраняются проблемы в установлении типа БВ. Несмотря на доступность фармакологического контроля болезни, сохраняются отдельные пациенты с недостаточным гемостазом. Значимая часть опрошенных требуют повышенного внимания не только со стороны лечащего врача, но и со стороны общественных организаций и пациентских сообществ. Отмечены нехватка информационных ресурсов и потребность в проведении совместных образовательных мероприятий для получения исчерпыва-

ющей информации о болезни, обучении, повышении приверженности проводимой терапии.

Для улучшения результатов лечения необходимо:

- совершенствовать диагностику;
- обучать специалистов;
- обучать пациентов технике внутривенных инфузий;
- повышать приверженность пациентов терапии;
- налаживать коммуникацию пациента и врача;
- проводить динамическую оценку результатов лечения.

Поскольку данный опрос был проведен на очень ограниченной когорте респондентов, он не отражает всей картины и его не стоит экстраполировать в масштабах России. Для получения более точных данных по российской популяции пациентов с БВ целесообразно проведение мультицентрового общероссийского анкетирования пациентов с этим заболеванием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамика жизни в современном мире, к сожалению, не предоставляет скидок пациентам с хроническими заболеваниями. К счастью, современная заместительная фармакотерапия позволяет

обеспечить социализацию больных с коагулопатиями, сопоставимую со здоровой частью населения. Исследования, проведенные за последние несколько десятилетий, уверенно демонстрируют не только увеличение продолжительности, но и качества жизни пациентов с БВ. Вместе с тем есть аспекты жизни больных с БВ, улучшение которых не обязательно для врача, потребует минимальных усилий всех заинтересованных сторон и может быть доступно для пациента. При этом их удовлетворение будет способствовать повышению комплаенса, что, в свою очередь, приведет к большей социализации таких пациентов и снижению финансового бремени на бюджет здравоохранения, связанного с терапией кровотечений или их последствий из-за недостаточной приверженности пациентов терапии в настоящее время.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Zozulya N.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

Yastrubinskaya O.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8986-7572>

Литература

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Виллебранда. Утверждены на IV Конгрессе гематологов России; 2018 г.
2. Hernandez-Navarro F., Quintana M., Jimenez-Yuste V., Alvarez M.T., Fernandez-Morata R. Clinical efficacy in bleeding and surgery in von Willebrand patients treated with Fanhdi® a highly purified, doubly inactivated FVIII/VWF concentrate. *Haemophilia* 2008; 14: 963–7. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01784.x
3. Laffan M., Sathar J., Johnsen J.M. Von Willebrand disease: Diagnosis and treatment, treatment of women and genomic approach to diagnosis. *Haemophilia* 2021; 27 Suppl 3: 66–74. DOI: 10.1111/hae.14050
4. Bolton-Maggs P. H. B., Lillicrap D., Goudeman J., Berntrup E. Von Willebrand disease update: diagnostic and treatment dilemmas. *Haemophilia* 2008; 14 (3): 56–61. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01713.x
5. Чернова Е.В. Фактор Виллебранда. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова 2018; 10 (4): 73–80. DOI: 10.17816/mechnikov201810473-80
6. Руда В.И. Болезнь Виллебранда. В помощь педиатру. 2010; 5 (26): 68–71.
7. Lu M., Oladapo A., Wu Y., Farahbakhshian S., Ewenstein B. Economic burden of major bleeding events in commercially insured patients with von Willebrand disease based on claims data from the United States. *J Manag Care Spec Pharm* 2021; 27 (2): 175–85. DOI: 10.18553/jmcp.2020.20327
8. Баова А.Б., Суворина О.В., Фахрудинова Э.Р. Комплаентность как залог эффективности лечения. Бюллетень медицинских Интернет-конференций 2015; 5 (12): 1541.
9. Ващенко И.С., Рыкалина Е.Б., Фахрудинова Э.Р. Медико-психологические и биоэтические аспекты комплаентности. Бюллетень медицинских Интернет-конференций 2015; 5 (5): 558.
10. Van Galen K.P.M., Sanders Y.V., Vojinovic U., Eikenboom J., Cnossen M.H., Schutgens R.E.G., et al. Joint bleeds in von Willebrand disease patients have significant impact on quality of life and joint integrity: a cross-sectional study. *Haemophilia* 2015; 21 (3): e185–92. DOI: 10.1111/hae.12670

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 14.01.2022
Принята к печати 24.01.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-88-92

Криопирин-ассоциированный периодический синдром с оценкой эффективности и безопасности терапии анакинрой: опыт одного Центра

А.Л. Козлова, В.И. Бурлаков, З.А. Нестеренко, В.О. Блудова, Е.В. Райкина, Т.В. Варламова, М.А. Курникова, А.А. Моисеева, С.А. Дибирова, Н.Ю. Кан, А.Л. Хорева, А.А. Роппельт, Д.А. Юхачева, Е.В. Дерипапа, Ю.А. Родина, О.А. Швец, Е.А. Деордиева, Н.Б. Кузьменко, А.А. Мухина, Г.А. Новичкова, А.Ю. Щербина

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

Контактная информация:

Козлова Анна Леонидовна,
канд. мед. наук, старший научный
сотрудник отдела оптимизации лечения
иммунодефицитов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: annamax-99@mail.ru

Целью данного исследования явилось проведение анализа клинических, лабораторных и молекулярно-генетических данных 20 пациентов (9 мальчиков и 11 девочек) с диагнозом «криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS)» с оценкой эффективности и безопасности терапии 6 пациентов ингибитором рецептора интерлейкина-1 – анакинрой. 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. Возраст манифестации симптомов CAPS составил от 0 до 27 месяцев (медиана – 2 месяца). В клинических проявлениях преобладали лихорадка, сыпь, поражение центральной нервной системы, опорно-двигательного аппарата. Во время приступа у всех 20 пациентов было отмечено повышение острофазовых белков крови. Во всех случаях у больных выявлена гетерозиготная мутация в гене *NLRP3* с наибольшей частотой локализации в 3-м экзоне (17/20). Терапия анакинрой была инициирована 6/20 больным. У всех 6 пациентов на фоне терапии анакинрой отмечена стабилизация состояния, у 5/6 больных – лекарственная ремиссия.

Ключевые слова: аутовоспалительный синдром, криопирин-ассоциированный периодический синдром, семейная холодовая крапивница, синдром Макла–Веллса, хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание, *NLRP3*, периодические синдромы, дети

Козлова А.Л. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 88–92.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-88-92

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 14.01.2022
Accepted 24.01.2022

Cryopyrin-associated periodic syndrome assess the efficacy and safety of anakinra therapy: a single center experience

A.L. Kozlova, V.I. Burlakov, Z.A. Nesterenko, V.O. Bludova, E.V. Raykina, T.V. Varlamova, M.A. Kurnikova, A.A. Moiseeva, S.A. Dibirova, N.Yu. Kan, A.L. Horeva, A.A. Roppelt, D.V. Yukhacheva, E.V. Deripapa, Yu.A. Rodina, N.B. Kuzmenko, A.A. Mukhina, G.A. Novichkova, A.Yu. Shcherbina

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

Correspondence:

Anna L. Kozlova,
Cand. Med. Sci., a senior researcher
at the Department of Treatment
Optimization for Immunodeficiencies,
Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology of Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: annamax-99@mail.ru

The aim of this study was to analyze the clinical, laboratory and molecular genetic data of 20 patients (9 boys, 11 girls) diagnosed with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) with an assessment of the efficacy and safety of therapy in 6 patients with an inhibitor of the interleukin-1 receptor – anakinra. 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. The age of CAPS manifestation ranged from 0 to 27.0 months (median – 2 months). The clinical manifestations were dominated by fever, rash, lesions of the central nervous system, musculoskeletal system. During the attack, all 20 patients had an increase acute phase proteins of blood. All patients had heterozygous mutation in the *NLRP3* gene, with the highest frequency of localization in exon 3 (17/20). 6/20 patients were initiated on anakinra therapy. All 6 patients who have been treated of anakinra enough to assess the effect of the treatment, drastic improvement of the condition was noted, but only in 5/6 patients achieved full remission.

Key words: autoinflammatory syndrome, cryopyrin-associated periodic syndrome, familial cold autoinflammatory syndrome, Muckle–Wells syndrome, chronic infantile onset neurologic cutaneous articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease, *NLRP3*, periodic syndromes, children

Kozlova A.L., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 88–92.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-88-92

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (cryopyrin-associated periodic syndromes, CAPS) включают в себя 3 клинических фенотипа с возрастающей степенью тяжести: семейный холодовой аутовоспалительный синдром (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS),

синдром Макла–Веллса (Muckle–Wells syndrome, MWS) и хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром (chronic infantile onset neurologic cutaneous articular, CINCA)/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (neonatal onset multisystem inflammatory disease,

NOMID) [1–3]. Эпизоды лихорадки, крапивницы, боли в суставах и повышение острофазовых белков крови беспокоят при всех формах CAPS. Более легкая форма CAPS – FCAS, характеризуется эпизодами макулопапулезной сыпи, сопровождающейся повышением температуры тела, недомоганием, артралгией, миалгией, реже – конъюнктивитом. MWS имеет сходные с FCAS симптомы, но клинические проявления и лабораторные признаки воспаления обычно присутствуют почти постоянно. У пациентов прогрессируют лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, а также снижение слуха, являющееся следствием кохлеарного воспаления. Помимо нарушения качества жизни и задержки роста прогноз определяется поражением глаз, нарушением слуха и развитием амилоидоза внутренних органов [3, 4].

Самая тяжелая форма CAPS – CINCA/NOMID, характеризуется неонатальным или ранним младенческим началом и сопровождается лихорадкой, крапивницей, конъюнктивитом, признаками асептического менингита и повышенного внутричерепного давления, болями в суставах и черепно-лицевым дисморфизмом (рисунок 1). Кроме того, у этих пациентов наблюдаются прогрессирующая сенсорная потеря слуха, нарушение зрения из-за

Рисунок 1
Лицевой дисморфизм у пациента с синдромом CINCA/NOMID

Figure 1
Facial dysmorphism in a patient with CINCA/NOMID syndrome



хронического отека диска зрительного нерва и когнитивные нарушения. Примерно 20% пациентов с синдромом CINCA/NOMID не доживают до взрослого возраста без лечения [5, 6].

Причиной развития CAPS является гетерозиготная мутация в гене *NLRP3*, кодирующем криопирин, которая приводит к активации каспазы-1 и переходу интерлейкина (IL)-1 β в активную форму [7]. Передача сигнала через рецептор IL-1 имеет важное значение в патогенезе CAPS, что было подтверждено в ряде исследований у пациентов с данным заболеванием, получавших рекомбинантный антагонист рецептора IL-1 – анакинру [4, 5, 8, 9].

С 2012 г. анакинра одобрена для лечения NOMID в США, с 2013 г. – для всех типов CAPS в Европейском Союзе, с 2014 г. – в Австралии [10, 11]. С февраля 2021 г. анакинра зарегистрирована в Российской Федерации для всех типов CAPS [12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В статье представлены клинические, лабораторные и молекулярно-генетические характеристики пациентов с CAPS, наблюдавшихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2012 г. по декабрь 2021 г., а также проведена оценка эффективности и безопасности терапии 6 пациентов ингибитором рецептора IL-1 – анакинрой. Остальные больные со среднетяжелой и тяжелой формами CAPS получали патогенетическую терапию препаратом канакинумаб, анализ лечения этой группы пациентов в данной статье не представлен. 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.

Во всех случаях диагноз был поставлен на основании клинической и лабораторной картины, а также подтвержден молекулярно-генетически с помощью прямого секвенирования по Сэнгеру или высокопроизводительного секвенирования с использованием коммерческих или кастомных таргетных панелей.

Оценка тяжести течения заболевания, динамика лабораторных показателей крови до и на фоне лечения, а также эффективность проводимой терапии проводились с применением индекса AIDAI (Autoinflammatory Disease Activity Index) [13] для группы пациентов с CAPS. Точкой оценки эффективности проводимой патогенетической терапии стало 6 мес от первого введения ингибитора IL-1.

Статистический анализ данных проводился с использованием программы Excel Microsoft Office 2010 и статистического пакета R 3.4 (R Core Team, Австрия).

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 20 пациентов (9 мальчиков и 11 девочек) с CAPS из 17 семей. Медиана возраста начала заболевания составила 2 (0–27) месяца, у 13/20 пациентов заболевание манифестировало на первом году жизни. Медиана возраста постановки диагноза составила 4,0 (3,0–6,2) года, медиана задержки постановки диагноза – 2,8 (1,0–4,0) года (таблица 1).

В группе пациентов с криопиринопатией наблюдались 2/20 больных с семейной холодовой крапивницей, 11/20 – с MWS, 7/20 – с NOMID, 3 из них имели переходный вариант MWS/NOMID. У большинства пациентов (17/20) отмечались эпизоды лихорадки, кожный синдром беспокоил в виде пятнисто-папулезной сыпи 16/20 больных, поражение суставов отмечено у 15/20 детей, также у 14/20 пациентов было поражение центральной нервной системы (рисунки 2, 3). У 8/20 детей было зафиксировано развитие нейросенсорной тугоухости.

Во время приступа у всех пациентов отмечались повышение острофазовых белков крови и лейкоцитоз.

Помимо характерных клинических и лабораторных проявлений у всех пациентов выявлена мутация в гене *NLRP3* в гетерозиготном состоянии при проведении молекулярно-генетического исследования. Большинство генетических вариантов (17/20) расположено в 3-м экзоне (рисунок 4).

Все пациенты с тяжелым и среднетяжелым течением CAPS ($n = 18$) получают терапию анти-IL-1. Патогенетическая терапия ингибитором рецептора IL-1 – анакинрой была инициирована 6/18 больным. Препарат вводился в средней дозе 3,8 мг/кг, ежедневно, подкожно. Нежелательных реакций, требующих отмены терапии, за весь период

наблюдения отмечено не было. У 5/6 пациентов зафиксирована местная реакция в виде отека, гиперемии в месте инъекции, не требующая отмены терапии и дополнительного приема лекарственных препаратов.

Оценка эффективности терапии на основании лабораторных показателей, а также по критериям AIDAI через 6 мес проводилась 5/6 пациентам, что связано с недостаточной продолжительностью терапии анакинрой у 1 ребенка.

Оценка эффективности по критериям AIDAI свидетельствует о выраженном положительном эффекте, значительном улучшении состояния и контроле над

Рисунок 2
Клинические проявления у пациентов с CAPS ($n = 20$)

Figure 2
Clinical manifestations in patients with CAPS ($n = 20$)

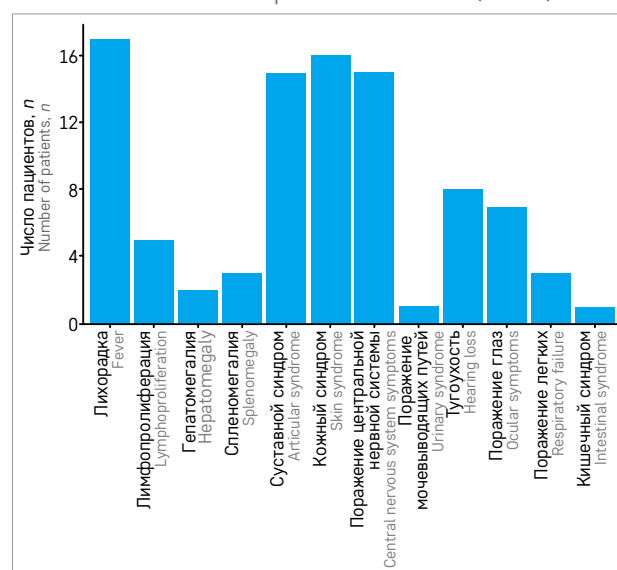


Рисунок 3
Кожный синдром (А) и магнитно-резонансная томография (Б) у пациентов с CAPS
А – пятнисто-папулезная сыпь; Б – магнитно-резонансная томография головного мозга: признаки слабо выраженной субатрофии паренхимы вещества головного мозга (лобно-теменно-височных областей), расширение наружных ликворных пространств

Figure 3
Skin syndrome (A) and magnetic resonance imaging (B) in patients with CAPS
A – maculopapular rash; B – magnetic resonance imaging of the brain: signs of mild subatrophy of the parenchyma of the brain substance (frontal-parietal-temporal regions), expansion of the external cerebrospinal fluid spaces

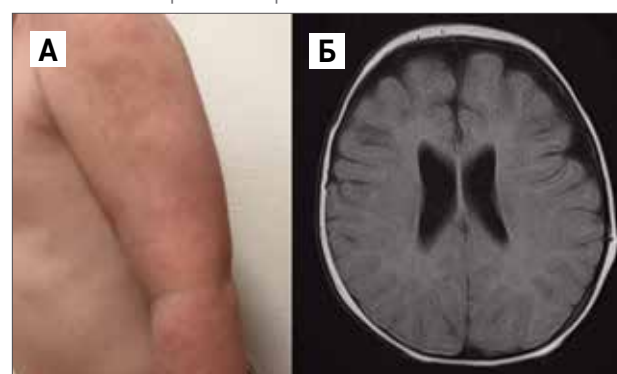


Таблица 1
Демографические данные пациентов

Table 1
Patient demographics

Показатель Parameter	CAPS ($n = 20$)
Пол, n (%): Gender, n (%): мальчики male девочки female	9 (45) 11 (55)
Возраст начала заболевания, медиана (Q1; Q3), месяцы Age at disease onset, median (Q1; Q3), months	2 (0; 27)
Возраст постановки диагноза, медиана (Q1; Q3), годы Age at diagnosis, median (Q1; Q3), years	4,0 (3,0; 6,2)
Задержка постановки диагноза, медиана (Q1; Q3), годы Delay in diagnosis, median (Q1; Q3), years	2,8 (1,0; 4,0)

заболеванием на фоне проводимой патогенетической терапии уже через 6 мес наблюдения: медиана значения индекса AIDAI до терапии составила 153,8 (73–192) балла, через 6 мес от инициации терапии – 4,6 (3–6) балла (таблица 2, рисунок 5). Лабораторные показатели крови, а также острофазовые белки крови вернулись в пределы референсных значений через 6 мес терапии анти-IL-1 (таблица 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

CAPS – крайне редкая патология, ее частота составляет 1:1 000 000 [1, 9], но, несмотря на свою редкость, в настоящее время она является одной из самых изученных из моногенных форм аутовоспалительных заболеваний. В основе патогенеза заболевания лежит молекулярный дефект, приводящий к избыточному образованию IL-1 β , что предопред-

Таблица 2

Лабораторные данные, а также динамика индекса AIDAI у пациентов с CAPS до начала и на фоне терапии анакинрой

Table 2

Laboratory data and AIDAI index in patients with CAPS before and during anakinra therapy

Показатель Parameter	Значение, медиана (min–max) (n = 5) Value, median (min–max) (n = 5)	
	до терапии before therapy	на фоне терапии during therapy
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	98 (86,0–127,0)	126 (106,0–131,0)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Leukocytes, $\times 10^9/\text{l}$	17,3 (10,5–52,2)	8,7 (7,7–9,3)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Platelets, $\times 10^9/\text{l}$	504 (380–817)	342 (282–433)
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	46 (28–78)	2 (2–12)
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/l	98 (23–124)	0,8 (0,4–5,3)
Индекс AIDAI, баллы AIDAI index, score	153,8 (73–192)	4,6 (3–6,0)

Рисунок 4

Схематичное расположение выявленных мутаций в гене *NLRP3* у пациентов с CAPS (n = 20)

Figure 4

Schematic location of mutations in the *NLRP3* gene in patients with CAPS (n = 20)

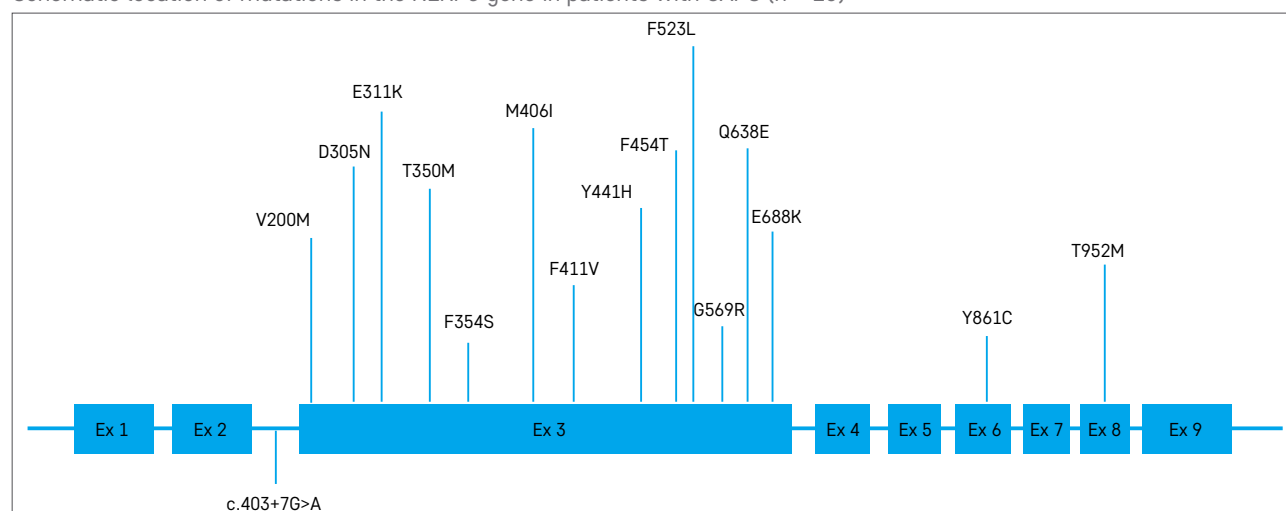


Рисунок 5

Динамика кожного синдрома у пациента с CAPS на фоне терапии анакинрой: А – до терапии; Б – на фоне терапии

Figure 5

Dynamics of skin syndrome in the patient of CAPS: А – before therapy; Б – during therapy



ляет выбор таргетной генно-инженерной биологической терапии. Блокирование рецептора IL-1 приводит к развитию быстрого терапевтического эффекта, купированию признаков системного воспаления и контролю основных проявлений заболевания. Данные нашего исследования, а также международного исследования, включающего пациентов с тяжелой формой CAPS – NOMID [1, 5], свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности терапии ингибитором рецептора IL-1 – анакинрой. Наиболее встречаемая локальная реакция в месте инъекции в виде гиперемии, отека не требует отмены терапии и самостоятельно разрешается в течение 1 мес в большинстве случаев [14]. Выгодной отличительной особенностью препарата анакинры по сравнению с другими анти-IL-1-препаратами является быстрый терапевтический эффект (в течение первых суток), что позволяет добиться быстрого контроля над заболеванием, а также при необходимости проведение коррекции дозы [1, 5, 15].

Таргетная терапия CAPS является серьезной задачей и только своевременное назначение патогенетической терапии способствует контролю над заболеванием, улучшению качества жизни и пред-

упреждению развития тяжелых несовместимых с жизнью осложнений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Kozlova A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2869-6535>
Burlakov V.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1267-9957>
Nesterenko Z.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4427-054X>
Bludova V.O. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0960-3089>
Raykina E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-2053>
Varlamova T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0501-8686>
Kurnikova M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0900-6874>
Moiseeva A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6134-3811>
Dibirova S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0596-6088>
Kan N.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3564-6496>
Horeva A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7684-9188>
Roppelt A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5132-1267>
Yukhacheva D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9078-8206>
Rodina Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>
Kuzmenko N.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1669-8621>
Mukhina A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3305-1694>
Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
Shcherbina A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

1. Козлова А.Л., Бурлаков В.И., Нестеренко З.А., Блудова В.О., Райкина Е.В., Варламова Т.В. и др. Клинический пример терапии ингибитором рецептора ИЛ-1 – анакинрой у пациента с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом. *Педиатрия сегодня* 2021; 7 (19): 5.
2. Caso F., Rigante D., Vitale A., Lucherini O.M., Costa L., Atteno M., et al. Monogenic autoinflammatory syndromes: state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *Int J Rheumatol* 2013; 2013: 513782. DOI: 10.1155/2013/513782
3. Козлова А.Л., Першин Б.С., Варламова Т.В., Щербина А.Ю. Опыт диагностики и лечения больных с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом. *Вопросы современной педиатрии* 2015; 14 (2): 292–7. DOI: 10.15690/vsp.v14i2.1301
4. Lachmann H.J., Quartier P., So A., Hawkins P.N. The emerging role of interleukin-1 beta in autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 314–24.
5. Goldbach-Mansky R., Dailey N.J., Canna S.W., Gelabert A., Jones J., Rubin B.I., et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med* 2006; 355: 581–92.
6. Prieur A.M., Griscelli C., Lampert F., Truquenbrodt H., Guggenheim M.A., Lovell D.J., et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987; 66: 57–68.
7. Ogura Y., Sutterwala F.S., Flavell R.A. The inflammasome: first line of the immune response to cell stress. *Cell* 2006; 126: 659–62.
8. Hawkins P.N., Lachmann H.J., McDermott M.F. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 2583–4.
9. Hoffman H.M. Riloncept for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Expert Opin Biol Ther* 2009; 9: 519–31.
10. Dinarello C.A., Simon A., van der Meer J.W. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 633–52.
11. Sibley C.H., Plass N., Snow J., Wiggs E.A., Brewer C.C., King K.A., et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2375–86.
12. Инструкция по медицинскому применению препарата Кинерет® (анакинра) ЛП-006746-030221. [Электронный ресурс] URL: Государственный реестр лекарственных средств (rosminzdrav.ru)
13. Piram M., Koné-Paut I., Lachmann H.J., Frenkel J., Ozen S., Kuemmerle-Deschner J., et al. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (12): 2168–73.
14. Kullenberg T., Löfqvist M., Leinonen M., Goldbach-Mansky R., Olivecrona H. Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55 (8): 1499–506. DOI: 10.1093/rheumatology/kew208
15. Kuemmerle-Deschner J.B., Wittkowski H., Tyrrell P.N., Koetter I., Lohse P., Ummeenhofer K., et al. Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R64.

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 27.12.2021
Принята к печати 17.01.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-94-102

Лечение неклассифицируемой В-клеточной лимфомы с промежуточными признаками диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и классической лимфомы Ходжкина (лимфома серой зоны) у детей и молодых взрослых. Описание серии случаев

Е.В. Волчков¹, М.А. Сенченко¹, Д.С. Абрамов¹, Э.Р. Биячиев², О.Н. Прудникова³, Д.М. Коновалов¹, Н.В. Мякова¹

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

²ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

³БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер», Омск

Контактная информация:

Волчков Егор Васильевич,
врач-гематолог отделения
онкогематологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: volchcov.egor@yandex.ru

В-клеточная лимфома неклассифицируемая (ВКЛН), занимающая промежуточное положение между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (ДКБКЛ) и классической лимфомой Ходжкина (ЛХ), – редкое злокачественное заболевание, развивающееся из зрелых В-клеток. Впервые данное заболевание выделено в отдельную нозологию в 2008 г. Наиболее часто встречается в возрастной группе от 20 до 40 лет и довольно редко у детей. В настоящий момент не существует четких критериев постановки диагноза и стандартов терапии для таких пациентов. По литературным данным, возможно использование терапевтических схем, применяемых для лечения как агрессивных В-клеточных лимфом, так и ЛХ. Также возможно применение анти-CD20-/CD30-направленной терапии, учитывая экспрессию опухолевыми клетками данных маркеров. В настоящей статье мы приводим клинко-морфологическую характеристику больных с диагнозом ВКЛН с промежуточными признаками ДКБКЛ и классической ЛХ, установленным в нашем Центре, в том числе у 4 пациентов с дебютом заболевания в детском возрасте. Пациенты и/или их законные представители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: медиастинальная лимфома серой зоны, лимфома серой зоны, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, классическая лимфома Ходжкина, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома

Волчков Е.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 94–102. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-94-102

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 27.12.2021

Accepted 17.01.2022

Treatment of B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma (gray zone lymphoma) in children and young adults: a case series

E.V. Volchkov¹, M.A. Senchenko¹, D.S. Abramov¹, E.R. Biychuev², O.N. Prudnikova³, D.M. Kononov¹, N.V. Myakova¹

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

²S.P. Botkin City Clinical Hospital of Moscow Department of Health, Moscow

³Clinical Oncological Dispensary, Omsk

Correspondence:

Egor V. Volchkov,
a hematologist at the Department
of Oncohematology, Dmitry Rogachev
National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology of Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
117997, Moscow, Russia
E-mail: volchcov.egor@yandex.ru

B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and classical Hodgkin's lymphoma (cHL) is a rare malignant disease that develops from mature B cells. This disease was first recognized as a distinct entity in 2008. It is most common in the 20 to 40 age group and rare in children. Currently, there are no clear criteria for diagnosis and standard therapy for such patients. According to the literature, it is possible to use treatment regimens applied for both aggressive B-cell lymphomas and Hodgkin's lymphoma. The addition of anti-CD20/CD30 targeted agent to standard therapy may be effective, given the expression of these markers by tumor cells. In this article, we present the clinical and morphological characteristics of patients with unclassifiable B-cell lymphoma with features intermediate between DLBCL and cHL, diagnosed at our center, including 4 patients at the onset of the disease in childhood. Patients and/or their legal representatives have consented to the use of information, including photographs, in scientific research and publications.

Key words: mediastinal gray zone lymphoma, gray zone lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, classical Hodgkin's lymphoma, primary mediastinal large B cell lymphoma

Volchkov E.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 94–102.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-94-102

Согласно последней редакции классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), В-клеточную лимфому неклассифицируемую (ВКЛН) с промежуточными признаками диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДКБКЛ) и классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) определяют как В-линейную лимфому с клиническими, морфологическими и иммунофенотипическими чертами, сходными как с кЛХ, так и с ДКБКЛ, в первую очередь с первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (ПМКБКЛ). Наряду с официальным названием может быть также использовано более короткое – медиастинальная лимфома серой зоны (МЛСЗ) или просто лимфома серой зоны (ЛСЗ) в случае отсутствия поражения средостения. Также в литературе может встречаться устаревшее название – Ходжкин-подобная анапластическая крупноклеточная лимфома [1]. МЛСЗ чаще встречается в возрасте от 20 до 40 лет [2, 3] и относительно редко наблюдается у детей [4].

Диагноз ставится на основании морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований, при которых одновременно отмечаются признаки как кЛХ, так и ПМКБКЛ/ДКБКЛ [1, 5, 6]. Несмотря на то, что на сегодняшний день четких критериев для постановки диагноза МЛСЗ не существует, характерным признаком является несоответствие между морфологией и иммунофенотипом. При выявлении морфологических признаков кЛХ иммунофенотип в большей степени соответствует ПМКБКЛ/ДКБКЛ: отмечается выраженная гомогенная экспрессия пан-В-клеточных маркеров (CD20, CD79a), которая не уступает по интенсивности мелким реактивным В-лимфоцитам, яркая экспрессия PAX-5 и других факторов транскрипции, таких как BOB-1, OCT-2, одновременная экспрессия которых некоторыми авторами считается нехарактерной для кЛХ (кЛХ-подобный вариант) [7, 8]. При выявлении морфологической картины ДКБКЛ/ПМКБКЛ иммунофенотип соответствует кЛХ: отмечается слабая вариабельная экспрессия CD20, CD79a или ее полное отсутствие, слабая экспрессия PAX-5, при этом экспрессия BOB-1, OCT-2 может сохраняться (ПМКБКЛ/ДКБКЛ-подобный вариант). Также к МЛСЗ относят случаи, когда в пределах одного биоптата или материала, взятого из разных лимфатических узлов (ЛУ) и/или средостения, отмечается одновременный рост опухолевого субстрата с морфологическими признаками как кЛХ, так и ПМКБКЛ/ДКБКЛ с присущим им иммунофенотипом (композитный вариант). Случаи, когда при первичной биопсии выявляются признаки кЛХ, а при повторной биопсии, например, при развитии рецидива, происходит смена морфологической картины и иммунофенотипа,

которые соответствуют критериям ПМКБКЛ/ДКБКЛ, и наоборот, также относят к группе ЛСЗ (секвенциальный вариант). Для всех вариантов характерна экспрессия CD30 разной степени выраженности: от тотальной, яркой экспрессии всеми опухолевыми клетками, что чаще встречается при кЛХ-подобном варианте, до более вариабельной экспрессии, определяющейся на части клеток опухолевого субстрата, – ПМКБКЛ/ДКБКЛ-подобный вариант. Вариабельная экспрессия CD15 встречается с разной частотой, в исследовании R. Bledsoe и соавт. она была выявлена в 31% случаев и не имела прогностического значения [9].

Таким образом, МЛСЗ подразделяют на 4 варианта. В нашем исследовании было выявлено 3 из 4 описанных вариантов: кЛХ-подобный, ДКБКЛ-подобный и секвенциальный варианты.

В настоящий момент не существует четких рекомендаций по лечению таких пациентов, однако, учитывая промежуточное положение между кЛХ и ПМКБКЛ, в качестве терапии применяются как Ходжкин-подобные схемы лечения, например ABVD (доксорубин, блеомицин, винкристин, дакарбазин) или BEACOPP (блеомицин, этопозид, адриамицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизон) [6], так и СНОР-подобные режимы, традиционно используемые при ДКБКЛ [5, 6, 10]. Так как опухолевые клетки в большинстве случаев экспрессируют CD20 и CD30, оправдано использование моноклональных антител в сочетании с химиотерапией [11]. Прогноз при МЛСЗ/ЛСЗ, по мнению разных авторов, различается, однако имеется тенденция к высокой частоте рецидивов/рефрактерного течения заболевания [5, 6], при которых требуется проведение агрессивной химиотерапии с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [12]. Что касается лечения МЛСЗ/ЛСЗ у детей и подростков, то в литературе имеются лишь единичные сообщения, в которых авторы описывают применение взрослых схем терапии у таких пациентов [13, 14]. В настоящей статье мы представляем клинико-морфологические особенности 11 пациентов с МЛСЗ/ЛСЗ, в том числе у 4 детей и подростков, диагноз которым был установлен в референс-центре НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Пациенты и/или их законные представители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий, в научных исследованиях и публикациях, а также подписали добровольное информированное согласие.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты

С 2014 г. по настоящее время диагноз МЛСЗ/ЛСЗ был установлен 11 пациентам (5 мужчин и 6

женщин). Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 24,5 (от 0 до 52) года. Общие данные по 5 пациентам с доступными клиническими характеристиками представлены в *таблице 1*. Иммунофенотипическая характеристика представлена в *таблице 2*.

Методы

Всего в регистре референс-центра НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева имелось 11 подтвержденных

случаев МЛСЗ. Диагноз выставлялся согласно рекомендациям классификации ВОЗ 2016 г. Клиническая информация была доступна лишь для 5 пациентов. Представленные клинические данные включают демографию, информацию о заболевании (иммуногистохимия, области поражения, уровень лактатдегидрогеназы до начала лечения) и результаты терапии (проведенное лечение и его исходы). По остальным пациентам представлены данные иммуногистохимии.

Таблица 1
Клиническая и лабораторная характеристика пациентов

Table 1
Clinical and laboratory characteristics of patients

Пациент Patient	Возраст, годы Age, years	Пол Sex	В-симптомы B-symptoms	Лактатдегидрогеназа, Ед/л Lactate dehydrogenase, U/L	Поражение средостения The involvement of mediastinum	Другие области поражения Other sites	Стадия Stage
1	15	Женский Female	Да Yes	220	Да Yes	ЛУ: шеи, надключичные, подмышечные; перикард, селезенка, нижняя полая вена, костный мозг Lymph node: neck, supraclavicular, axillary; pericardium, spleen, bone marrow	IV
2	19	Женский Female	Да Yes	Нет данных No data available	Да Yes	ЛУ: шеи, надключичные, подмышечные Lymph node: neck, supraclavicular, axillary	III
3	3	Мужской Male	Да Yes	416	Да Yes	ЛУ: шеи, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, селезенки Lymph node: neck, abdomen, retroperitoneum, lesser pelvis, spleen	III
4	32	Женский Female	Нет No	Нет данных No data available	Да Yes	—	III
5	0	Мужской Male	Нет No	450	Нет No	Печень, селезенка Liver, spleen	III

Таблица 2
Гистопатология

Table 2
Histopathology

Пациент Patient	Пол Sex	Возраст Age	Гистопатология Histopathology		CD20	CD30	CD15	PAX5	CD79A	BOB1/OCT2
1	Женский Female	15 лет 15 years	Последовательный Sequential	кЛХ cHL	+/-	+/-	+/-	+	+/-	-
				ДКБКЛ DLBCL	+	+/-	+/-	+	+	Н/д N/a
2	Женский Female	19 лет 19 years	кЛХ-подобный вариант cHL-like variant		+	+	-	+	-	Н/д N/a
3	Мужской Male	3 года 3 years	кЛХ-подобный вариант cHL-like variant		+/-	+	+	+	+	Н/д N/a
4	Женский Female	32 года 32 years	кЛХ-подобный вариант cHL-like variant		+	+/-	+/-	+	+	-
5	Мужской Male	10 месяцев 10 months	кЛХ-подобный вариант cHL-like variant		+	+	+/-	+	+	+
6	Женский Female	42 года 42 years	ДКБКЛ-подобный вариант DLBCL-like variant		-/+	+/-	+/-	+	+/-	+
7	Мужской Male	52 года 52 years	ДКБКЛ-подобный вариант DLBCL-like variant		+/-	+/-	+/-	+	+/-	Н/д N/a
8	Мужской Male	13 лет 13 years	ДКБКЛ-подобный вариант DLBCL-like variant		+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
9	Женский Female	34 года 34 years	кЛХ-подобный вариант cHL-like variant		+	+/-	+/-	+	+/-	+
10	Женский Female	12 лет 12 years	кЛХ-подобный вариант cHL-like variant		+	+	+	+	+	Н/д N/a
11	Мужской Male	23 года 23 years	ДКБКЛ-подобный вариант DLBCL-like variant		-	-	Н/д N/a	+	+	-

Примечание. Н/д – не доступно, исследование с данным антителом не выполнялось.

Notes. cHL – classical Hodgkin's lymphoma; DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; n/a – not available, no study with this antibody was performed.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинический случай №1

Девочка, 15 лет, обратилась к врачу по поводу опухолевидного образования в области шеи справа, слабости, потливости, фебрилитета. В результате обследования выявлены многочисленные очаги поражения в средостении, селезенке и костном мозге. При гистологическом исследовании ЛУ выявлены типичные клетки Ходжкина и Рид–Штернберга. Неопластические клетки определялись среди воспалительного микроокружения, представленного мелкими лимфоцитами, гистиоцитами, эозинофилами. Строма исследуемого ЛУ была с признаками склероза, фокально просматривалось типичное нодулярное строение. При ИГХ-исследовании отмечались слабая экспрессия CD30 и PAX-5 на большей части клеток, гранулярная экспрессия CD15 на единичных клетках, фокальная экспрессия CD20, CD79a и негативная реакция к анти-ОСТ2, BOB1. Выставлен диагноз: кЛХ, нодулярный склероз, стадия IVBE. Проведено 6 курсов полихимиотерапии по протоколу DAL-GPON 02, после которых отмечается частичный метаболический ответ с сохранением активности в ЛУ средостения (SUV 9.32, DS4). В результате повторной биопсии выставлен диагноз: ВКЛН с промежуточными признаками кЛХ и ПМКБКЛ. Среди фиброзной соединительной ткани вокруг полей некрозов среди реактивного инфильтрата были выявлены крупные клетки с морфологией клеток Ходжкина и Рид–Штернберга, формирующие сливающиеся пласты, которые при ИГХ-исследовании были позитивными к анти-CD20, CD79a, PAX-5. Также отмечалась вариабельная экспрессия CD30, CD23, BCL6/MUM-1, CD15 и отсутствовала экспрессия EBV. Учитывая экспрессию CD20 на опухолевых клетках, принято решение о проведении 2 блоков R-ICE (ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин, этопозид). Метаболической ремиссии достигнуто не было. В дальнейшем проведено 3 курса BV (бендамустин, брентуксимаб ведотин), учитывая экспрессию CD30 на опухолевых клетках. Достигнута метаболическая ремиссия. В качестве консолидации проведена высокодозная полихимиотерапия по схеме SEAM (ломустин, этопозид, цитарабин и мелфалан) с последующей аутологичной ТГСК. Приживление гемопоэза отмечено на 10-й день. Через 1 мес после ТГСК выполнена лучевая терапия (30 Гр) на область поражения. По истечении 3 лет пациентка находится в ремиссии.

Клинический случай №2

Пациентка впервые обратилась к врачу в возрасте 19 лет по поводу опухолевого образования в шейной области. По результатам исследований был

выставлен диагноз: ДКБКЛ с поражением шейных, надключичных, подмышечных и внутригрудных ЛУ. Начата терапия по протоколу BFM-NHL-95 с последующим облучением средостения. Отмечено первично-резистентное течение. В дальнейшем проведено 6 курсов R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) и 2 курса ритуксимаба в комбинации с бендамустином. Учитывая отсутствие эффекта от проводимой терапии, был выполнен пересмотр гистологического материала в референс-центре НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При исследовании фрагмента ЛУ с субтотально стертой гистоархитектоникой определялись множественные «географические» некрозы, вокруг которых, а также перисинусоидально и перифолликулярно определялся полиморфноклеточный инфильтрат из крупных клеток с морфологией клеток Ходжкина и Рид–Штернберга и клеток с цитологическими признаками иммунобластов и центробластов. Реактивный инфильтрат представлен мелкими лимфоцитами, большим количеством эозинофилов. При ИГХ-исследовании отмечена экспрессия клетками CD30, CD20, слабо – PAX-5, Fascin, MUM-1, негативная реакция с антителами к BCL6, CD15, CD10, CD79a. Выставлен диагноз: ВКЛН с промежуточными признаками ДКБКЛ и кЛХ. Учитывая экспрессию CD30 на опухолевых клетках проведен блок BV-DHAP-R (брентуксимаб ведотин, дексаметазон, цитозар, цисплатин, ритуксимаб). В дальнейшем в связи с токсичностью проведено 5 курсов BV-R (брентуксимаб ведотин, ритуксимаб), на фоне которых отмечено рефрактерное течение заболевания. Дальнейшая терапия имела исключительно паллиативный характер.

Клинический случай №3

Диагноз МЛСЗ был установлен у 3-летнего мальчика. В анамнезе фебрилитет и анемия в общем анализе крови. По результатам визуализации установлено поражение селезенки, ЛУ брюшной полости, шеи, средостения и забрюшинного пространства (III стадия). По данным гистологического исследования биоптата подвздошных ЛУ определялось субтотальное стирание их нормальной архитектуры за счет интерстициального и трабекулярного фиброза с инфильтрацией большим количеством мелких лимфоцитов, гистиоцитов, эозинофилов, среди которых определялись крупные клетки, напоминающие клетки Ходжкина и единичные элементы с морфологией клеток Рид–Штернберга, а также крупные клетки с цитологическими признаками иммунобластов и центробластов. При ИГХ-исследовании опухолевые крупные клетки экспрессировали CD30, PAX-5, CD15, Fascin, EBER, EBV и CD20 на большей части. Выставлен диагноз: ВКЛН с промежуточными признаками ДКБКЛ и кЛХ.

жуточными признаками ДКБКЛ и кЛХ. Начата терапия по протоколу для кЛХ с добавлением ритуксимаба. Проведено 2 блока ОЕРА (винкристин, этопозид, преднизолон, доксорубин) + R (ритуксимаб) с добавлением интратекальной терапии, после которых выявлено остаточное образование в средостении. Дальнейшая терапия заключалась в проведении 3 высокодозных блоков по протоколу B-NHL-2010tab, на фоне которых достигнута полная метаболическая ремиссия по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с компьютерной томографией. Дальнейшая терапия не проводилась. Пациент оставлен под наблюдением. На протяжении последующих 2 лет ребенок находится в метаболической ремиссии. В статье Г.Б. Сагоян и соавт. представлено более подробное описание данного случая [15].

Клинический случай №4

Диагноз МЛСЗ был установлен у 32-летней пациентки по результатам гистологического заключения в референс-центре НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Для исследования был предоставлен фрагмент ткани ЛУ средостения с тотально стертой гистоархитектоникой при гистологическом исследовании. Определялись многочисленные очаговые некрозы, вокруг которых визуализировалась полиморфноклеточная инфильтрация, представленная крупными клетками с гиперлобулированными ядрами с крупным эозинофильным или несколькими мелкими ядрышками и обильной цитоплазмой. Также фокально отмечалось формирование патологическими клетками мелких скоплений и пластов. Реактивный инфильтрат представлен мелкими лимфоцитами, гистиоцитами и эозинофилами. При ИГХ-исследовании клетки опухоли были представлены CD20-/CD79a-положительными В-лимфоцитами с коэкспрессией CD30, CD15, MUM-1, GLUT-1. Отсутствовала экспрессия CD45, PDL-1, OCT-2, BOB-1. На основании этого был установлен диагноз: ВКЛН с промежуточными признаками ДКБКЛ и кЛХ. Проведена терапия 6 курсами R-ЕРОСН (ритуксимаб, этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубин), на фоне которых отмечена прогрессия заболевания. В дальнейшем проведены блоки R-DHAP (ритуксимаб, цитозар, цисплатин, преднизолон) и BV (бендамустин, брентуксимаб ведотин). Отмечена дальнейшая прогрессия заболевания, приведшая к летальному исходу.

Клинический случай №5

В возрасте 8 месяцев у мальчика с частыми бактериальными инфекциями был установлен диагноз: тяжелый комбинированный иммунодефицит с гемизиготной мутацией в гене *IL2RG* (с.854+5G>A). После 2 мес сопроводительной терапии выявлено

объемное образование печени. Выполнена биопсия образования. При гистологическом исследовании отмечалось стирание нормальной гистоархитектоники ткани печени. Среди грубоволокнистой стромы просматривались зоны некрозов неправильной формы, вокруг которых располагались крупные преимущественно одноядерные клетки с морфологией клеток Ходжкина, также встречались единичные двуядерные формы (клетки Рид-Штернберга), а также мононуклеарные клетки с морфологическими признаками центробластов и иммунобластов, фокально формирующие пласты. Реактивный инфильтрат был представлен мелкими лимфоцитами, гистиоцитами с примесью большого количества эозинофилов, плазматических клеток. При ИГХ-исследовании атипичные клетки имели иммунофенотип зрелых В-лимфоцитов и были позитивны при реакции с антителами к CD20, CD79a, PAX-5, BOB-1, OCT2 с вариабельной коэкспрессией CD30, CD15, Fascin. Отсутствовала экспрессия EBER. По результатам гистологического исследования установлен диагноз: ВКЛН с промежуточными признаками ДКБКЛ и кЛХ. Выполнено 4 введения ритуксимаба и 3 введения брентуксимаба ведотина в сочетании с курсами глюкокортикостероидов. На этом фоне достигнута ПЭТ-негативная ремиссия. В дальнейшем выполнена гаплоидентичная трансплантация костного мозга с TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплецией. Кондиционирование заключалось в введении флударабина, треосульфана, тиотепы, тимоглобулина. В целях профилактики реакции «трансплантат против хозяина» использовались тоцилизумаб и абатацепт. С профилактической целью проведена терапия CD45RA-донорскими лимфоцитами и внутривенным иммуноглобулином. Посттрансплантационный период протекал без серьезных осложнений с развитием острой реакции «трансплантат против хозяина» кожи I степени, разрешившейся с помощью местной терапии топическими стероидами. По истечении 20 мес после ТГСК пациент находится в ремиссии, трансплантат функционирует.

Суммарные данные по пациентам представлены в таблице 3.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе представлено ретроспективное описание 5 клинических случаев ЛСЗ у детей и молодых взрослых. Помимо описанных случаев представлена иммунологическая характеристика еще 6 пациентов с ЛСЗ, чей материал находится в архиве патологического референс-центра НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (таблица 2). Заслуживает особого внимания случай вторичной ЛСЗ, развившейся на фоне тяжелого комбинированного

Таблица 3
Лечение, исходы и наблюдение 5 пациентов с МЛСЗ

Table 3
Treatment, outcomes and follow-up of 5 patients with mediastinal gray zone lymphoma (MGZL)

Пациент Patient	Терапия первой линии First-line therapy	Ответ Response	Рецидив, прогрессия Relapse, progression	Терапия второй линии Second-line therapy	Ответ Response	Наблюдение Follow-up
1	DAL-GPON 02 (6 циклов) DAL-GPON 02 (6 courses)	Частичный ответ Partial response	–	R-ICE (2 цикла), BB (3 цикла), аутологичная ТГСК + лучевая терапия (30 Гр) R-ICE (2 courses), BB (3 courses), autologous HSCT + radiation therapy (30 Gy)	Полный ответ Complete response	3 года 3 years
2	BFM-NHL-95 (6 курсов) + лучевая терапия (30 Гр) BFM-NHL-95 (6 courses) + radiation therapy (30 Gy)	Полный ответ Complete response	Рецидив Relapse	R-CHOP (6 курсов), RB (2 курса), BV-DHAP-R (1 курс), BV-R (5 курсов) R-CHOP (6 courses), RB (2 courses), BV-DHAP-R (1 course), BV-R (5 courses)	Нет No	3 месяца 3 months
3	ОЕРА (2 курса), ритуксимаб (2 введения), триплет интратекально (2) OEPA (2 courses), rituximab (2 infusion), triplet intrathecal (2)	Частичный ответ Partial response	–	B-NHL2010mab (3 курса) B-NHL2010mab (3 courses)	Полный ответ Complete response	2 года 2 years
4	R-EPOCH (6 курсов) R-EPOCH (6 courses)	Рефрактерное течение Refractory disease	Прогрессия Progression	R-DHAP (1 курс), BB (1 курс) R-DHAP (1 course), BB (1 course)	Прогрессия Progression	2 месяца 2 months
5	Ритуксимаб (3 введения), брентуксимаб ведотин (2 введения), глюкокортикостероиды Rituximab (3 infusions), brentuximab vedotin (2 infusions), glucocorticosteroids	Полный ответ Complete response	–	Гаплоидентичная ТГСК с TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплецией, CD45RA-DLI Haploidentical HSCT with TCR $\alpha\beta$ /CD19 depletion, CD45RA-DLI	–	1,5 года 1.5 years

Примечание. RB – ритуксимаб, бендамустин; DLI – инфузия донорских лимфоцитов.

Notes. R-ICE – rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide; BB – bendamustine, brentuximab vedotin; R-CHOP – rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; RB – rituximab, bendamustine; BV-DHAP-R – brentuximab vedotin, dexamethasone, Ara-C, cisplatin, rituximab; BV-R – brentuximab vedotin, rituximab; OEPA – vincristine, etoposide, prednisolone, doxorubicin; R-EPOCH – rituximab, etoposide, prednisolone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin; DLI – donor lymphocyte infusion; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation.

иммунодефицита у ребенка 10 месяцев. Представленные пациенты не получали единой программной терапии, однако, учитывая редкость данной патологии в этой возрастной группе, большой интерес представляет изучение клиническо-биологических особенностей ЛСЗ у таких пациентов. Стоит отметить, что у 2 больных данный диагноз был установлен не на этапе первичной диагностики, а в процессе пересмотра в референс-центре после неудачи терапии первой линии. С одной стороны, это можно объяснить редкостью данной патологии при отсутствии четких критериев диагностики, а с другой стороны, это обуславливает необходимость референс-центра в России для постановки диагноза в сложных случаях.

Как уже было сказано, диагноз ЛСЗ устанавливается на основании несоответствия морфологических и ИГХ-характеристик кЛХ и ПМКБКЛ/ДКБКЛ в случаях, когда однозначная категоризация диагноза является затруднительной. В нашем исследовании представлено 6 случаев с кЛХ-подобной морфологией: 4 – с ДКБКЛ/ПМКБКЛ-подобной и 1 – с секвенциальной. При выявлении морфологических признаков кЛХ была отмечена яркая экспрессия CD20/CD79a на всех или большей части (90%) опухолевых клеток, что противоречит диагнозу кЛХ. Ранее, до выделения ЛСЗ как отдельной нозологической формы, в работах были представлены случаи кЛХ с тотальной экспрессией CD20, которые имели агрессивное клиническое течение и неблагоприятный

прогноз по сравнению со случаями с типичным иммунофенотипом [16, 17]. Вероятно, в наши дни описанные в исследованиях случаи с атипичным иммунофенотипом были бы отнесены к ЛСЗ, которая также имеет плохой ответ на терапию и неблагоприятный прогноз.

Постановка диагноза ЛСЗ в случаях с ДКБКЛ/ПМКБКЛ-подобной морфологией была основана на несоответствии диффузного характера роста полиморфноклеточного инфильтрата, представленного клетками с Ходжкин/Рид-Штернберг-подобной морфологией и морфологией центробластов и иммунобластов с выявленным иммунофенотипом: отсутствие или слабая экспрессия CD20 и/или CD79a, наличие экспрессии CD15. Экспрессия CD30 не является редкостью для ПМКБКЛ и ДКБКЛ (в частности, анапластический вариант) и выявляется в 70% и 10% случаев соответственно [18–20], чего не может быть сказано об экспрессии CD15, полное отсутствие которой представлено в работе A. Pileri и соавт. [18], тогда как в работе R. Bledsoe и соавт. [9] была отмечена вариабельная экспрессия CD15 частью клеток, встречающаяся в 31% случаев при отсутствии неблагоприятного влияния на прогноз.

При выявлении CD20-негативных случаев ДКБКЛ необходимо обязательно исключить другие более редкие агрессивные В-клеточные лимфомы, особенно при наличии экспрессии CD79a: плазмобластная лимфома, лимфома с первичным

выпотом, ALK-позитивная крупноклеточная В-клеточная лимфома, В-крупноклеточная лимфома, происходящая из HHV8-ассоциированной мультицентрической болезни Кастаньяно [21], В-лимфобластная лимфома, а также атипичные варианты множественной миеломы. Часть лимфом из представленного списка ассоциирована с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусом герпеса 8-го типа и вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ) [1, 21]. В нашем исследовании был выявлен CD20-негативный случай с ДКБКЛ-подобной морфологией и тотальной экспрессией опухолевыми клетками CD79a/PAX-5 с коэкспрессией CD10 на 80% клеток у мужчины 23 лет с направительным диагнозом: липома грудной клетки (случай №11, таблица 2, рисунки 1, 2). ВИЧ-статус мужчины на момент написания статьи был неизвестен, однако реакции к анти-CD30, CD138, CD38, EBV, ALK, CD15, TdT, EMA, EBER *in situ* были негативными, что позволило исключить другие редко встречающиеся варианты лимфом. В литературе описано

2 случая CD20-негативной ДКБКЛ (CD79a⁺), ассоциированные с ВЭБ, которые авторы не рассматривают в контексте ЛСЗ [21, 22]. Стоит отметить, что в 1 случае пациент имел ВИЧ-позитивный статус, а также коинфекцию ВЭБ с вирусом герпеса 8-го типа [21].

Редко ЛСЗ может быть ассоциирована с ВЭБ, в исследовании М. Pilichowska и соавт. при проведении неиммунофлуоресцентной гибридизации *in situ* с зондом EBER (Epstein–Barr virus-encoded small RNA) был выявлен 1 (4%) позитивный случай из 26 [6]. В нашем исследовании неиммунофлуоресцентная гибридизация *in situ* была проведена в 3 случаях, в 1 из которых (случай №3) был обнаружен позитивный сигнал EBER *in situ*. Также интересным является то, что у ребенка с установленным иммунодефицитом (случай №5) связи с ВЭБ выявлено не было.

Экспрессия OCT2, BOB1, как правило, не связана с вариантом МЛСЗ и отмечается в большей части

Рисунок 1

Морфологические и ИГХ-характеристики МЛСЗ, кЛХ-подобный вариант роста. Случай №10

А – опухоль представлена дискретно расположенными и формирующими очаговые скопления крупными клетками с кЛХ-подобной морфологией и лакунарными клетками с обильной оптически прозрачной цитоплазмой. Отмечаются признаки грубоволокнистого фиброза стромы; Б, В – клетки тотально позитивны при реакции к анти-CD20, CD79a, отмечается яркая гомогенная экспрессия, не уступающая по интенсивности мелким реактивным В-лимфоцитам; Г – более слабая экспрессия PAX-5 в сравнении с реактивными В-лимфоцитами; Д, Е – яркая тотальная экспрессия всеми опухолевыми элементами CD30, CD15

Figure 1

Morphological and immunohistochemical characteristics of MGZL, cHL-like growth pattern. Case No. 10

А – the tumor is composed of large cells with cHL-like morphology, either scattered or forming focal clusters, and lacunar cells with abundant, clear cytoplasm. There are signs of coarse fibrosis of the stroma; Б, В – cells are totally positive for anti-CD20, CD79a, the expression is bright and homogeneous, with the same intensity as small reactive B lymphocytes; Г – weaker expression of PAX-5 in comparison with reactive B lymphocytes; Д, Е – bright, total expression of CD30 and CD15 by all tumor cells

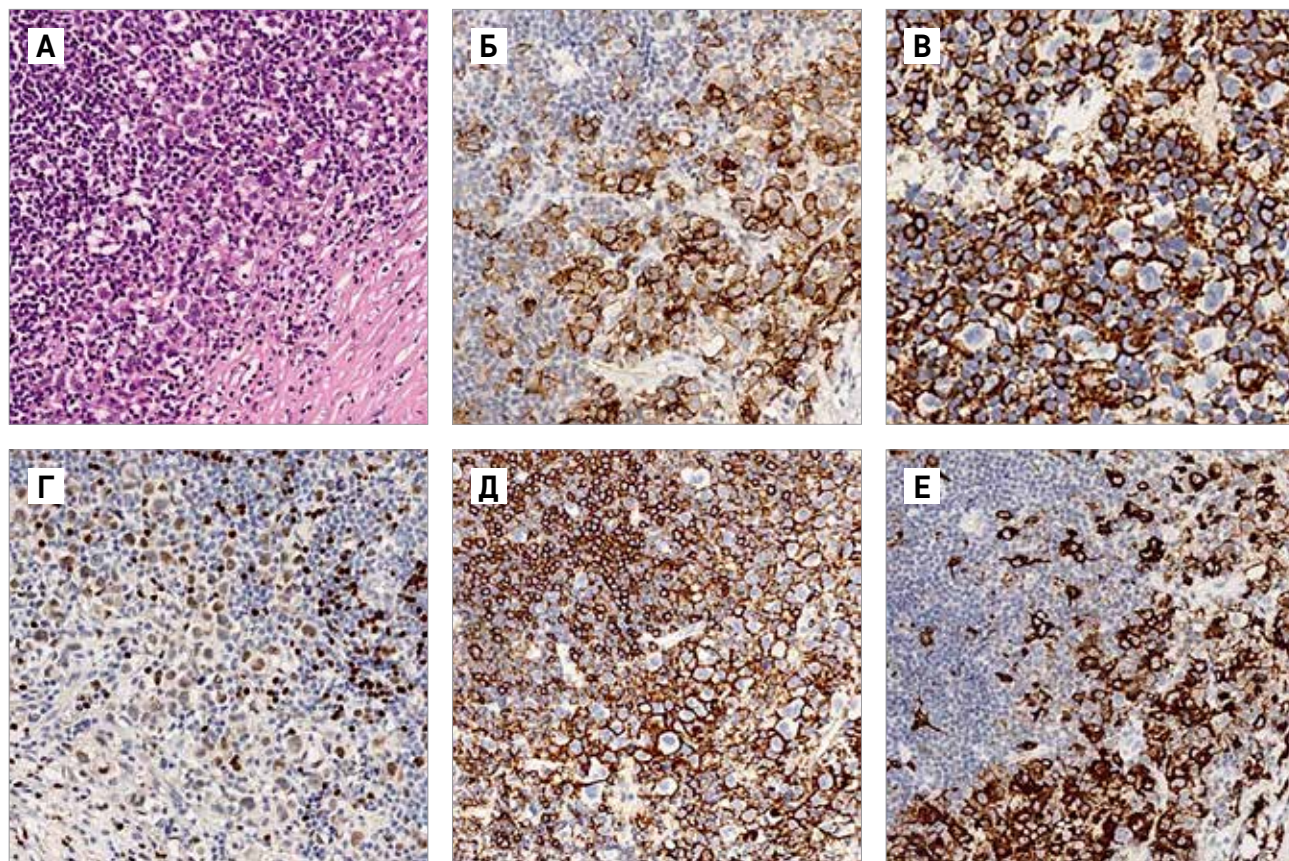
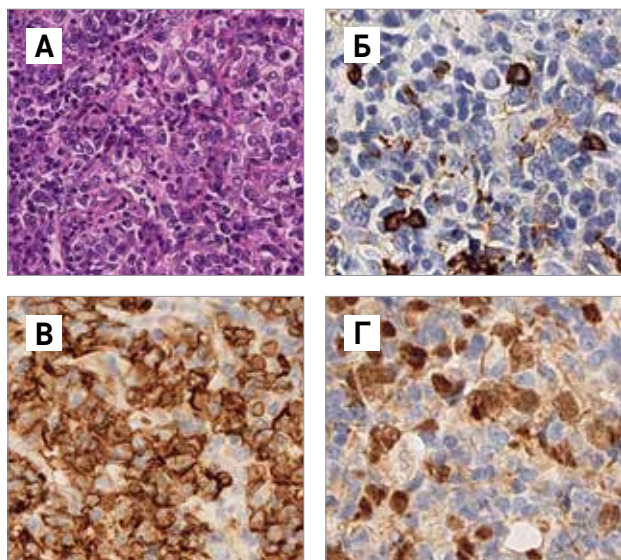


Рисунок 2

Морфологические и ИГХ-характеристики МЛСЗ/ДКБКЛ-подобного варианта роста. Случай №11
 А – отмечается диффузный рост относительно мономорфного клеточного инфильтрата, который представлен клетками преимущественно с морфологией центробластов, тонковолокнистый фиброз стромы с признаками компартментализации инфильтрата; Б – клетки негативны при реакции к анти-CD20 при позитивном внутреннем контроле (реактивные мелкие В-лимфоциты); В – позитивная реакция с анти-CD79а; Г – клетки негативны при реакции к анти-CD30 при позитивном внутреннем контроле

Figure 2

Morphological and immunohistochemical characteristics of MGZL, DLBCL-like growth pattern. Case No. 11
 А – there is a diffuse growth of a relatively monomorphic cellular infiltrate composed of cells of predominantly centroblastic morphology, thin fibrosis of the stroma with the signs of compartmentalization of the infiltrate; Б – cells are negative for CD20, with positive internal control (reactive small B-lymphocytes); В – bright expression of PAX-5; Г – cells are positive for anti-CD79a



случаев. Так, в исследовании A. Traverse-Glehen и соавт. отсутствие экспрессии данных транскрипционных факторов было выявлено лишь в 1 случае из 21 с ДКБКЛ-подобной морфологией [3]. В нашем исследовании ИГХ-реакции к анти-BOB1, OCT2 были выполнены в 5 случаях, в 3 из которых выявлена позитивная реакция (2 случая с кЛХ-подобной морфологией и 1 – с ДКБКЛ-подобной). Негативная реакция была выявлена в 1 случае с кЛХ-подобной морфологией и в 1 – с ДКБКЛ-подобной.

Что касается случаев секвенциальной лимфомы, то в работе A. Traverse-Glehen и соавт. было показано, что в обоих компонентах (кЛХ и ПМКБКЛ) может определяться одинаковая перестройка тяжелой цепи иммуноглобулина, что указывает на клональную идентичность 2 компонентов с разной морфологией и иммунофенотипом, возникшим в разное время у 1 пациента [3]. В нашем исследовании у пациентки с секвенциальной лимфомой (случай №1) молекулярно-генетическое исследование проведено не было.

Исходя из того, что МЛСЗ сочетает в себе признаки как кЛХ, так и ПМКБКЛ, некоторыми авторами она рассматривается в качестве связующего

звена между представленными нозологиями. Отмечается не только сходство клинических проявлений, но и морфологических, ИГХ- и генетических характеристик [3, 23, 24]. Особенно стоит обратить внимание на случаи синхронного или метакронного развития кЛХ/ПМКБКЛ у 1 пациента, что указывает на возможность перехода одной лимфомы в другую со свойственными ей морфологическими и иммунофенотипическими характеристиками, а также наличием общих клонов [3]. Однако на сегодняшний день продолжается строгое деление кЛХ и ПМКБКЛ/ДКБКЛ, что обусловлено разными подходами к терапии таких пациентов. В случаях же ЛСЗ общепринятой терапии не существует, и лечение основано на опыте медицинского центра, в котором находится пациент.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛСЗ – агрессивное лимфопролиферативное заболевание, требующее многокомпонентной химиотерапии в сочетании с таргетной терапией [10, 12, 14]. Терапия первой линии была как при кЛХ у 2 пациентов и еще 2 человека получили терапию, характерную для ДКБКЛ. Пятый пациент с первичным иммунодефицитом получил таргетную иммунотерапию в сочетании с глюкокортикостероидами, на фоне которой удалось добиться полной ремиссии заболевания. В дальнейшем в связи с наличием иммунодефицита пациенту была выполнена гаплоидентичная ТГСК. Такой хороший ответ можно объяснить биологией опухоли, развившейся на фоне общего иммунодефицитного состояния, в условиях которого оказалось достаточным применение таргетной иммунотерапии. В отношении других пациентов стоит отметить, что при применении ЛХ-подобных схем лечения не удалось добиться полного ответа на терапию. Всем пациентам в качестве первой или второй линии использовалась терапия, характерная для крупноклеточных лимфом. Это может быть объяснено тем, что, согласно результатам исследования профиля экспрессии генов, ЛСЗ имеет профиль экспрессии, более характерный для ПМКБКЛ или ДКБКЛ, в зависимости от поражения средостения, чем для кЛХ [25]. Также M. Evens и соавт. в своем исследовании показали, что при использовании у взрослых пациентов схем CHOP-R/EPOCH-R удается добиться лучших результатов по сравнению со схемой ABVD, характерной для кЛХ [12].

У 2 пациентов отмечалось первично рефрактерное течение заболевания. Несмотря на проведение высокодозной химиотерапии в сочетании с таргетной иммунотерапией, в том числе и анти-CD30, добиться ответа заболевания на лечение не удалось. Оба пациента умерли от прогрессии. Хотя ЛСЗ является потенциально куративным заболеванием с отно-

сительно неплохим ответом на терапию первой линии, рефрактное течение может наблюдаться примерно у трети пациентов [5, 10, 12].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Volchikov E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2574-1636>

Senchenko M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9921-5620>

Abramov D.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

Konovalov D.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

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

Литература

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S., Thiele J., et al. Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumours, Revised 4th ed. Vol. 2. Lyon: IARC Press; 2017.
2. García J.F., Mollejo M., Fraga M., Forteza J., Muniesa J.A., Pérez-Guillermo M., et al. Large B-cell lymphoma with Hodgkin's features. *Histopathology* 2005; 47 (1): 101–10. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02175.x
3. Traverse-Glehen A., Pittaluga S., Gaulard P., Sorbara L., Alonso M.A., Raffeld M., et al. Mediastinal gray zone lymphoma: the missing link between classic Hodgkin's lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29 (11): 1411–21. DOI: 10.1097/01.pas.0000180856.74572.73
4. Oschlies I., Burkhardt B., Salaverria I., Rosenwald A., d'Amore E.S.G., Szczepanowski M., et al. Clinical, pathological and genetic features of primary mediastinal large B-cell lymphomas and mediastinal gray zone lymphomas in children. *Haematologica* 2011; 96 (2): 262–8. DOI: 10.3324/haematol.2010.030809
5. Sarkozy C., Molina T., Ghesquière H., Michallet A., Dupuis J., Damotte D., et al. Mediastinal gray zone lymphoma: clinico-pathological characteristics and outcomes of 99 patients from the Lymphoma Study Association. *Haematologica* 2017; 102 (1): 150–9. DOI: 10.3324/haematol.2016.152256
6. Pilichowska M., Pittaluga S., Ferry A., Hemminger J., Chang H., Kanakry J.A., et al. Clinicopathologic consensus study of gray zone lymphoma with features intermediate between DLBCL and classical HL. *Blood Adv* 2017; 1 (26): 2600–9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017009472
7. Browne P., Petrosyan K., Hernandez A., Chan A. The B-cell transcription factors BSAP, Oct-2, and BOB.1 and the pan-B-cell markers CD20, CD22, and CD79a are useful in the differential diagnosis of classic Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2003; 120 (5): 767–77. DOI: 10.1309/YCH8-DWUF-FQBK-GPVB
8. Re D., Müschen M., Ahmadi T., Wickenhäuser C., Staratschek-Jox A., Holtick U., et al. Oct-2 and Bob-1 deficiency in Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Cancer Res* 2001; 61 (5): 2080–4. PMID: 11280769
9. Bledsoe R., Redd A., Hasserjian P., Soumerai D., Nishino H.T., Boyer D.F., et al. The immunophenotypic spectrum of primary mediastinal large B-cell lymphoma reveals prognostic biomarkers associated with outcome. *Am J Hematol* 2016; 91 (10): E436–41. DOI: 10.1002/ajh.24485
10. Wilson H., Pittaluga S., Nicolae A., Camphausen K., Shovlin M., Steinberg S.M., et al. A prospective study of mediastinal gray-zone lymphoma. *Blood* 2014; 124 (10): 1563–9. DOI: 10.1182/blood-2014-03-564906
11. Kritharis A., Pilichowska M., Evens A.M. How I manage patients with grey zone lymphoma. *Br J Haematol* 2016; 174 (3): 345–50. DOI: 10.1111/bjh.14174
12. Evens M., Kanakry A., Sehn H., Kritharis A., Feldman T., Kroll A., et al. Gray zone lymphoma with features intermediate between classical Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: characteristics, outcomes, and prognostication among a large multicenter cohort. *Am J Hematol* 2015; 90 (9): 778–83. DOI: 10.1002/ajh.24082
13. Liang X., Greffe B., Cook B., Giller R., Graham D.K., McGranahan A.N., et al. Gray zone lymphomas in pediatric patients. *Pediatr Blood Dev Pathol* 2011; 14 (1): 57–63. DOI: 10.2350/09-10-0724-CR.1
14. Perwein T., Lackner H., Ebetsberger-Dachs G., Beham-Schmid C., Zach K., Tamesberger M., et al. Management of children and adolescents with gray zone lymphoma: A case series. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67 (5): e28206. DOI: 10.1002/pbc.28206
15. Сагоян Г.Б., Андержанова Л.Х., Дьяконова Ю.Ю., Абрамов Д.С., Щербанов А.П., Мякова Н.В. В-клеточная лимфома неклассифицируемая с промежуточными признаками между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (1): 88–95. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-88-95
16. Von Wasielewski R., Mengel M., Fischer R., Hansmann L., Hübner K., Franklin J., et al. Classical Hodgkin's disease. Clinical impact of the immunophenotype. *Am J Pathol* 1997; 151 (4): 1123–30. PMID: 9327746
17. Portlock S., Donnelly B., Qin J., Straus D., Yahalom J., Zelenetz A., et al. Adverse prognostic significance of CD20 positive Reed-Sternberg cells in classical Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2004; 125 (6): 701–8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04964.x
18. Pileri A., Gaidano G., Zinzani P.L., Falini B., Gaulard P., Zucca E., et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma: high frequency of BCL-6 mutations and consistent expression of the transcription factors OCT-2, BOB.1, and PU.1 in the absence of immunoglobulins. *Am J Pathol* 2003; 162 (1): 243–53. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)63815-1
19. Higgins P., Warnke A. CD30 expression is common in mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1999; 112 (2): 241–7. DOI: 10.1093/ajcp/112.2.241
20. Gong X., Wang Z., Liu C., Li X., Lu T.-X., Liang J.-H., et al. CD30 expression and its correlation with MYC and BCL2 in *de novo* diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Pathol* 2018; 71 (9): 795–801. DOI: 10.1136/jclinpath-2018-205039
21. Castillo J., Chavez C., Hernandez-Ilizaliturri J., Montes-Moreno S. CD20-negative diffuse large B-cell lymphomas: biology and emerging therapeutic options. *Expert Rev Hematol* 2015; 8 (3): 343–54. DOI: 10.1586/17474086.2015.1007862
22. Starr A., Kwon H., Kallakury B. Epstein-Barr Virus-Positive CD20- and CD45-Negative Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Diagnostic Challenge. *Int J Surg Pathol* 2019; 27 (1): 98–101. DOI: 10.1177/1066896918784669
23. Calvo R., Traverse-Glehen A., Pittaluga S., Jaffe S. Molecular profiling provides evidence of primary mediastinal large B-cell lymphoma as a distinct entity related to classic Hodgkin lymphoma: implications for mediastinal gray zone lymphomas as an intermediate form of B-cell lymphoma. *Adv Anat Pathol* 2004; 11 (5): 227–38. DOI: 10.1097/01.pap.0000138144.11635.f8
24. Grant C., Dunleavy K., Eberle F.C., Pittaluga S., Wilson W.H., Jaffe E.S. Primary mediastinal large B-cell lymphoma, classic Hodgkin lymphoma presenting in the mediastinum, and mediastinal gray zone lymphoma: what is the oncologist to do? *Curr Hematol Malig Rep* 2011; 6 (3): 157–63. DOI: 10.1007/s11899-011-0090-1
25. Sarkozy C., Chong L., Takata K., Elizabeth A., Miyata-Takata T., Duns G., et al. Gene expression profiling of gray zone lymphoma. *Blood Adv* 2020; 4 (11): 2523–35. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001923

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 27.07.2021
Принята к печати 10.01.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-104-109

Комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов: клинические наблюдения

Д.Б. Флоринский¹, П.А. Жарков¹, А.В. Пшонкин¹, А.В. Полетаев¹, Д.В. Федорова¹,
Е.А. Серегина^{1, 2}

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

²ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва

Контактная информация:

Флоринский Дмитрий Борисович,
аспирант ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: dmitriy.florinskiy@fccho-moscow.ru

Комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов является крайне редкой патологией системы свертывания, описаны единичные случаи в мире. Данная коагулопатия требует дифференциального диагноза с геморрагической болезнью новорожденных и вторичной коагулопатией на фоне патологии печени. Мировой практикой лечения данного геморрагического состояния является применение витамина К₁ (не зарегистрирован на территории Российской Федерации), а также концентрата протромбинового комплекса. В настоящей работе описаны клинические проявления, диагностика и специфическая терапия у 2 пациентов с данным диагнозом. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: редкие коагулопатии, комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов, концентрат протромбинового комплекса, витамин К₁

Флоринский Д.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 104–109. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-104-109

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 27.07.2021
Accepted 10.01.2022

Congenital combined vitamin K-dependent clotting factors deficiency: case reports

D.B. Florinskiy¹, P.A. Zharkov¹, A.V. Pshonkin¹, A.V. Poletaev¹, D.V. Fedorova¹, E.A. Seregina^{1, 2}

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

²Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow

Correspondence:

Dmitry B. Florinskiy,
PhD student, Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Healthcare
of Russian Federation
Address: Russia, 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: dmitriy.florinskiy@fccho-moscow.ru

Congenital combined vitamin K-dependent clotting factors deficiency is an extremely rare bleeding disorder, a few cases have been described worldwide. This coagulopathy requires a differential diagnosis with vitamin K deficiency bleeding of the newborn and coagulopathy, associated with different liver disease. The world practice of treating this hemorrhagic condition is the use of vitamin K₁ (not registered in the Russian Federation), as well as a prothrombin complex concentrate. This article describes the clinical manifestations, diagnosis and specific treatment in 2 patients with this bleeding disorder. The patients' parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: rare bleeding disorders, congenital combined vitamin K-dependent clotting factors deficiency, prothrombin complex concentrate, vitamin K₁

Florinskiy D.B., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 104–109.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-104-109

Комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов является одним из самых редко встречающихся геморрагических заболеваний – описано не более 30 случаев по всему миру [1]. Данный дефицит характеризуется снижением активности II, VII, IX и X факторов свертывания, а также протеинов Z, C и S [2]. Все эти факторы требуют γ-карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты для обеспечения связывания с кальцием и присоединения к фосфолипидным мембранам. Процесс γ-карбоксилирования катализируется печеночной γ-глутамилкарбоксилазой, требующей редуцированного витамина К в качестве кофактора. Во время γ-карбоксилирования КН₂ превращается в эпоксид витамина К, который восстанавливается до КН₂ при помощи витамин К-эпоксидредуктазного

комплекса. Наследственная дисфункция γ-глутамил-карбоксилазы или витамин К-эпоксидредуктазного комплекса приводит к секреции слабокарбоксилированных витамин К-зависимых факторов свертывания, а также протеинов C, S, Z и белков, участвующих в построении скелета: остеокальцина и матричного Gla-белка [3]. Впервые данное заболевание было описано в 1966 г. в Северной Каролине у маленькой девочки, которая страдала от повторных кровотечений с первой недели жизни и у которой было выявлено снижение активности II, VII, IX, X факторов свертывания, не связанное с болезнью печени или мальабсорбцией [4]. На данный момент известно 2 гена, которые ответственны за дефицит витамин К-зависимых факторов: ген, кодирующий γ-глутамилкарбоксилазу (CGCX), расположен на хромосоме

2p12 и ген, ответственный за витамин К-эпоксидредуктазу (*VKORC1*), расположен на хромосоме 16p11.2 [5].

Клиническая картина комбинированного дефицита витамин К-зависимых факторов достаточно вариабельна и зависит от активности дефицитных факторов, что, в свою очередь, находится под влиянием поступления витамина К с пищей, состояния микрофлоры кишечника и пенетрантности дефектного гена [1]. Как правило, у пациентов с активностью факторов ниже 5% геморрагический синдром выражен достаточно сильно и может проявиться уже на первой неделе жизни в виде жизнеугрожающих кровотечений в центральную нервную систему или кровотечений из пуповинного остатка [6, 7]. Наиболее часто встречаются кровотечения из слизистых, кожный геморрагический синдром, также описаны случаи гемартрозов, желудочно-кишечных кровотечений [3]. Для пациентов более старшего возраста характерны кровотечения во время оперативных вмешательств, а также приема антибактериальных препаратов из-за сниженной продукции витамина К микробиотой кишечника [8]. Негематологическими проявлениями данного дефицита являются скелетные аномалии, такие как гипоплазия носа, дисплазия эпифизов костей, связанные с тем, что дисфункция γ -глутамилкарбоксилазы приводит к секреции слабокарбоксилированных белков остеокальцина и матричного Gla-белка, вызывая скелетные аномалии [9], также сообщалось о случаях эластической псевдоксантомы и остеопороза [10].

Диагностика данного комбинированного дефицита достаточно трудоемка и объемна. По данным коагулограммы наблюдается сочетанное удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени. При дальнейшем исследовании активности отдельных факторов наблюдается снижение активности II, VII, IX, X факторов. В первую очередь требуется исключить заболевания, приводящие к нарушению всасывания витамина К, такие как воспалительные заболевания кишечника, целиакия и болезни печени (если наблюдается также снижение активности V фактора, то это указывает на поражение печени, так как данный фактор вырабатывается в печени, но не является витамин К-зависимым). В Центре им. Дмитрия Рогачева наблюдались пациенты со вторичной витамин К-зависимой коагулопатией, осложнившейся внутричерепным кровоизлиянием, связанным с синдромом семейного внутрипеченочного холестаза 2-го типа [11]. Схожая клиническая картина наблюдается при течении геморрагической болезни новорожденных, эмпирическая терапия витамином K_1 (препарат не зарегистрирован на территории Российской Федерации) позволяет подтвердить или опровергнуть

данный диагноз [12]. Для окончательного установления диагноза рекомендуется поиск мутаций в генах *VKORC1* и *GGCX* [13].

Основой лечения является пероральная или парентеральная заместительная терапия витамином K_1 (препарат не зарегистрирован на территории Российской Федерации) [14]. У большинства пациентов наблюдается хотя бы парциальный ответ на данную терапию в виде повышения активности факторов и прекращения кровотечений [15]. Альтернативой, доступной на данный момент в нашей стране, является применение менадиона натрия бисульфита (сведений об эффективности этого препарата при данном заболевании не получено) либо концентрата протромбинового комплекса, содержащего II, VII, IX, X факторы в дозе 20–30 МЕ/кг или свежезамороженную плазму в дозе 15–25 мл/кг [16].

Цель данной работы – продемонстрировать гетерогенность клинических проявлений у пациентов с комбинированным дефицитом витамин К-зависимых факторов, длительность и трудность диагностики, а также сложный подбор терапевтических опций.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

На базе Центра им. Дмитрия Рогачева наблюдаются 2 пациента-сиблинга с установленным диагнозом: комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Клинический случай №1

Мальчик, 15 лет, впервые обратился в наш Центр в 2017 г. в возрасте 11 лет с жалобами на повышенную кровоточивость, проявляющуюся легким возникновением экхимозов, носовыми кровотечениями и длительным кровотечением после удаления зуба.

Анамнез жизни: ребенок от 6-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза в I триместре, обострения пиелонефрита, нефроптоза, роды 5-е на 42-й неделе, самостоятельные, без осложнений. Рос и развивался соответственно возрасту.

Анамнез заболевания: с раннего возраста у мальчика отмечается легкое появление экхимозов и гематом на фоне незначительных травм, с 2016 г. наблюдается гематурия, также стали беспокоить носовые кровотечения с интенсивностью до нескольких раз в месяц, максимальной длительностью до 20 мин – не требовали вызова бригады скорой медицинской помощи и не приводили к анемии. В 2017 г. после самопроизвольного удаления зуба наблюдалось длительное (около 12 ч) кровоте-

чение из лунки зуба, также стал нарастать кожный геморрагический синдром: увеличилось количество экхимозов, стали возникать гематомы, что заставило родителей обратиться в наш Центр.

Наследственный анамнез: данная семья является многодетной. Генеалогическое древо семьи представлено на рисунке 1. В семье погибла сестра (6-й ребенок) в возрасте 9 лет (гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, погибла от внутричерепного кровоизлияния). До заболевания нельзя исключить рецидивирующие гематурии, получала терапию по поводу гломерулонефрита, на фоне которой отмечались кожная пурпура и желудочно-кишечное кровотечение. У старшей сестры (1-й ребенок) – легкое появление экхимозов, длительные кровотечения при ссадинах с детства, у ее дочери (племянница по отношению к пациенту) – повторные носовые кровотечения, легкое появление экхимозов. Два сибса мужского пола (2-й и 3-й) – здоровы. У сестры (4-й ребенок) с 9-летнего возраста наблюдаются протеинурия и гематурия, выставлен диагноз: хронический гломерулонефрит, также страдает полименореей, других проявлений геморрагического синдрома не отмечается. У матери наблюдаются полименорея, легкое появление экхимозов, обильное кровотечение во время 6-х родов, кровотечение из язвы желудка, повышенная кожная кровоточивость, нефроптоз, нарастающая потеря зрения на оба глаза, нараста-

ющая потеря слуха справа. У прабабушки по линии матери – повторные гибели детей (6 мальчиков) до возраста 1 месяца. Также по линии матери: атеросклероз, сахарный диабет, у дяди – тугоухость. Отец пациента погиб (внешние причины). У бабушки по линии отца отмечены экхимозы, ректальные кровотечения, носовые кровотечения.

При осмотре пациента обращало на себя внимание наличие стигм дизэмбриогенеза, таких как макротия, широко расставленные глаза, а также множественные экхимозы на коже нижних конечностей (рисунок 2).

При обследовании в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева были получены следующие лабораторные данные: в общем анализе крови у больного: гемоглобин – 115 г/л, эритроциты – $4,26 \times 10^{12}/л$, тромбоциты – $353 \times 10^9/л$, лейкоциты – $5,15 \times 10^9/л$, в коагулограмме: АЧТВ – 52,6 с (норма 25,1–36,5 с), фибриноген – 2,37 г/л (норма 2–3,93 г/л), протромбин по Квику – 12% (норма 70–120%), протромбиновое время – 65,8 с (норма 9,4–13,7 с), тромбиновое время – 22,9 с (норма 15,8–24,9 с), Международное нормализованное отношение – 5 (норма 0,8–1,2), FII – 12% (норма 79–131%), FIX – 30,4% (норма 65–150%), FV – 85,4% (норма 62–139%), FVII – 4,8% (норма 50–129%), FX – 12,5% (норма 77–131%), FXI – 93,4% (норма 65–150%), FXII – 83,8% (норма 50–150%), агрегация тромбоцитов с ристоцетином –

Рисунок 1

Генеалогическое древо семьи больного. Из личного архива П.А. Жаркова

Figure 1

Family tree of patient. From personal files of P.A. Zharkov

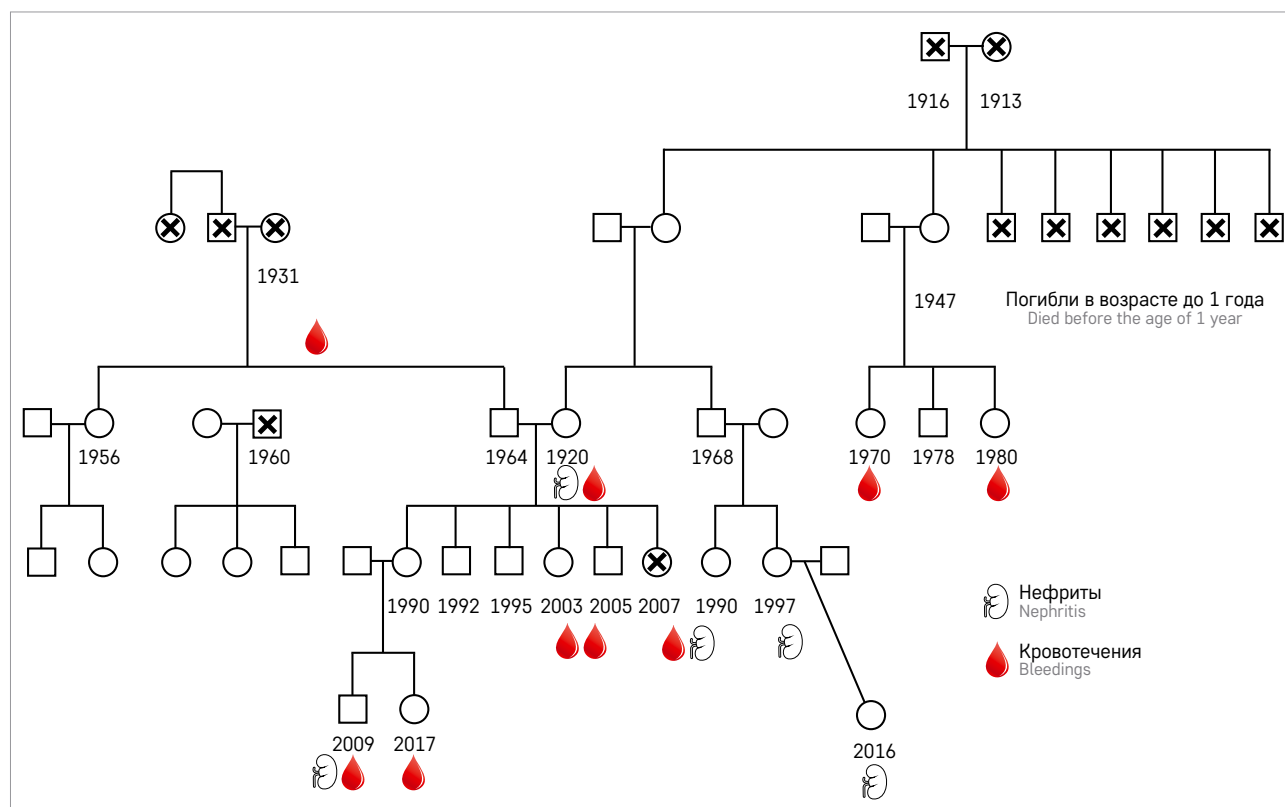
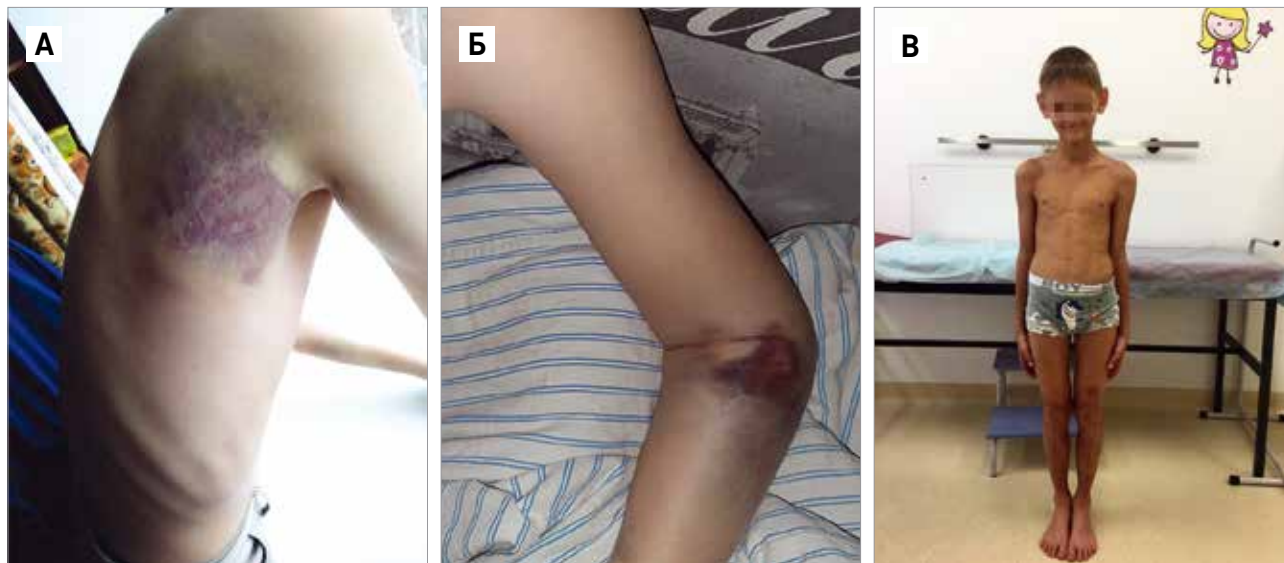


Рисунок 2

Геморрагические проявления (А, Б) и внешний вид мальчика (В) с комбинированным дефицитом витамин К-зависимых факторов. Фото из личного архива П.А. Жаркова

Figure 2

Bleeding symptoms (A, B) and general appearance by the boy (B) with congenital combined vitamin K-dependent clotting factors deficiency Photo from personal files of P.A. Zharkov



78% (норма 55–100%), агрегация тромбоцитов с коллагеном – 81% (норма 50–70%), агрегация тромбоцитов с адреналином – 63% (норма 50–85%), агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфатом – 49% (норма 25–65%), агрегация тромбоцитов с тромбином – 79% (норма 50–100%), агрегация тромбоцитов с низкой концентрацией ристоцетина – 4% (норма 0–10%), активность фактора Виллебранда – 115% (норма 50–150%), антиген фактора Виллебранда – 167% (норма 50–150%). Для исключения приобретенного дефицита витамина К проведена терапия менадионом натрия бисульфитом. После данного курса в повторном анализе не наблюдалось повышение активности дефицитных факторов: FII – 7,9% (норма 79–131%), FIX – 16,6% (норма 65–150%), FV – 75,1% (норма 62–139%), FVII – 1,3% (норма 50–129%), FX – 6,7% (норма 77–131%), FXI – 96,6% (норма 65–150%), FXII – 96,8% (норма 50–150%). По данным биохимического анализа крови, исследования кала на эластазу, ультразвукового исследования брюшной полости – данных за поражение печени получено не было, ребенку был установлен диагноз: комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов. В связи с неэффективностью терапии менадионом натрия бисульфитом в Центре им. Дмитрия Рогачева была собрана врачебная комиссия, на которой принято решение о проведении биологической пробы с утилизацией витамина К₁ (не зарегистрирован на территории Российской Федерации) – фитоменадион в дозе 10 мг подкожно с последующей оценкой активности факторов через 6, 24 и 48 ч (таблица).

При проведении данной пробы обнаружено повышение активности факторов через 24 ч с быстрой

Таблица

Проба с витамином К₁ 10 мг [1]

Table

Assay with Vitamin K₁ 10 mg [1]

Параметр Parameter	Через 6 ч After 6 h	Через 24 ч After 24 h	Через 48 ч After 48 h	Референс Reference
Протромбиновое время, с Prothrombin time, s	67,1	21,7	32,6	9,1–12,1
Протромбиновый индекс, % Prothrombin index, %	17,59	54,38	36,20	77–120
Международное нормализованное отношение International normalized ratio	5,68	1,86	2,78	0,7–1,3
АЧТВ, с Activated partial thromboplastin time, s	46,5	32,4	34,1	24,3–35
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	2,75	2,99	2,63	2,0–4,0

утратой ответа уже через 48 ч от момента введения. Пациенту была рекомендована терапия концентратом протромбинового комплекса из расчета 1200 МЕ, внутривенно струйно, 3 введения на эпизод, из расчета 1 эпизод в месяц. Для поиска каузативной мутации была взята кровь для исследования с помощью панели «Патология гемостаза» методом NGS – мутаций не обнаружено. Запланировано дальнейшее генетическое исследование, но оно ограничено мобильностью семьи. В последующем у пациента наблюдались выраженный кожный геморрагический синдром, повторные гемартрозы, обильные носовые кровотечения, эпизоды гематурии. На данный момент пациент получает профилактическую терапию концентратом протромбинового комплекса 3 раза в неделю, на этом фоне количество кровотечений значительно сократилось.

Клинический случай №2

Девочка, 17 лет, является сестрой первого пациента, впервые обратилась к гематологу в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в 2018 г. с жалобами на гематурию и обильные менструации.

Анамнез заболевания: при госпитализации в нефрологический стационар в возрасте 10 лет в плановой коагулограмме было выявлено снижение протромбинового индекса до 21%, удлинение АЧТВ до 69 с. Из проявлений кровоточивости в течение жизни: с момента менархе – обильные менструальные кровотечения, также непостоянная гематурия, в связи с чем наблюдается нефрологом по поводу наследственного нефрита (гематурическая форма).

При обследовании в гематологическом стационаре по месту жительства (2017 г.): непостоянное умеренное удлинение АЧТВ до 40,2 с, Международное нормализованное отношение – 2,52–5,63, протромбиновое время – 28–64 с, фибриноген – в пределах нормы. По данным ультразвукового исследования брюшной полости, биохимического анализа крови: отклонений не выявлено, за исключением повышения концентрации С-реактивного белка (максимально до цифр 48 мг/л). В связи с тем, что брат данной пациентки наблюдается с комбинированным дефицитом витамин К-зависимых факторов, девочке проведено обследование в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева: АЧТВ – 42,2 с (норма 25,1–36,5 с), протромбиновое время – 37,9 с (норма 9,4–13,7 с), протромбин по Квику – 22% (норма 70–120%), тромбиновое время – 24,8 с (норма 15,8–24,9 с), фибриноген – 2,41 г/л (норма 2–3,93 г/л), активность FVII – 11,4% (норма 50–129%), активность FII – 13% (норма 79–131%), активность FIX 24,2% (норма 65–150%), активность FX 8% (норма 77–131%). С учетом семейного анамнеза (тяжелый комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания у брата) генез заболевания расценен как наследственный. Для поиска каузативной мутации была взята кровь для исследования с помощью панели «Патология гемостаза» методом NGS – мутаций не обнаружено. При развитии выраженных кровотечений пациентке также рекомендована терапия концентратом протромбинового комплекса – тяжесть кровотечений не требовала применения данного концентрата.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На примере этих 2 клинических случаев была продемонстрирована гетерогенность клинических проявлений геморрагического синдрома при данном дефиците, а также трудоемкая и длительная диагностика. Учитывая крайне редкую встречаемость этого наследственного дефицита, не представляется возможным выделить конкретные симптомы, указы-

вающие на данную патологию. Геморрагический синдром может быть выражен достаточно сильно, как в первом клиническом случае, – оценка по шкале Pediatric Bleeding Questionnaire – 19 баллов, и требовать активной гемостатической терапии концентратом факторов, а может быть менее выраженным, как у сиблинга первого пациента, – оценка по шкале Pediatric Bleeding Questionnaire – 5 баллов, и не требовать профилактической заместительной терапии. С клинической точки зрения одним из признаков, который может помочь заподозрить комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания, является наличие возможных костных аномалий, вызванных синтезом дефектного белка остеокальцина. Очень важным моментом диагностики является исключение заболеваний печени и соответственно приобретенного дефицита витамин К-зависимых факторов. В описанных нами случаях это позволили сделать нормальные показатели биохимического анализа крови пациентов, отсутствие структурных изменений в печени по данным ультразвукового исследования, а также нормальная активность V фактора, который также вырабатывается в печени, но не является витамин К-зависимым. Также в целях верификации диагноза рекомендовано проведение пробы с менандионом натрия бисульфитом и витамином K₁ (не зарегистрирован на территории Российской Федерации), в нашем случае проба с витамином K₁ была положительная, что позволяет использовать данный препарат в качестве гемостатической терапии. Данный препарат крайне прост в использовании, имеет низкую стоимость и его эффективность доказана многолетним опытом западных стран в качестве профилактики геморрагической болезни новорожденных [12], но он до сих пор не зарегистрирован на территории Российской Федерации. Препаратом выбора остается концентрат протромбинового комплекса, в который входят все дефицитные факторы: II, VII, IX, X. При его применении нужно учитывать короткий период полужизни VII фактора, составляющий 4–6 ч, что при активном кровотечении может потребовать повторных введений, а также возможной терапии концентратом VII фактора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для более глубокого понимания таких редких коагулопатий и выработки адекватных подходов к терапии требуются многолетнее наблюдение и международная кооперация в связи с очень низкой встречаемостью и гетерогенностью клинических проявлений. Отдельным аспектом стоит вопрос регистрации на территории Российской Федерации витамина K₁ и его внедрения в рутинную клиническую

практику в качестве профилактики геморрагической болезни всем новорожденным, а также возможность использования при вторичном и наследственном дефиците витамин К-зависимых факторов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Florinskiy D.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4555-9337>

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

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

Poletaev A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>

Fedorova D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4567-1871>

Seregina E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>

Литература

- Napolitano M., Mariani G., Lapcorella M., Hereditary combined deficiency of the vitamin K-dependent clotting factors Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 21. DOI: 10.1186/1750-1172-5-21
- Soute B., Ulrich M., Watson A., Madison J., Ebberink R., Vermeer C. Congenital deficiency of all vitamin K-dependent blood coagulation factors due to a defective vitamin K-dependent carboxylase in Devon Rex cats. Thromb Haemost 1992; 68 (5): 521–5.
- Brenner B., Kuperman A., Watzka M., Oldenburg J. Vitamin K-dependent coagulation factors deficiency. Semin Thromb Hemost 2009; 35 (4): 439–46.
- McMillan C., Roberts H. Congenital combined deficiency of coagulation factors II VII, IX, and X. Report of a case. N Engl J Med 1966; 274 (23): 1313–5. DOI: 10.1056/NEJM196606092742309
- Oldenburg J., von Brederlow B., Fregin A., Rost S., Wolz W., Eberl W., et al. Congenital deficiency of vitamin K dependent coagulation factors in two families presents as a genetic defect of the vitamin K-epoxide-reductase-complex. Thromb Haemost 2000; 84 (6): 937–41
- Brenner B., Sa' nchez-Vega B., Wu S.M., Lanir N., Stafford D.W., Solera J. A missense mutation in gamma-glutamyl carboxylase gene causes combined deficiency of all vitamin K-dependent blood coagulation factors. Blood 1998; 92 (12): 4554–9.
- Spronk H., Farah R., Buchanan G., Vermeer C., Soute B. Novel mutation in the gamma-glutamyl carboxylase gene resulting in congenital combined deficiency of all vitamin K-dependent blood coagulation factors. Blood 2000; 96 (10): 3650–2.
- Brenner B., Tavori S., Zivelin A., Keller C., Suttie J., Tatarsky I., et al. Hereditary deficiency of all vitamin K-dependent procoagulants and anticoagulants. Br J Haematol 1990; 75 (4): 537–42. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1990.tb07795.x
- Pauli R., Lian J., Mosher D., Suttie J. Association of congenital deficiency of multiple vitamin K-dependent coagulation factors and the phenotype of the warfarin embryopathy: clues to the mechanism of teratogenicity of coumarin derivatives. Am J Hum Genet 1987; 41 (4): 566–83.
- Vanakker O., Martin L., Gheduzzi D., Leroy B., Loeys B., Guerci V., et al. Pseudoxanthoma elasticum-like phenotype with cutis laxa and multiple coagulation factor deficiency represents a separate genetic entity. J Invest Dermatol 2007; 127 (3): 581–7. DOI: 10.1038/sj.jid.5700610
- Гобадзе Д.А., Жарков П.А. Сложности диагностики вторичной витамин К-зависимой коагулопатии у детей на примере клинического случая. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018; 5 (1): 64–7.
- Puckett R., Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2000;2000(4):CD002776.
- Wu S., Stafford D., Frazier L., Fu Y., High K., Chu K., et al. Genomic sequence and transcription start site for the human gamma-glutamyl carboxylase. Blood 1997; 89 (11): 4058–62.
- [Электронный ресурс] URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Дата обращения 15.07.2021.
- Furie B., Furie B. Molecular basis of vitamin K-dependent gammacarboxylation. Blood 1990; 75 (9): 1753–62.
- Mumford A., Ackroyd S., Ali Khan R., Bowles L., Chowdary P., Grainger J., et al. BCSH Committee Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2014; 167 (3): 304–26. DOI: 10.1111/bjh.13058

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 17.01.2022
Принята к печати 07.02.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-110-120

Врожденная инфантильная фибросаркома с неканоническим химерным транскриптом *TPM3-NTRK1*: описание клинического случая и обзор литературы

Н.С. Иванов, А.В. Панферова, Д.М. Коновалов, М.В. Телешова, Н.А. Большаков, Т.В. Шаманская, А.Е. Друй, Д.Ю. Качанов

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

Контактная информация:

Иванов Николай Сергеевич,
врач-педиатр, врач-ординатор по
специальности «детская онкология»
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: greatinsmd@gmail.com

Инфантильная фибросаркома (ИФ) – редкая злокачественная опухоль мягких тканей, характеризующаяся местно-инвазивным ростом, низкой частотой отдаленного метастазирования (1–13%) и манифестацией в течение первых лет жизни. Показатели общей выживаемости варьируют в пределах 89–94%, бессобытийной выживаемости – 81–84%. Классическая ИФ характеризуется транслокацией t(12;15)(p13;q25) с образованием химерного транскрипта *ETV6-NTRK3*, однако за последние несколько лет была описана целая плеяда ИФ-подобных опухолей с неканоническими генетическими абберациями (гены *BRAF*, *NTRK1*, *MET*), прогноз которых менее предсказуем. В статье описано редкое клиническое наблюдение врожденной ИФ с вовлечением подкожно-жировой клетчатки, индолентным течением и неканоническим химерным транскриптом *TPM3-NTRK1*, идентифицированным в различных по гистологическим характеристикам мягкотканном и интрадермальном компонентах опухоли. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Обзор литературы посвящен современным алгоритмам диагностики и лечения ИФ у детей, включая обсуждение новых методов терапии, таких как применение ингибиторов тропомиозин-рецепторной киназы, а также алгоритмам выявления перестроек генов *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3* при солидных новообразованиях в целом и опухолях мягких тканей в частности.

Ключевые слова: дети, инфантильная фибросаркома, химерный транскрипт *TPM3-NTRK1*, внутритопухолевая гетерогенность, индолентное течение

Иванов Н.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 110–120. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-110-120

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 17.01.2022
Accepted 07.02.2022

Congenital infantile fibrosarcoma with a non-canonical *TPM3-NTRK1* fusion transcript: a case report and a literature review

N.S. Ivanov, A.V. Panfyorova, D.M. Konovalov, M.V. Teleshova, N.A. Bolshakov, T.V. Shamanskaya, A.E. Druy, D.Yu. Kachanov

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

Correspondence:

Nikolay S. Ivanov,
a pediatrician, a resident in Pediatric
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: greatinsmd@gmail.com

Infantile fibrosarcoma (IFS) is a rare malignant soft tissue tumor characterized by local invasion, a low rate of distant metastasis (1–13%), and manifestation during the first years of life. Overall survival rates range from 89 to 94%, event-free survival rates – from 81 to 84%. Classic IFS is characterized by t(12;15)(p13;q25) translocation resulting in the formation of the *ETV6-NTRK3* fusion transcript. However, over the past few years, there have been numerous reports of IFS-like tumors with non-canonical genetic aberrations (*BRAF*, *NTRK1*, *MET* genes) whose prognosis is less predictable. Here we report a rare case of congenital IFS with involvement of subcutaneous fat, indolent course and a non-canonical *TPM3-NTRK1* fusion transcript identified in the soft tissue and intradermal tumor components with different histological features. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications. The literature review explores modern algorithms for the diagnosis and treatment of IFS in children, including the use of new therapies, such as tropomyosin receptor kinase inhibitors, as well as algorithms for detecting *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3* gene rearrangements in solid neoplasms in general, and soft tissue tumors in particular.

Key words: children, infantile fibrosarcoma, *TPM3-NTRK1* fusion transcript, intratumoral heterogeneity, indolent course

Ivanov N.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 110–120.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-110-120

Инфантильная фибросаркома (ИФ) – редкая злокачественная опухоль мягких тканей с манифестацией в течение первых лет жизни, развивающаяся преимущественно у мальчиков, характеризующаяся местно-инвазивным ростом и низкой частотой отдаленного метастазирования (1–13%) [1, 2]. Показатели общей выживаемости

варьируют в пределах 89–94%, бессобытийной выживаемости – 81–84% [1, 2].

Классически ИФ характеризуется транслокацией t(12;15)(p13;q25) с образованием химерного транскрипта *ETV6-NTRK3*, однако за последние несколько лет была описана целая плеяда ИФ-подобных опухолей с неканоническими генетическими

абберациями, прогноз которых менее предсказуем, поскольку в некоторых случаях наблюдалось агрессивное клиническое поведение, включая отдаленное метастазирование, или, напротив, индолентное течение [3]. Альтернативные гены, детерминирующие патогенез ИФ, – *BRAF*, *NTRK1* и *MET* [3].

В статье описано редкое клиническое наблюдение врожденной ИФ с вовлечением подкожно-жировой клетчатки, индолентным течением и неканоническим химерным транскриптом *TPM3-NTRK1*, идентифицированным в различных по гистологическим характеристикам мягкотканном и интрадермальном компонентах опухоли. Законные представители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ребенок А., родился от третьей беременности, вторых самостоятельных родов. Течение антенатального периода без особенностей. Масса тела при рождении – 3900 г, длина тела – 56 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов.

При осмотре новорожденного в родильном зале обнаружено объемное образование правой подколенной области (рисунок 1). До 5 месяцев ребенок наблюдался по месту жительства с диагнозом «гемангиома», в связи с чем с 3 месяцев ему инициирована терапия неселективными β -адреноблокаторами (пропранолол 2 мг/кг/сут).

В возрасте 3 месяцев была предпринята попытка биопсии образования, однако не удалось верифицировать диагноз. В возрасте 6 месяцев проведена вторая биопсия опухоли мягких тканей правого бедра. Материал повторной биопсии направлен для гистологического исследования в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Операционный материал был представлен фрагментами патологической ткани высокой клеточности с фасцикулярным типом организации,

Рисунок 1

Образование подколенной области у пациента А. в неонатальном периоде: А – сразу после рождения; Б – в раннем неонатальном периоде; В – в позднем неонатальном периоде

Figure 1

A lesion in the patient's popliteal area: A – right after birth; Б – in the early neonatal period; В – in the late neonatal period



состоящей из клеток среднего размера веретеновидной формы с вытянутыми монотонными ядрами с дисперсным распределением хроматина и линейно расположенными мелкими ядрышками. Митотическая активность высокая. При проведении иммуногистохимического (ИГХ) исследования выявлены диффузная цитоплазматическая экспрессия pan-TRK (EPR17341, VENTANA, Roche), экспрессия SMA (гладкомышечный актин), фокально CD34 (кластер дифференцировки 34). Реакции с протеином S100, GLUT1 (транспортёр глюкозы I типа), PanCK (цитокератин), десмином, EMA (эмбриональный мембранный антиген), миогенином, TLE1 (трансдукцин-подобный энхансерный белок 1), кальпонином – негативные (рисунок 2).

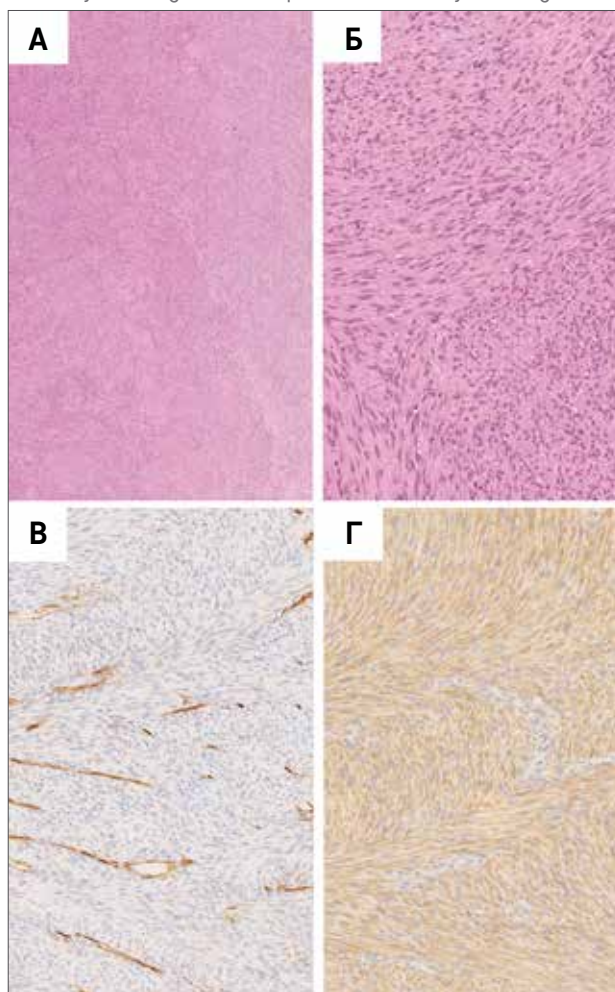
Для подтверждения диагноза ИФ проведено молекулярно-генетическое исследование биопсийного материала методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), однако канонической перестройки гена

Рисунок 2

ИГХ-исследование образования подколенной области: А – окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$; Б – окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; В – окраска антителом к CD34, $\times 40$; Г – окраска антителом к pan-TRK, $\times 40$

Figure 2

Immunohistochemistry of biopsy samples of the lesion in the popliteal area: А – hematoxylin and eosin staining, $\times 40$; Б – hematoxylin and eosin staining, $\times 100$; В – CD34 antibody staining, $\times 40$; Г – pan-TRK antibody staining, $\times 40$



ETV6 выявлено не было, что стало причиной проведения расширенного молекулярно-генетического исследования методом секвенирования рибонуклеиновых кислот (РНК), по результатам которого идентифицирован химерный транскрипт *TPM3-NTRK1* (рисунок 3).

В возрасте 7 месяцев ребенок госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При поступлении обращало на себя внимание наличие объемного образования в подколенной области багрово-красного цвета, выступающего над поверхностью кожи, с центрально расположенными участками изъязвлений. Интересными особенностями клинической презентации заболевания являлись медленный рост и изменение цвета кожи над образованием в динамике: от багрово-синюшного с постепенным снижением интенсивности в неонатальном периоде до багрово-красного с синюшным оттенком к возрасту 5–6 месяцев. Примечательно, что к 6–7 месяцам пораженная кожа начала подвергаться десквамации с образованием крупных чешуек с тенденцией к образованию трещин и изъязвлений. Согласно результатам магнитно-резонансной томографии мягких тканей нижних конечностей выявлено объемное образование задней поверхности нижней трети правого бедра размерами 45 × 57 × 49 мм ($V = 55 \text{ см}^3$). Паховые лимфатические узлы на стороне поражения размерами 8 × 5 мм.

На основании результатов ранее проведенных исследований, а также в связи с отсутствием данных за метастатическое поражение по результатам остеосцинтиграфии с бисфосфонатами, меченными технецием ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), гистологического исследования биопсийного материала паховых лимфатических узлов справа и миелограммы установлен диагноз «ИФ мягких тканей задней поверхности правого бедра с вовлечением подкожно-жировой клетчатки

в подколенной области, T2bN0M0, стадия IIIa по IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study) и с наличием химерного транскрипта *TPM3-NTRK1*».

Принимая во внимание местно-распространенный характер опухоли, на первом этапе принято решение инициировать специфическую терапию по схеме VA (винкристин, актиномицин Д), рассматривающуюся как стандарт первой линии терапии при ИФ [1, 2].

После первого введения препаратов у пациента развилась веноокклюзионная болезнь печени очень тяжелой степени [4], характеризующаяся асцитом, нарушением функции печени (общий билирубин до 42 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза до 1210 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза до 2700 ЕД/л, коэффициент De Ritis > 2,2, лактатдегидрогеназа до 3500 ЕД/л), тромбоцитопенией (до 5000 клеток/мкл), рефрактерной к трансфузиям тромбоконцентрата, коагулопатией (протеины С и S до 24% и 46% соответственно). После купирования развившихся осложнений на фоне терапии дефибридом, солумедролом, дробных трансфузий тромбоконцентрата и свежезамороженной плазмы, согласно решению консилиума, учитывая потенциально калечащий характер хирургического лечения, а также неясность статуса кожных покровов, возможный риск выраженного дефицита тканей при широком иссечении, рекомендовано продолжить специфическую терапию по схеме VA в режиме моно – винкристин.

Исходя из результатов магнитно-резонансной томографии мягких тканей нижних конечностей после первого курса химиотерапии отмечено сокращение объема образования на 30% ($V = 38,5 \text{ см}^3$).

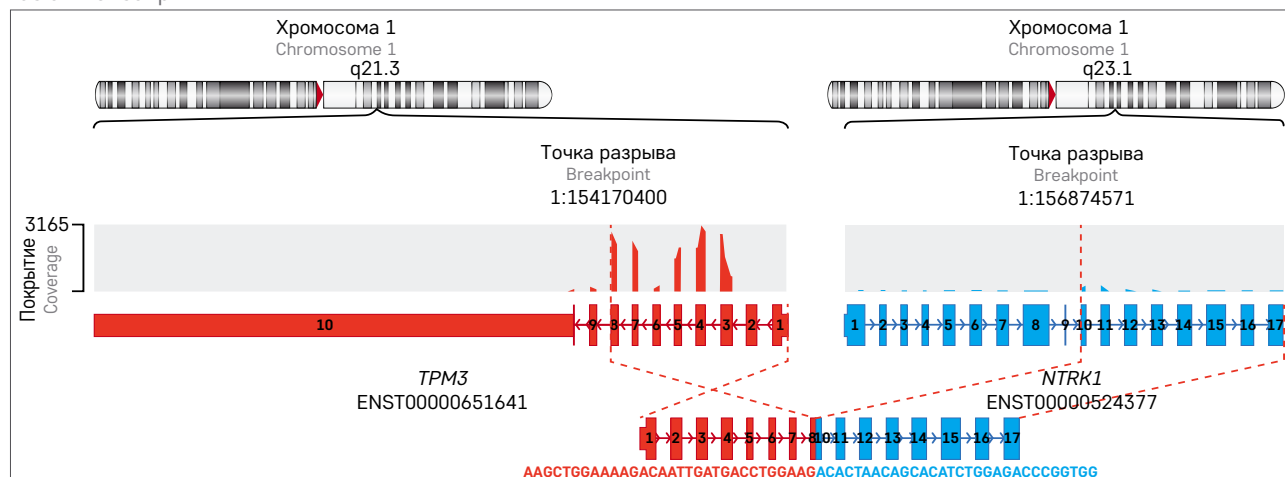
Между курсами химиотерапии, учитывая нетипичную клиническую презентацию (вовлечение кожи и подкожно-жировой клетчатки, длительное индолентное течение и неканонический химерный транскрипт *TPM3-NTRK1*) и необходимость планирования

Рисунок 3

Визуализация результатов РНК-секвенирования, выполненная в программе Arriba. Схематично показано строение выявленного химерного транскрипта *TPM3-NTRK1*

Figure 3

RNA sequencing results visualized using the Arriba software tool. A schematic representation of the detected *TPM3-NTRK1* fusion transcript



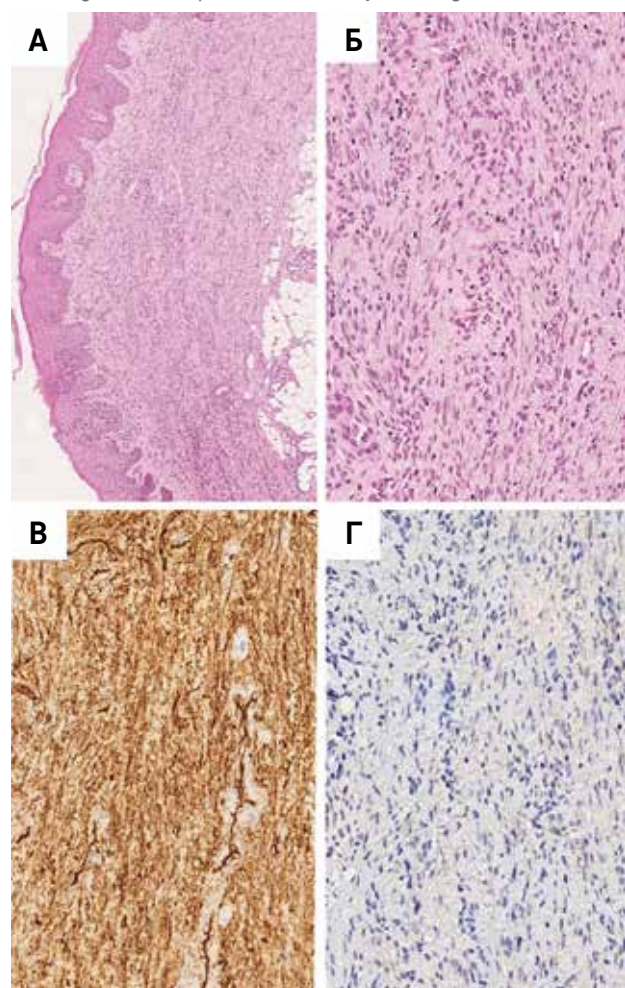
хирургического этапа лечения, выполнена биопсия вовлеченной гиперемированной кожи бедра над основным опухолевым очагом, в локальном статусе которой была отмечена положительная динамика после проведения первого курса полихимиотерапии (ПХТ), выражавшаяся в снижении интенсивности гиперемии, уменьшении количества изъязвлений, однако без уменьшения площади пораженной кожи.

Патологические изменения в коже имели отличные от основного опухолевого очага гистологические характеристики. Субэпидермально наблюдался рост веретенноклеточного образования умеренной клеточности с несколько вариативными по форме и размеру ядрами и волокнистой волнистой цитоплазмой. Митотическая активность минимальная. В отличие от первичного материала иммуногистохимически были выявлены диффузная экспрессия CD34 и негативная реакция с pan-TRK (рисунок 4).

Рисунок 4

ИГХ-исследование интрадермального компонента опухоли: А – окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$; Б – окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; В – окраска антителами к CD34, $\times 40$; Г – окраска антителами к pan-TRK, $\times 40$

Figure 4
Immunohistochemistry of the intradermal tumor component: A – hematoxylin and eosin staining, $\times 40$; Б – hematoxylin and eosin staining, $\times 100$; В – CD34 antibody staining, $\times 40$; Г – pan-TRK antibody staining, $\times 40$



Учитывая несоответствие обнаруженных патологических изменений в основном очаге и биоптате кожи, материал был отправлен на референсное исследование.

Материал консультирован профессором J.L. Hornick (Brigham and Women's Hospital, Бостон, США) и интерпретирован как неклассифицируемая доброкачественная интрадермальная веретенноклеточная опухоль. Интересным представляется тот факт, что референс биоптатов глубоко расположенной первичной опухоли мягких тканей бедра подтвердил диагноз ИФ.

Ретроспективно проведена оценка статуса гена *NTRK1* методом FISH, по результатам которой выявлена его перестройка (рисунок 5).

Стоит отметить, что по результатам высокопроизводительного секвенирования (next generation sequencing, NGS) РНК в интрадермальном компоненте опухоли также идентифицирован химерный транскрипт *TPM3-NTRK1*.

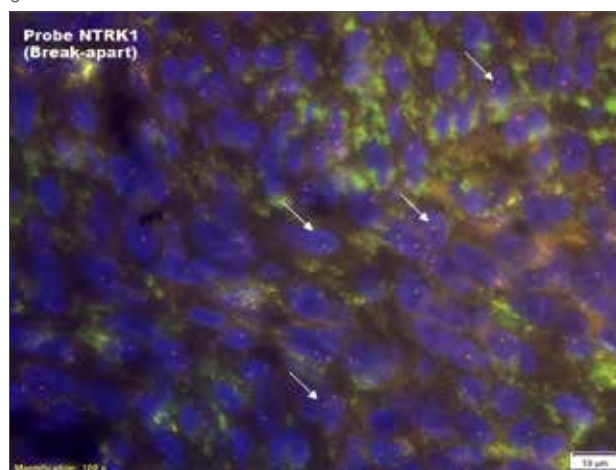
Согласно магнитно-резонансной томографии мягких тканей нижних конечностей после второго курса химиотерапии по схеме винкристина/циклофосфамид отмечено минимальное дополнительное сокращение объема образования мягких тканей правого бедра (на 19%) в сравнении с предыдущим исследованием ($V = 31,2 \text{ см}^3$), при этом значимого сокращения площади поражения кожных покровов не отмечено.

Следующим этапом проведена операция в объеме удаления мягкотканной опухоли правого бедра и

Рисунок 5

Интрадермальный компонент опухоли при исследовании методом FISH с набором зондов *NTRK1* Break Apart. Зеленые сигналы фланкируют последовательность со стороны 3' конца гена *NTRK1*, красные сигналы – со стороны 5' конца гена *NTRK1*. Стрелками показаны клетки с разрывом гена *NTRK1*, $\times 100$

Figure 5
The intradermal tumor component tested by FISH using an *NTRK1* Break Apart FISH Probe Kit. Green signals flank the 3' end of the *NTRK1* gene, red signals flank the 5' end of the *NTRK1* gene. Arrows show cells with a break in the *NTRK1* gene, $\times 100$



подколенной области единым блоком с пораженной кожей и подкожной клетчаткой бедра и голени. В ходе операции выполнен разрез по краю опухолевого поражения кожи, образование послойно выделено с отступом по мышцам и удалено с прилегающей кожей. В области сформировавшегося обширного дефекта кожных покровов выполнена пластика местно-перемещенным кожно-фасциальным лоскутом (рисунок 6).

Послеоперационный период протекал гладко. По результатам гистологического исследования операционный материал был представлен ИФ с минимальными признаками терапевтического патоморфоза. Объем оперативного вмешательства был интерпретирован как R1-резекция за счет выявления опухолевых клеток в крае резекции. Таким образом, согласно современной стратегии терапии пациентов с ИФ с учетом R1-резекции, проведение дальнейшего специфического лечения (химиотерапия, лучевая терапия) не показано [1, 2]. Пациент выписан из НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в удовлетворительном соматическом статусе под динамическое наблюдение.

К настоящему моменту длительность наблюдения составляет 11 мес, сохраняется полный ответ по основному заболеванию. Видимой деформации нижней конечности и дефигурации суставов не выявлено. В возрасте 1 года 3 месяцев пациент с незначи-

тельными отклонениями от эпикризных сроков начал делать первые самостоятельные шаги.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ИФ в основном манифестирует в течение первых лет жизни. Более чем в 75% случаев опухоль возникает на первом году жизни, в 15% – на втором году жизни и у детей старшего возраста она встречается менее чем в 10% [3].

Этиология ИФ неизвестна. Предполагается, что источником развития являются эмбриональные фибробласты, присутствующие в антенатальном периоде развития плода. Опухоль характеризуется агрессивным местно-инвазивным ростом, при этом клинические проявления зависят от размера, локализации, степени инвазии и распространенности опухолевого процесса [1–3].

ИФ, как правило, гротескно велики в сравнении с размером ребенка и наиболее часто локализуются в мягких тканях верхних и нижних конечностей. К редким локализациям относят мягкие ткани туловища, области головы и шеи, а также желудочно-кишечный тракт [1, 2]. Метастазы в основном локализуются в легких и лимфатических узлах, описан опухоль-ассоциированный асцит при внутрибрюшной локализации поражения [2, 5].

Рисунок 6

Образование правой подколенной области пациента А. в постнеонатальном периоде в динамике: А – в возрасте 2–3 месяцев; Б – в возрасте 4–5 месяцев; В – в возрасте 6–7 месяцев; Г – перед началом ПХТ; Д – после первого курса ПХТ; Е – после второго курса ПХТ; Ж – в раннем послеоперационном периоде; З – через 3 мес после операции

Figure 6

The lesion in the patient's right popliteal area in the postneonatal period: А – at the age of 2–3 months; Б – at the age of 4–5 months; В – at the age of 6–7 months; Г – before the initiation of chemotherapy; Д – after the first chemotherapy course; Е – after the second chemotherapy course; Ж – in the early postoperative period; З – 3 months after the operation



Макроскопически опухоль представлена массой, склонной к инвазии в соседние ткани. Поверхность разреза варьирует от мягкой до твердой, серо-коричневого цвета с различными участками миксоидных или муцинозных изменений, кистозной дегенерации, кровоизлияний и некроза. Микроскопически опухоль характеризуется высокой клеточностью и состоит из овоидных или веретеновидных клеток. Зональный некроз и геморрагии встречаются часто и могут быть связаны с дистрофическими кальцификатами. Клетки демонстрируют небольшой плеоморфизм. Образование коллагена изменчиво, митотическая активность заметна. Опухоль может содержать клетки хронического воспаления, очаги экстрамедуллярного кроветворения и гемангиоперицитомоподобную картину кровеносных сосудов [3].

ИГХ-профиль неспецифичен и характеризуется вариабельной экспрессией SMA, S100 и десмина. Опухоли с перестройками генов семейства *NTRK* часто демонстрируют позитивную реакцию с pan-TRK [3].

Генетические изменения при ИФ характеризуются классической транслокацией t(12;15) (p13;q26) с образованием канонического химерного транскрипта *ETV6-NTRK3* [6, 7]. Стоит отметить, что, согласно актуальной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2020 г., в рубрику ИФ были включены случаи с перестройками генов *NTRK1*, *BRAF* и *MET* с различными генами-партнерами и описана плеяда новых химерных транскриптов [3]. Наиболее полный перечень, дающий представление о генетических абберациях, выявляемых при ИФ, был продемонстрирован С.М. Coffin и соавт. (таблица) [8].

Таблица
Генетические абберации при ИФ по С.М. Coffin и соавт. [8]

Table
Genetic aberrations in infantile fibrosarcoma (IFS) according to C.M. Coffin et al. [8]

Генетические абберации при ИФ Genetic aberrations in IFS	
Варианты с перестройкой генов семейства <i>NTRK</i> Rearrangements involving the <i>NTRK</i> genes	Варианты с перестройкой других генов Rearrangements involving other genes
<i>ETV6-NTRK3</i> <i>EML4-NTRK3</i> <i>TPM3-NTRK1</i> <i>LMNA-NTRK1</i> <i>MIR584F1-NTRK1</i> <i>SQSTM1-NTRK1</i> <i>TPR-NTRK1</i> <i>STRN-NTRK2</i> Перестройки <i>NTRK1</i> без дополнительного уточнения <i>NTRK1</i> rearrangements, not otherwise specified	<i>RET-MYH10</i> <i>RET-K1AA1217</i> <i>RET-CLIP2</i> <i>FOXN3-BRAF</i> <i>TRIP11-BRAF</i> <i>EPB41L2-BRAF</i> <i>KIAA1549-BRAF</i> <i>OSBP-BRAF</i> <i>DAAM1-BRAF</i> <i>SEP7-BRAF</i> <i>CUX1-BRAF</i> Перестройки <i>ETV6</i> без дополнительного уточнения <i>ETV6</i> rearrangements, not otherwise specified Перестройки и другие генетические варианты в гене <i>BRAF</i> <i>BRAF</i> gene rearrangements and other genetic alterations

При этом необходимо подчеркнуть, что помимо описанной гистологической картины и более широкого спектра молекулярно-генетических изменений важным диагностическим критерием ИФ является возраст менее 2 лет [3].

Методом выбора в терапии ИФ является хирургическое лечение. По причине того, что ИФ обычно считается химиочувствительной опухолью, первичная операция должна проводиться только в случае, когда она не влечет за собой инвалидизацию или нарушение функции. Повторная операция требуется при выполнении резекции R2 и потенциально резектабельной опухоли или в случае неинформативности гистологического материала. Использование только оперативного лечения может быть целесообразным не только для пациентов, у которых была достигнута полная резекция (R0), но и для пациентов с клинической группой IRS II (R1-резекция) [1].

Для детей младше 3 месяцев из-за возможной спонтанной регрессии опухоли при врожденной ИФ допустимо применение тактики динамического наблюдения ("wait and see"), что, в свою очередь, может облегчить последующее проведение операции по причине роста ребенка [1]. В случае прогрессии необходимо начать химиотерапию.

Пациенты старше 3 месяцев с первично-нерезектабельной ИФ после гистологической верификации диагноза должны получать химиотерапию для уменьшения размеров опухоли и облегчения проведения операции (предпочтительно резекция R0). В Европе стандартом первой линии терапии для неоперабельных опухолей является режим без алкилирующих агентов и антрациклинов – VA [1, 2].

Согласно исследованию, выполненному D. Orbach и соавт. на примере большой выборки пациентов ($n = 50$), частота объективных ответов при применении режима VA составила 68%, а проведение калечащей операции потребовалось лишь в 6% случаев ($n = 3$), при этом 71% пациентов, нуждающихся в химиотерапии, удалось избежать назначения алкилирующих агентов и антрациклинов, что определяет режим VA не только как направленный на упреждение отсроченных побочных эффектов, но так же и как высокоэффективный режим первой линии терапии [1].

Если ответ недостаточен для того, чтобы можно было провести консервативную операцию (но при этом очевидно уменьшение исходной опухоли), то можно рассмотреть возможность дополнительного лечения (например, добавление алкилирующих агентов или антрациклинов). Условия проведения химиотерапии соответствуют общим рекомендациям [2]. С учетом типичного малого возраста пациентов лучевая терапия обычно не рекомендуется.

В настоящее время в литературе имеются данные об эффективности применения ларотректиниба (LOXO-1), селективного ингибитора TRKA, TRKB и TRKC у пациентов с перестройками генов *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* соответственно. Результаты многоцентрового исследования ларотректиниба фазы I/II продемонстрировали частоту объективных ответов на проводимую таргетную терапию у детей – 93% (95% доверительный интервал 68–100; 15 пациентов с экстракраниальными солидными опухолями с перестройками TRK). В исследовании описаны 4 пациента с перестройками *TPM3-NTRK1*: у 2 зафиксировано уменьшение размеров таргетных очагов более чем на 30% и у 2 – полный регресс таргетных очагов [9].

Стратегия применения ларотректиниба в неоадьювантном режиме терапии новообразования с аналогичным описанному в настоящем клиническом случае химерным транскриптом *TPM3-NTRK1* позволила достигнуть частичного ответа у пациента с первично-нерезектабельной опухолью, после чего была выполнена R0-резекция [10].

Исследование применения ларотректиниба у взрослых и детей с *NTRK*-перестроенными опухолями ($n = 159$), опубликованное D. Hong и соавт., продемонстрировало значительное сокращение времени до наступления ответа у пациентов, получавших данный препарат, – медиана времени до ответа составила 1,8 (0,9–6,1) мес, при этом частота объективных ответов у пациентов с ИФ ($n = 29$) была равна 96% (27/28 пациентов), превышая таковую при использовании конвенциональных режимов полихимиотерапии [11].

Другим перспективным препаратом в терапии *NTRK*-перестроенных опухолей является энтректиниб – высокоактивный ингибитор киназ TRKA/B/C, ROS1 и ALK. Согласно результатам исследований применения энтректиниба у пациентов старше 18 лет (121 пациент с опухолями с перестройками генов *NTRK*), частота объективных ответов составила 61,2%, ответы отмечены при различных типах опухолей [12]. В глобальном многоцентровом исследовании энтректиниба фазы I/II у детей с экстракраниальными солидными опухолями и первичными опухолями центральной нервной системы с перестройками генов *NTRK1/2/3*, *ROS1* и *ALK* частота объективных ответов была равна 77% (17/22 пациентов, 7 полных и 10 частичных ответов). В педиатрической когорте из 8 пациентов с экстракраниальными солидными опухолями и наличием перестроенных указанных выше генов частота объективных ответов составила 100% (8/8 пациентов, включая 3 с перестройками генов семейства *NTRK*, у которых зафиксирован полный регресс таргетных очагов) [13].

Появление нового класса лекарственных препаратов, активных в отношении *NTRK*-перестроенных

вариантов ИФ, закономерно поднимает вопрос об их месте в современной стратегии лечения пациентов с данным типом опухоли.

В настоящий момент консенсусом международных экспертов под руководством D. Orbach [14] предложен алгоритм выбора терапии, согласно которому ингибиторы тропомиозин-рецепторной киназы (TRK-ингибиторы) рассматриваются как препараты выбора у пациентов с наличием жизнеугрожающих симптомов и с метастатическими формами заболевания (рисунк 7). В случаях первично-нерезектабельных опухолей предложено 2 варианта первой линии системной терапии:

1) использование стандартной ПХТ по схеме VA (как было продемонстрировано на примере пациента в настоящем клиническом случае);

2) назначение TRK-ингибиторов [14].

При отсутствии эффекта на стандартную полихимиотерапию по схеме VA или предполагаемом калечащем характере планируемого хирургического вмешательства детям могут назначаться TRK-ингибиторы (если изначально была получена химиотерапия) или алкилирующие агенты, и/или антрациклины в качестве терапии второй линии [14].

Говоря об эффективном включении TRK-ингибиторов на различных этапах терапии необходимо отметить исследование C. Vokermeier и соавт., продемонстрировавшее длительные объективные ответы у пациентов, получавших ларотректиниб, не зависевшие от объема предшествующей терапии и продолжительности заболевания, что позволяет предположить, что эффект ингибирования TRK у пациентов с наличием мишени не снижается после проведенного предшествующего лечения или более длительного течения заболевания [15].

Современные реалии эпохи технологического прогресса, детерминированные развитием молекулярно-генетического подхода в диагностике новообразований у детей, определяют новые вызовы перед научным сообществом детских онкологов и диктуют необходимость пересмотра ряда уже зарекомендовавших себя рубрик современных классификаций [16].

Важно отметить, что в последнюю версию классификации ВОЗ 2020 г. была внесена рубрика «Веретеноклеточные новообразования с перестройкой генов семейства *NTRK*», которая включила в себя группу редких опухолей мягких тканей, охватывающих широкий спектр гистологических вариантов и клинического поведения (от опухолей низкой степени злокачественности (low-grade) до агрессивных сарком) [17], в том числе недавно описанную группу нейрональных образований, подобных липофиброматозу, характеризующихся инфильтративным паттерном роста с локализацией в подкожно-жировой клет-

Рисунок 7

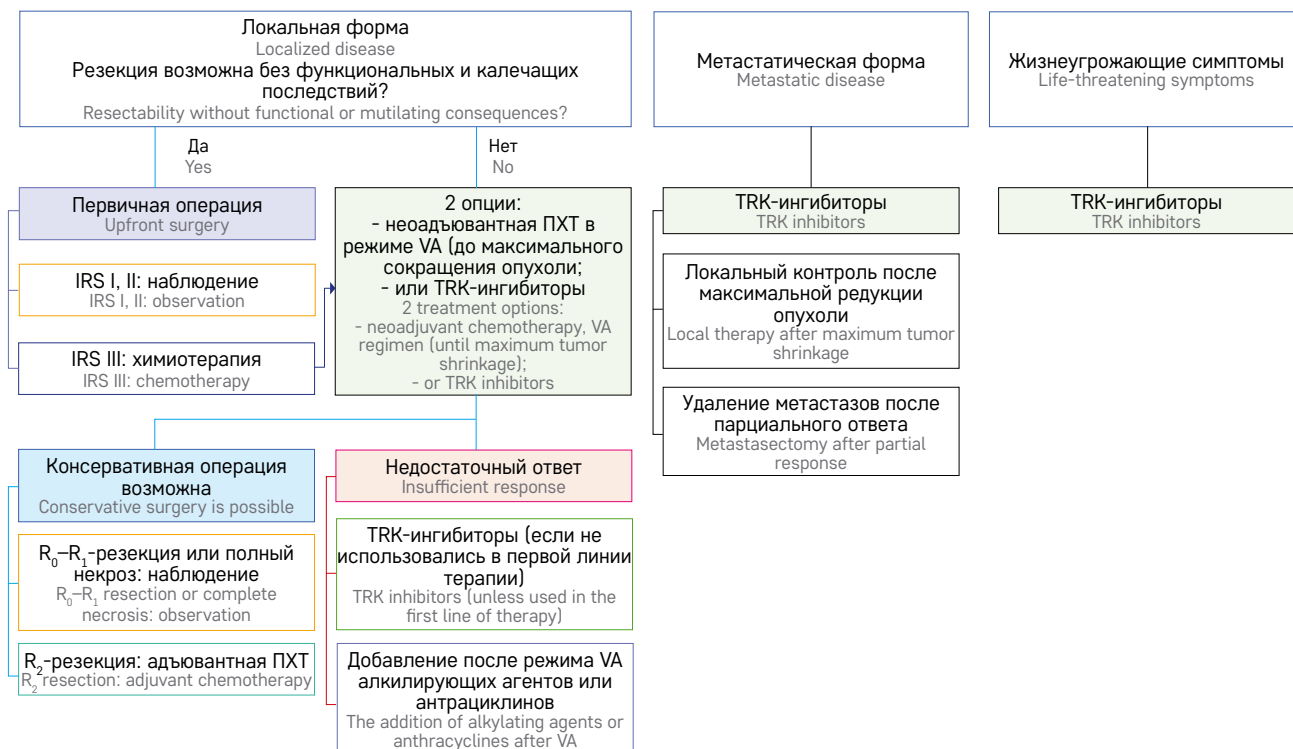
Алгоритм выбора терапии при ИФ по D. Orbach и соавт. [14]

IRS I – полное удаление опухоли; IRS II – микроскопическая остаточная опухоль; IRS III – макроскопическая остаточная опухоль; R0 – радикальное удаление опухоли, без микроскопически и макроскопически остаточной опухоли; R1 – краевая резекция, микроскопически остаточная опухоль; R2 – неполное удаление опухоли, макроскопически остаточная опухоль

Figure 7

An algorithm for selecting optimal IFS treatment proposed by D. Orbach et al. [14]

IRS I – complete tumor resection; IRS II – microscopic residual disease; IRS III – macroscopic residual disease; R0 – macro- and microscopically complete resection; R1 – marginal resection, microscopic residual disease; R2 – incomplete resection, macroscopic residual disease; VA – vincristine/actinomycin D; TRK – tropomyosin receptor kinase



чатке, нейрональной дифференцировкой (экспрессия S100 и CD34) и перестройкой гена *NTRK1* в 71% случаев [18], при этом ИФ с химерным транскриптом *ETV6-NTRK3* или реаранжировкой генов *NTRK1*, *BRAF* и *MET* была исключена из этой рубрики [19].

Говоря об особенностях нового класса новообразований, необходимо отметить, что опухоли характеризуются бессистемной, инфильтративной и монотонной морфологией веретеновидных клеток, коэкспрессией белков CD34, S100 [20] и способностью к сохранению экспрессии H3K27me3, при этом большинство из них реагируют с моноклональными антителами против рап-TRK, хотя последнее демонстрирует несовершенную специфичность [4, 21].

Описанный нами случай интересен по нескольким причинам. В первую очередь это необычная клиническая презентация, включающая, помимо классической для ИФ инфильтрации глубоких мягких тканей бедра, значительное вовлечение подкожно-жировой клетчатки. Данная клиническая картина, выявленная в момент рождения ребенка, привела к первоначально неправильному диагнозу врожденной гемангиомы кожи. Интересной особенностью явилось длительное индолентное течение заболевания, не сопровождающееся выраженной клинической прогрессией

опухолевого процесса. С гистологических позиций опухоль была представлена двумя отличными компонентами, включающими глубоко расположенное новообразование с типичной картиной ИФ и инфильтрирующий подкожно-жировую клетчатку и дерму компонент. Последний был представлен неклассифицируемой доброкачественной интрадермальной веретеноклеточной опухолью (J.L. Hornick, Brigham and Women's Hospital, Бостон, США). Отдельно хотелось бы отметить, что данный случай является очень интересным примером окрашивания рап-TRK при ИФ. Если при классическом варианте ИФ с перестройкой *ETV6-NTRK3* определяется достаточно специфичная для данного химерного транскрипта экспрессия TRK в ядрах опухолевых клеток (наряду с цитоплазматической), то в описанном нами случае экспрессия TRK отмечена в глубоко расположенном компоненте опухоли исключительно в цитоплазме. Цитоплазматическая экспрессия TRK характерна для перестроек генов *NTRK1/2* и обусловлена другими генами-партнерами, определяющими локализацию в клетке химерного онкогенного белка [21]. При анализе экспрессии рап-TRK при ИФ и получении отличного от ядерного типа окрашивания, что указывает на неканоническую перестройку, целесообразно

продолжать поиск химерного гена с обязательным молекулярно-генетическим подтверждением. Молекулярно-генетическое исследование основного и интрадермального компонентов опухоли выявило идентичный химерный транскрипт *TPM3-NTRK1*, относительно редко встречающийся при ИФ.

Таким образом, опухоль у описанного нами пациента сочетала признаки как классической ИФ, так и веретенноклеточных новообразований с перестройкой генов семейства *NTRK*.

Представленный случай поднимает вопрос о том, как классифицировать данные новообразования. Являются ли ИФ с неканоническими транскриптами по существу новообразованиями с благоприятным биологическим поведением или же представляют отдельные субклассы веретенноклеточных опухолей с потенциально отличным биологическим поведением, клиническим течением и, следовательно, прогнозом [8]? Клиническая интерпретация гистологических и молекулярно-генетических характеристик *NTRK*-перестроенных опухолей усложняется тем фактом, что транскрипт *ETV6-NTRK3* может выявляться в нетипичном возрасте (включая пациентов взрослого возраста) и в опухолях с гистологической картиной, не соответствующей классической ИФ [22].

В связи с нарастающим числом сообщений о новых химерных транскриптах [23], большинство из которых представлено перестройками генов семейства *NTRK*, появилась необходимость в разработке новых диагностических подходов для выявления перестроек *NTRK*.

Согласно Консенсусу международных экспертов JSCO (Японское общество медицинской онкологии), ESMO (Европейское общество медицинской онкологии), ASCO (Американское общество клинической онкологии) и TOS (Тайваньское онкологическое общество), выявление перестроек генов семейства *NTRK* целесообразно проводить до начала или во время терапии, при этом необходимо использовать свежий или архивный материал при условии надлежащей фиксации и соблюдения регламентов хранения [24]. Группа экспертов выделила 4 категории пациентов, которые могут получить наибольшие преимущества от проведения тестирования на перестройки генов *NTRK*:

1) пациенты с распространенными (нерезектабельными и метастатическими) солидными опухолями без характерных таргетируемых и драйверных мутаций/перестроек/амплификаций генов;

2) пациенты с распространенными (нерезектабельными и метастатическими) солидными опухолями, имеющими высокую вероятность обнаружения перестроек *NTRK*;

3) пациенты с местно-распространенным заболеванием и высокой вероятностью обнаружения пере-

строек *NTRK* в случае назначения неоадьювантной химиотерапии;

4) пациенты с распространенным характером заболевания, не указанные в пунктах 1 и 2 (как потенциальные кандидаты на *NTRK*-тестирование).

Среди перечня диагностических опций для опухолей мягких тканей для первичного скрининга наличия перестроек генов семейства *NTRK* могут использоваться как выявление ИГХ-экспрессии белка рап-TRK, так и FISH. Среди опухолей с высокой вероятностью выявления рекуррентных вариантов химерных транскриптов (например, *ETV6-NTRK3* при ИФ) рационально применение полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. В случае положительного результата скрининговых технологий и отсутствия рекуррентных транскриптов целесообразно включать в алгоритм диагностики NGS.

На рисунке 8 представлен модифицированный алгоритм выявления перестроек генов *NTRK1/2/3*, разработанный экспертной группой ESMO [25].

В 2021 г. группой исследователей под руководством V. Siozoroulou предложен алгоритм диагностики при опухолях мягких тканей, согласно которому в тех случаях, когда веретенноклеточная опухоль имеет одну из следующих характеристик: экспрессию CD34 и/или S100, фибросаркомоподобную, гемангиоперицитомоподобную или липофиброматозоподобную морфологию и, следовательно, большую вероятность выявления перестроек генов *NTRK1/2/3*, возможно проведение ИГХ-исследования с антителом рап-TRK в качестве скрининга с последующим молекулярно-генетическим подтверждением наличия химерного транскрипта [22].

Прогноз у пациентов с ИФ оценивается как благоприятный. Показатели общей выживаемости варьируют в пределах 89–94%, бессобытийной выживаемости – 81–84% [1, 2], при этом клинико-эпидемиологические характеристики веретенноклеточных новообразований с перестройками генов семейства *NTRK*, включая естественное течение заболевания, частоту отдаленного метастазирования и рецидивов, а также отдаленный прогноз, еще предстоит выяснить в ходе проспективных исследований. Биологическое поведение опухолей данного класса, описываемое во многих случаях как доброкачественное, требует четкой корреляции морфологических и молекулярно-генетических характеристик. Интересной особенностью при опухолях с перестройкой *NTRK1* является более индолентное течение, что наглядно продемонстрировано на примере, описанном в настоящей статье. Таким образом, оценка прогноза как веретенноклеточных опухолей с перестройками генов семейства *NTRK*, так и ИФ с реаранжировкой генов *NTRK1*, *BRAF* и *MET* является вопросом будущих исследований.

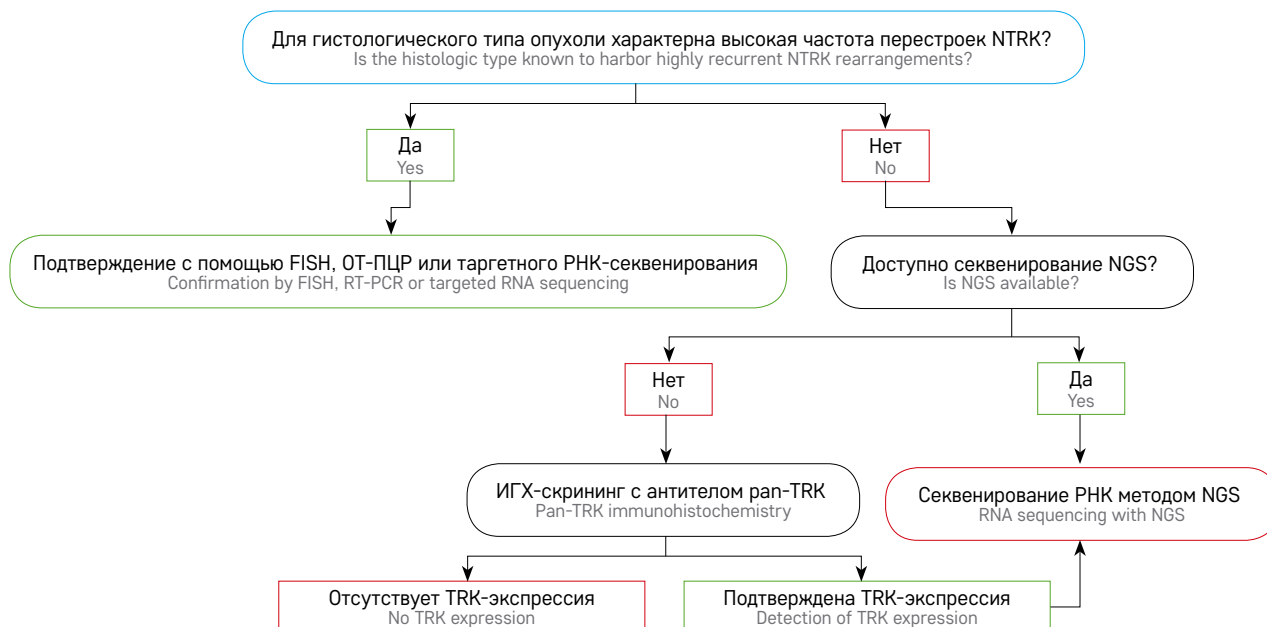
Рисунок 8

Модифицированный алгоритм выявления перестроек генов *NTRK1/2/3*, разработанный экспертной группой ESMO [25]

ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией

Figure 8

A modified algorithm for the detection of *NTRK1/2/3* gene rearrangements developed by the ESMO Working Group [25]
NGS – next-generation sequencing; FISH – fluorescent *in situ* hybridization; RT-PCR – reverse transcription polymerase chain reaction



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье описан клинический случай врожденной ИФ, характеризующейся наличием двух морфологических паттернов, с массивной инфильтрацией подкожно-жировой клетчатки, индолентным течением и неканоническим химерным транскриптом *TPM3-NTRK1*.

Обобщение подобных клинических случаев позволит систематизировать клинко-эпидемиологические особенности опухолей мягких тканей, оценить взаимосвязь морфологии с генетическими детерминантами, оптимизировав тем самым стратегию риск-адаптированной терапии, безусловно, оказывающую влияние не только на рост показателей общей и бессобытийной выживаемости, но и качества жизни пациентов в целом.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают глубокую благодарность профессору J.L. Hornick (Brigham and Women's Hospital, Бостон, США) за консультативную помощь и проведение референса гистологических препаратов.

ORCID

Ivanov N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9927-8445>

Panfyorova A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8580-3499>

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

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

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

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

Druy A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

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

Литература

- Orbach D., Brennan B., De Paoli A., Gallego S., Mudry P., Francotte N., et al. Conservative strategy in infantile fibrosarcoma is possible: The European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group experience. *Eur J Cancer* 2016; 57: 1–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.12.028. PMID: 26849118.
- Orbach D., Rey A., Cecchetto G., Oberlin O., Casanova M., Thebaud E., et al. Infantile fibrosarcoma: management based on the European experience. *J Clin Oncol* 2010; 28 (2): 318–23. DOI: 10.1200/JCO.2009.21.9972. PMID: 19917847.
- Davis J.A., Antonescu C.R., Bahrami A. Infantile fibrosarcoma. In: *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*, 5th ed. Lyon, France: IARC Press; 2020. Pp. 119–121.
- Mahadeo K.M., Bajwa R., Abdel-Azim H., Lehmann L.E., Duncan C.,

- Zantek N., et al. Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network and the Pediatric Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Diagnosis, grading, and treatment recommendations for children, adolescents, and young adults with sinusoidal obstructive syndrome: an international expert position statement. *Lancet Haematol* 2020; 7 (1): e61–72. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30201-7. PMID: 31818728.
5. Parida L., Fernandez-Pineda I., Uffman J.K., Davidoff A.M., Krasin M.J., Pappo A., Rao B.N. Clinical management of infantile fibrosarcoma: a retrospective single-institution review. *Pediatr Surg Int* 2013; 29 (7): 703–8. DOI: 10.1007/s00383-013-3326-4. PMID: 23708972.
 6. Knezevich S.R., McFadden D.E., Tao W., Lim J.F., Sorensen P.H. A novel *ETV6-NTRK3* gene fusion in congenital fibrosarcoma. *Nat Genet* 1998; 18 (2): 184–7. DOI: 10.1038/ng0298-184. PMID: 9462753.
 7. Miettinen M., Felisiak-Golabek A., Luiña Contreras A., Glod J., Kaplan R.N., Killian J.K., et al. New fusion sarcomas: histopathology and clinical significance of selected entities. *Hum Pathol* 2019; 86: 57–65. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.12.006. PMID: 30633925; PMCID: PMC7443750.
 8. Coffin C.M., Beadling C., Neff T., Corless C.L., Davis J.L. Infantile fibrosarcoma with a novel *RAF1* rearrangement: The contemporary challenge of reconciling classic morphology with novel molecular genetics. *Hum Pathol* 2020. DOI: 10.1016/j.ehpc.2020.200434. 21212121
 9. Laetsch T.W., DuBois S.G., Mascarenhas L., Turpin B., Federman N., Albert C.M., et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring *NTRK* gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19 (5): 705–14. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30119-0. PMID: 29606586; PMCID: PMC5949072.
 10. DuBois S.G., Laetsch T.W., Federman N., Turpin B.K., Albert C.M., Nagasubramanian R., et al. The use of neoadjuvant larotrectinib in the management of children with locally advanced TRK fusion sarcomas. *Cancer* 2018; 124 (21): 4241–7. DOI: 10.1002/cncr.31701. PMID: 30204247.
 11. Hong D.S., DuBois S.G., Kummar S., Farago A.F., Albert C.M., Rosenberg K.S., et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020; 21 (4): 531–40. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3. PMID: 32105622.
 12. Bazhenova L., Liu S.V., Lin J.J., Lu S., Drilon A., Chawla S.P., et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with locally advanced/metastatic *NTRK* fusion-positive (*NTRK-fp*) solid tumours. *Ann Oncol* 2021; 32 (Suppl 5): S583–620. DOI: 10.1016/annonc/annonc699
 13. Robinson G., Desai A., Basu E., Foster J., Gauvain K., Sabnis A., et al. HGG-01. Entrectinib in recurrent or refractory solid tumors including primary CNS tumors: updated data in children and adolescents. *Neuro-Oncology* 2020; 22 (Suppl 3): iii344. DOI: 10.1093/NEUONC/NOAA222.293
 14. Orbach D., Sparber-Sauer M., Laetsch T.W., Minard-Colin V., Bielack S.S., Casanova M., et al. Spotlight on the treatment of infantile fibrosarcoma in the era of neurotrophic tropomyosin receptor kinase inhibitors: International consensus and remaining controversies. *Eur J Cancer* 2020; 137: 183–92. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.06.028
 15. Bokemeyer C., Vassal G., Italiano A., De La Cuesta E., Hiemeyer F., Fellous M., et al. Impact of Disease Evolution on Efficacy Outcomes From Larotrectinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Tropomyosin Receptor Kinase Fusion-Positive Solid Tumors. *JCO Precis Oncol* 2021; 5: P0.21.00089. DOI: 10.1200/PO.21.00089. PMID: 34568715.
 16. Coffin C.M., Sorensen P.H. Infantile fibrosarcoma. *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*, 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2013. Pp. 89–90.
 17. Kallen M.E., Hornick J.L. The 2020 WHO Classification: What's New in Soft Tissue Tumor Pathology. *Am J Surg Pathol* 2021; 45 (1): e1–23. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001552. PMID: 32796172.
 18. Agaram N.P., Zhang L., Sung Y.S., Chen C.L., Chung C.T., Antonescu C.R., Fletcher C.D. Recurrent *NTRK1* Gene Fusions Define a Novel Subset of Locally Aggressive Lipofibromatosis-like Neural Tumors. *Am J Surg Pathol* 2016; 40 (10): 1407–16. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000675. PMID: 27259011.
 19. Choi J.H., Ro J.Y. The 2020 WHO Classification of Tumors of Soft Tissue: Selected Changes and New Entities. *Adv Anat Pathol* 2021; 28 (1): 44–58. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000284. PMID: 32960834.
 20. Suurmeijer A.J.H., Dickson B.C., Swanson D., Zhang L., Sung Y.S., Cotzia P., et al. A novel group of spindle cell tumors defined by *S100* and *CD34* co-expression shows recurrent fusions involving *RAF1*, *BRAF*, and *NTRK1/2* genes. *Genes Chromosomes Cancer* 2018; 57 (12): 611–21. DOI: 10.1002/gcc.22671. PMID: 30276917.
 21. Hung Y.P., Fletcher C.D.M., Hornick J.L. Evaluation of pan-TRK immunohistochemistry in infantile fibrosarcoma, lipofibromatosis-like neural tumour and histological mimics. *Histopathology* 2018; 73 (4): 634–44. DOI: 10.1111/his.13666. PMID: 29863809.
 22. Siozopoulou V., Smits E., De Winne K., Marcq E., Pauwels P. *NTRK* Fusions in Sarcomas: Diagnostic Challenges and Clinical Aspects. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11 (3): 478. DOI: 10.3390/diagnostics11030478. PMID: 33803146.
 23. Davis J.L., Lockwood C.M., Albert C.M., Tsuchiya K., Hawkins D.S., Rudzinski E.R. Infantile *NTRK*-associated Mesenchymal Tumors. *Pediatr Dev Pathol* 2018; 21 (1): 68–78. DOI: 10.1177/1093526617712639. PMID: 28683589.
 24. Yoshino T., Pentheroudakis G., Mishima S., Overman M.J., Yeh K.H., Baba E., Naito Y. JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or *NTRK* fusions. *Ann Oncol* 2020; 31 (7): 861–72. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.299. PMID: 32272210.
 25. Marchiò C., Scaltriti M., Ladanyi M., lafrate A.J., Bibeau F., Dietel M., et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect *NTRK* fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol* 2019; 30 (9): 1417–27. DOI: 10.1093/annonc/mdz204. PMID: 31268127.

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 24.01.2022
Принята к печати 17.02.2022

Контактная информация:
Хачатрян Лили Альбертовна,
канд. мед. наук, заведующая
боксированным 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: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-122-135

Новые подходы к решению старой проблемы

Л.А. Хачатрян, А.П. Щербakov, И.И. Чиквина, Д.М. Николаева

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

Инфантильная гемангиома (ИГ) – доброкачественная сосудистая опухоль, развивающаяся в результате аномальной пролиферации эндотелиальных клеток с нарушенной архитектурой кровеносных сосудов. Считается, что формирование ИГ обусловлено дисбалансом между ангиогенными и антиангиогенными факторами. Несмотря на спонтанный регресс, наблюдающийся в 90% случаев ИГ, некоторые виды локализаций могут указывать на возможность системных проявлений либо приводить к развитию осложнений и требовать медицинского вмешательства. В данной статье представлено 2 клинических примера наиболее частых и грозных осложнений, встречаемых при ИГ. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях. Впервые при осложненных формах ИГ было применено комбинированное лечение, включающее химиотерапию в метрономном режиме (циклофосфан + винбластин) в сочетании с неселективным β-блокатором пропранололом. В отличие от распространенного в клинической практике назначения глюкокортикостероидов при осложненных формах ИГ, метрономная химиотерапия показала свою высокую эффективность и безопасность. Она привела к быстрому (в течение первых 2 нед) достижению клинического улучшения в виде не только прекращения роста образования, но и сокращения его размеров. Столь быстрый ответ на терапию позволил купировать самые часто встречаемые локальные осложнения ИГ, такие как развитие язв/некрозов со вторичным инфицированием, а также избежать более грозного витального осложнения – сдавления верхних дыхательных путей.

Ключевые слова: инфантильная гемангиома, пропранолол, метрономная химиотерапия

Хачатрян Л.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 122–135. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-122-135

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 24.01.2022
Accepted 17.02.2022

New approaches for solving the old problem

L.A. Khachatryan, A.P. Shcherbakov, I.I. Chikvina, D.M. Nikolaeva

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of 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

Infantile hemangioma (IH) is a benign vascular tumor with abnormal proliferation of endothelial cells and impaired vascular architecture. It is believed that the pathogenesis of IH is based on angiogenesis impairment caused by imbalance between angiogenic and anti-angiogenic factors. Despite spontaneous regression, which is observed in 90% of cases of IH, several tumor localizations may indicate the possibility of systemic manifestations or lead to the development of complications that require medical interventions. Here we report 2 cases of the most frequent and severe complications of IH and the first successful use of combined treatment strategy including metronomic chemotherapy (cyclophosphamide plus vinblastine) and nonselective β-blocker (propranolol) in IH. The parents of the patients agreed to use the information, including the photographs of children, in scientific research and publications. In contrast to glucocorticoids commonly used in clinical practice for complicated forms of IH, metronomic chemotherapy showed high efficacy and safety. It led to a rapid, within the first two weeks, clinical improvement resulting not only in stopping tumor growth, but even in size reduction. Such a rapid response to therapy allowed to stop the development of ulcers and necrosis with secondary infection, and to prevent severe vital complications of IH such as the upper respiratory tract compression.

Key words: infantile hemangioma, propranolol, metronomic chemotherapy

Khachatryan L.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 122–135.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-122-135

Инфантильная гемангиома (ИГ) – доброкачественная сосудистая опухоль, в основе которой лежит аномальная пролиферация эндотелиальных клеток с нарушенной архитектурой кровеносных сосудов [1], является самой частой из всех форм сосудистой патологии. Частота встречаемости ИГ составляет 5–10% [2] у детей первого года жизни и 30% у недоношенных детей. Чаще болеют девочки европейской расы (2,5–4:1) [3]. У недоношенных детей соотношение девочки:мальчики меньше – 1,4:1, но оно значимо увеличивается при осложненных и сегментарных формах ИГ и составляет 9:1 [4].

Этиология остается до конца неизвестной. Существует несколько гипотез, но совершенно очевидно, что гипоксия, как антенатальная, так и перинатальная, является принципиальной причиной возникновения ИГ [5].

Считается, что ИГ имеет эмбриональное происхождение, образуясь из мезодермы. В основе формирования сосудистой опухоли лежит нарушение ангиогенеза, обусловленное дисбалансом между ангиогенными (VEFG, FGFa/FGFb) и антиангиогенными (интерферон-β, ангиостатин, тромбоспондин и др.) факторами [6]. ИГ представляет собой динамическую опухоль, т. е. она имеет определенную кинезу.

тику, претерпевая 3 стадии развития: пролиферацию, стабилизацию и инволюцию, которым соответствуют аналогичные гистологические фазы, следующие одна за другой [7]. Каждая из них имеет свои особенности:

- 1-я фаза, соответствующая стадии пролиферации, характеризуется большой клеточностью и незрелостью сосудистой ткани;

- 2-я фаза (клиническая стадия стабилизации) представлена дольками, состоящими из четко дифференцированных капилляров с уплощенным эндотелием и хорошо определяемым просветом. Дольки центрированы артериолами и дренирующими венами;

- 3-я фаза соответствует регрессу. Сосудистая пролиферация прогрессивно уменьшается, замещаясь фиброзной тканью с очагами жировой метаплазии. Выявляются редкие капилляры в фиброно-жировой строме [4].

Самым надежным специфическим маркером, позволяющим провести дифференциальный диагноз практически с любой другой сосудистой аномалией, является GLUT1 (glucose transporter 1) – белок, транспортирующий глюкозу, который экспрессируется в 100% случаев ИГ на любой стадии эволюции [8].

С клинической точки зрения ИГ имеет плотноэластическую консистенцию, не пульсирует, безболезненна (за исключением случаев, сопровождающихся изъязвлением или периневральной инфильтрацией). Цвет кожи в месте локализации опухоли варьирует в зависимости от типа ИГ.

Выделяют 3 клинические формы: нодулярную – самую частую, представленную в виде единичного фокуса; сегментарную, соответствующую определенному анатомическому сегменту/дерматому (чаще ассоциированы с синдромальными вариантами ИГ); мультифокальную – редкую форму (более 1, но менее 5 очагов – гемангиоматоз, при наличии множественных мелких гемангиом – милиарный гемангиоматоз, который ассоциируется с висцеральными поражениями).

В зависимости от глубины поражения выделяют поверхностную (кожную) ИГ – самую частую (50–60%), подкожную (15%) и смешанную, имеющую 2 составляющие – поверхностную и более глубокую (подкожную), выходящую за границу поверхностной, образуя синюшный ареол [9].

Размеры очень вариабельны: от точечных до гигантских, занимающих полностью конечность или гемиторакс. Размеры могут быть настолько значимыми, что это приводит к изменениям анатомических границ, особенно при локализации в скуловой области и в области околоушной слюнной железы. В 80% случаев ИГ имеют небольшие размеры, менее

3 см в диаметре, и носят изолированный характер [10].

Топография самая разнообразная, но чаще всего ИГ локализуются в области головы и шеи: 40% и 20% соответственно [11]. Большинство (76%) фокальных форм на лице располагается на выступающих участках, преимущественно по центральной линии лица [12].

Обычно (в 70% случаев) ИГ при рождении отсутствуют и начинают проявляться лишь через несколько дней/недель после рождения [13, 14]. Инициальные проявления в 1/3 случаев могут быть представлены локальными изменениями кожи в виде бледного пятна либо бледно-розового пятна/капиллярной сетки, которые в течение последующих нескольких недель/месяцев прогрессивно растут. Фаза пролиферации завершается обычно к 6–8 мес для поверхностных форм или может продлиться до 9–12 мес для подкожных и смешанных форм ИГ [14]. В 80% случаев ИГ удваивает свой размер, достигая, как правило, финального объема к возрасту 5 месяцев [14], в 5% случаев размер утраивается. В очень редких случаях (менее 5%) смешанные ИГ достигают гигантских размеров, а пролиферативная фаза может длиться до 24 мес [15].

Приблизительно с возраста 8–9 месяцев начинается фаза стабилизации, которая длится от 12 до 36 мес. В этот период завершается рост ИГ и начинается медленная спонтанная инволюция. В 60% случаев ИГ полностью регрессируют к 4 годам, в 76% – к 7 годам [15], оставляя после себя резидуальный «дряблый карман».

Эти особенности течения гемангиом оправдывают позицию наблюдения при условии, если они не сопровождаются осложнениями.

Несмотря на спонтанный регресс, наблюдающийся в 90% случаев, некоторые виды локализаций могут указывать на возможность системных проявлений либо приводить к развитию осложнений и требовать медицинского вмешательства [13].

По данным одного из крупных исследований [11], локальные осложнения, которые происходят в пролиферативную фазу [13], являются самыми частыми. К этим осложнениям относят:

- 1) спонтанное изъязвление с возможным вторичным инфицированием, которое обычно возникает в фазе роста/пролиферации (средний возраст 2–4 месяца) [16]. Изъязвление может привести к кровотечению и вторичному инфицированию, а также к функциональным расстройствам. Оно всегда сопровождается выраженным болевым синдромом. В последующем изъязвленные участки могут оставлять после себя рубцовые изменения. Подкожные формы не склонны к изъязвлению;

2) при поверхностных и смешанных типах ИГ может развиваться некроз, который бывает спонтанным или спровоцированным лечением (криотерапия, склеротерапия, радиотерапия). Некроз манифестирует с появления черной корки, ускоряет процесс инволюции и оставляет после себя заметный рубец. Причина спонтанно возникающего некроза до конца неизвестна, но некоторые авторы предполагают, что при больших гемангиомах в стадии пролиферации может отмечаться недостаточный кровоток, необходимый для питания опухоли. Могут быть задействованы некоторые цитокины, например фактор некроза опухоли.

Факторами риска развития локальных осложнений являются большой размер сосудистой опухоли, его кожные характеристики и топография (естественные складки, верхняя губа, шея), а также локализация на границе со слизистыми, так называемые гемангиомы особых локализаций [17]:

- Пальпебральная. Окклюзия глаза с риском развития страбизма (в 1/3 случаев), астигматизма или амблиопии пораженного глаза (в 43–60% случаев) [18]. Данная локализация может привести к дислокации глазного яблока, инфильтрации глазодвигательных мышц и сдавлению зрительного нерва со вторичной его атрофией. В редких случаях периорбитальное расположение ИГ может сочетаться с ИГ радужной оболочки.

- Лабиальная. Локализация в области верхней губы (частота встречаемости 70%) может сопровождаться изъязвлением, повышенным слюнотечением, расстройством сосания, а также структурными нарушениями со стороны формирования челюсти и зубов, особенно при распространенных формах [4]. Локализация ИГ в области нижней губы может приводить к снижению ее мышечной силы, развитию язв у 30% пациентов [19], в 1/3 случаев сопровождается вовлечением в патологический процесс подглоточного пространства.

- Назальная. Угроза повреждения и деформации нижележащих хрящевых структур в результате некроза, вторичное инфицирование, обтурация воздухоносных путей. Отдельно выделяют ангиому «Сирано» – гемангиома кончика носа. Это подкожная форма. Если гемангиома смешанная, то она может быть причиной некроза хряща (кончика и крыльев носа), приводя к необратимой деформации.

- Аудикулярная. Закрывание наружного слухового прохода, некроз хрящей ушной раковины, вторичное инфицирование, деформация ушной раковины, потеря слуха.

- Околоушная область. ИГ флюктуирующая, подвижная, безболезненная, клинически представлена унилатеральным поражением в виде небольшой опухолевой массы при рождении, которая очень

быстро увеличивается в размере. Она располагается внутри железы, не выходя за пределы капсулы и не затрагивая ни подлежащие ткани, ни кожу. Эта локализация может приводить к поражению лицевого нерва. Инволюция начинается позже, чем обычно, с возраста 18 месяцев с полным исчезновением к 6–8 годам.

- Перинеальная. Поражение этой области встречается редко (менее 10% случаев), но характеризуется очень высоким риском изъязвлений (до 80%) при достижении ИГ более 5 см². Кроме того, данная локализация может сопровождаться различными мальформациями: кожными, аногенитальными, урологическими, иногда приводя к нарушениям микции и дефекации.

- Сакральная. Может сочетаться с интраспинальным распространением, что проявляется снижением мышечной силы в ногах, везико-уринарными расстройствами, а также отмечается частая ассоциация со *spina bifida*.

- Околососковая область. ИГ этой локализации приводит к нарушению развития молочных желез, асимметрии грудной клетки и молочных желез.

- Область стопы/кисти. Нарушение походки/нарушения в хватательных движениях рук.

Помимо частых локальных осложнений встречаются и более редкие, но грозные осложнения:

1. ИГ, сопровождающиеся нарушением витальных функций:

- респираторный дистресс-синдром: при локализации сосудистой опухоли в области верхних дыхательных путей, в частности в подглоточном пространстве (1/3 случаев) [20, 21]. Такую локализацию необходимо исключать при наличии ИГ в шейно-лицевой области: передняя поверхность шеи, а также нижняя губа, подбородок (сегмент S3);

- сердечная недостаточность – может развиваться при экстенсивных формах ИГ, а также при поражении печени. Вовлечение в патологический процесс печени может быть как изолированным, так и сочетаться с поражением кожи [22]. Все эти формы ИГ усиливают обратный венозный возврат крови, увеличивая преднагрузку на правые отделы сердца;

- желудочно-кишечное кровотечение – в редких случаях массивное желудочно-кишечное кровотечение может осложнить течение ИГ при ее локализации на слизистой желудочно-кишечного тракта [23].

2. Структурные и висцеральные аномалии встречаются при так называемых сегментарных ИГ, которые требуют особого внимания, так как представляют собой не только эстетическую проблему, но и могут скрывать грубые функциональные изменения со стороны других органов и систем. Два больших недавно описанных синдрома ассоциированы с различными висцеральными аномалиями:

- синдром LUMBAR/PELVIS/SACRAL характеризуется наличием огромной гемангиомы поясничной и/или крестцовой, и/или перинеальной области с ано-генито-везико-ренальными и спинальными аномалиями;

- синдром PHACE/PHACES ассоциируется с гигантской гемангиомой лица, неврологическими, кардиоваскулярными и окулярными аномалиями [24]. Частота встречаемости составляет 2,3% от всех ИГ и 20% от гемангиом, локализованных в области лица со значимым преобладанием девочек (9:1) [4].

3. ИГ, сопровождающиеся висцеральными поражениями. Сочетание ИГ с висцеральным поражением возможно в 3 случаях:

- при наличии множественных гемангиом (более 5);
- при наличии ИГ с локализацией в области промежности;
- при наличии ИГ с локализацией в сакральной области.

Наиболее частым висцеральным органом, который вовлекается в патологический процесс, является печень. Поражение печени необходимо исключать при наличии более 5 гемангиом на коже или при диссеминированном (милиарном) гемангиоматозе.

ИГ в печени могут сопровождаться не только сердечно-сосудистой недостаточностью и абдоминальным компартмент-синдромом, которые чаще встречаются при диффузных формах [25], но и тяжелой приобретенной гипопункцией щитовидной железы, связанной с повышенной активностью йодтирониндейодиназы 3-го типа (фермент, разрушающий тироксин) и/или секрецией ТТГ-подобного фактора (TSH-like factor) – тиротропина [26]. Гипотиреоз наблюдается всегда при диффузных формах и в 21,4% случаев при мультифокальном поражении [25]. Гипопункция щитовидной железы регрессирует параллельно инволюции гемангиом в печени [27]. Встречается также сочетание ИГ печени с тяжелой тромбоцитопенией, которая также разрешается параллельно регрессии гемангиом. Инволюция гемангиом печени происходит параллельно инволюции гемангиом на коже.

В данной статье мы представляем клинические примеры наиболее частых и грозных осложнений, встречаемых при ИГ. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Из анамнеза известно, что ребенок болен с возраста 1 месяца, когда в области правой щеки

было выявлено образование около 1 см, которое постепенно увеличивалось в размере, деформируя контур лица (*рисунок 1*).

В возрасте 2 месяцев ребенку был поставлен диагноз ИГ и рекомендована комбинированная терапия: системная терапия глюкокортикостероидами (ГКС) (преднизолон в дозе 5 мг/кг через день в течение 30 дней с последующим перерывом в лечении 1,5 мес) и местная терапия неселективным β-блокатором (Офтан Тимогель 1 раз в сутки в течение 1 мес).

Однако на фоне проводимой терапии отмечен бурный продолженный рост.

В возрасте 3,5 месяца ребенок поступил в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При поступлении: в околоушной области от края нижней челюсти, распространяясь на заушную область и к латеральному углу глаза, деформируя контур лица, определяется округлое образование мягкоэластической консистенции, размерами 7 × 7 см, трудно смещаемое, теплое на ощупь, безболезненное. Кожа над образованием с синюшным оттенком (*рисунок 2*). Со стороны внутренних органов видимой патологии выявлено не было.

Были проведены инициальные исследования: общий анализ крови (лейкоциты – $5,4 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 115 г/л, тромбоциты – $501 \times 10^9/\text{л}$); коагулограмма (Д-димер – 126 нг/мл, фибриноген –

Рисунок 1

Объемное образование правой околоушной области диаметром 3 см, синюшного цвета, с участком телеангиэктазии в центре (возраст 2 месяца)

Figure 1

Mass lesion in the right parotid region, 3 cm in diameter, bluish in color, with a telangiectasia in the center (age 2 months)



1,62 г/л); магнитно-резонансная томография (МРТ) головы (рисунки 3, 4) – в мягких тканях правой щечной, околоушной и подчелюстной областей с распространением в зачелюстную область, крыло-небную ямку и окологлоточную область определяется солидное образование, умеренно неоднородной структуры с выраженным накоплением парамагне-

Рисунок 2

Гигантское образование правой околоушной области синюшного цвета с перифокальным белым ореолом (возраст 3,5 месяца)

Figure 2

Giant lesion in the right parotid region, bluish in color, with a perifocal white aureole (age 3.5 months)



Рисунок 3

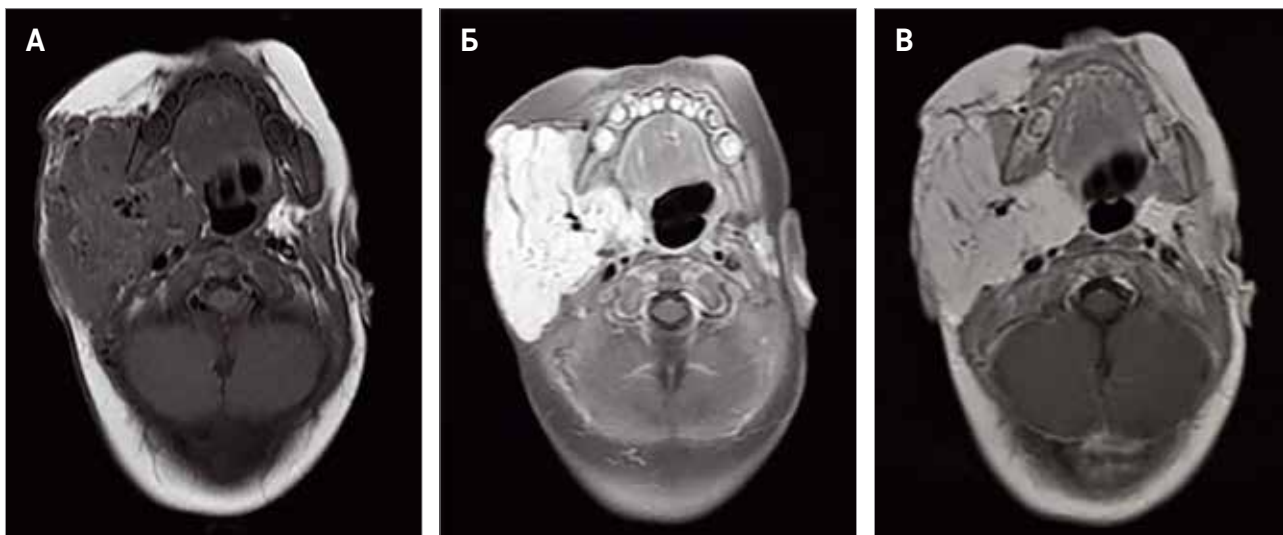
Инициальная МРТ головы: T1-взвешенное изображение (T1-ВИ), аксиальная проекция

А – нативное исследование: в правой подвисочной области определяется изоинтенсивное мягкотканное образование, инфильтрирующее околоушную слюнную железу, распространяющееся на область глотки, с признаками сужения ее просвета; Б – исследование с подавлением жира; В – исследование без подавления жира, после внутривенного контрастирования: патологический компонент правой подвисочной области активно накапливает контрастный препарат

Figure 3

Initial magnetic resonance imaging (MRI) of the head: T1-weighted image (T1-WI), axial view

А – native study: an isointense soft tissue lesion in the right infratemporal region which infiltrates the parotid salivary gland, spreads to the pharyngeal region with the signs of narrowing pharyngeal lumen; Б – image with fat suppression; В – image without fat suppression, after contrast injection: the pathological component of the right infratemporal region actively accumulates the contrast agent



тика, неправильной формы, с четкими, несколько неровными контурами, размерами 6 см (вертикальный) × 5 см (поперечный) × 6,7 см (передне-задний). Объем образования – 104,5 см³. В толще образования – множественные извитые сосуды, проходят правая яремная вена, ветви правой наружной сонной артерии. Правая околоушная слюнная железа на фоне опухоли достоверно не визуализируется. Опухоль деформирует правую стенку глотки без признаков компрессии и инвазивного роста. Правая подчелюстная слюнная железа прилежит к опухоли, граница прослеживается, железа оттеснена влево, умеренно деформирована.

Биопсия образования: неопластическая ткань построена из тонкостенных сосудов мелкого и среднего калибра с наличием участков солидного строения и более крупных «дренирующих» сосудов. Элементы опухоли во многих участках окружают протоки слюнной железы. Патологические сосуды с тонкой базальной мембраной (окраска PAS). Выстилка набухшим эндотелием без признаков цитологической атипии (клетки экспрессируют CD34, CD31, Erg, GLUT1, негативная реакция с антителами к WT1). Вокруг эндотелия определяется слой SMA-позитивных перicyтов. Митотическая активность – единичные фигуры митоза.

Ультразвуковое исследование правой околоушной области: тканевое образование, размеры которого превышают апертуру датчика толщиной 40 мм, несколько неоднородной структуры, обильно васкуляризованное, с увеличенной скоростью кровотока по артериальному и венозному типу.

Рисунок 4

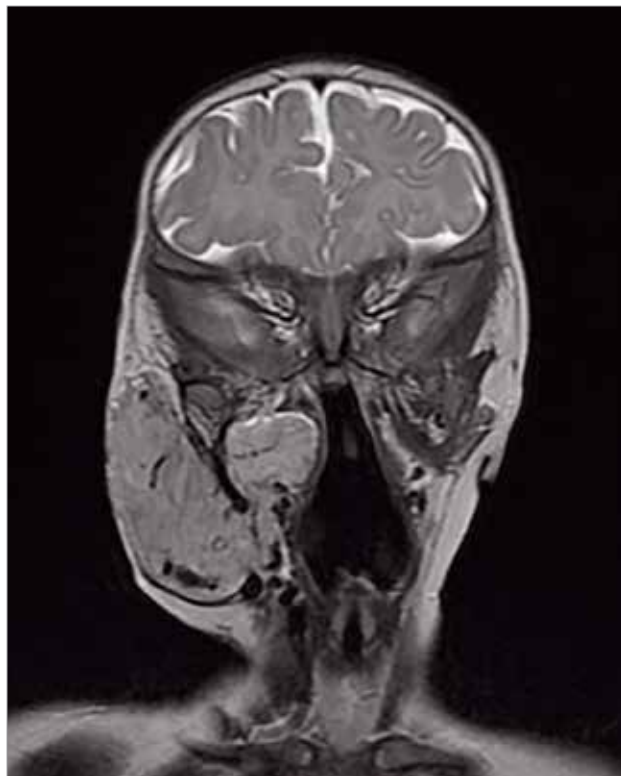
Инициальная МРТ головы: T2-ВИ, коронарная проекция

В правой подвисочной области определяется высокоинтенсивное мягкотканое образование, инфильтрирующее околоушную слюнную железу. В толще образования проходит правая внутренняя яремная вена

Figure 4

Initial MRI of the head: T2-WI, coronal view

A hyperintense soft tissue lesion in the right infratemporal region which infiltrates the parotid salivary gland. The right internal jugular vein passes through the tumor mass



Электрокардиография (ЭКГ): выраженная синусовая аритмия, горизонтальное положение электрической оси сердца. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Повышение электрической активности миокарда левого желудочка. Пограничное увеличение продолжительности интервала QTc до 0,46 с.

Холтеровское мониторирование ЭКГ патологии не выявило.

Эхокардиография: камеры сердца не расширены, сократительная способность миокарда левого желудочка не нарушена (фракция выброса 69%), открытое овальное окно.

Ребенок был проконсультирован специалистами: невролог – патология не выявлена; офтальмолог – в свете щелевой лампы и на глазном дне патологии не выявлено; оториноларинголог – острый ринофарингит.

На основании проведенных обследований был верифицирован диагноз: нодулярная форма подкожной ИГ мягких тканей щечной, околоушной и подчелюстной областей с распространением в зачелюстную область, крылонебную ямку и окологлоточную область с вовлечением правой наружной

яремной вены, ветвей правой наружной сонной артерии, правой околоушной слюнной железы.

Учитывая быстрый рост опухоли на фоне проведенной ранее местной терапии неселективным β -блокатором в сочетании с высокими дозами ГКС, особенности локализации образования, обуславливающей высокую вероятность компрессии жизненно важных органов – верхних дыхательных путей, было решено назначить комбинированное лечение, включающее полихимиотерапию (курс метронуовой терапии (MT): циклофосфан в дозе 50 мг/м² – 14 дней + винбластин в дозе 1 мг/м², №6, внутривенно, струйно) в сочетании с системной терапией неселективным β -блокатором пропранололом в дозе 2–2,5 мг/кг/сут.

В результате проводимой комбинированной терапии отмечена динамика в инволюции ИГ:

- после 1-го курса MT – положительная клиническая динамика в виде уменьшения объема образования;
- после 3-го курса MT – размягчение образования, а также его сокращение по данным ультразвукового исследования: уменьшение толщины в 1,5 раза;
- после 5-го курса MT – сокращение размеров образования до 2 × 3 см по данным клинического осмотра, кожа над образованием приобрела обычную окраску;
- после 6-го курса MT – размеры ИГ составили 1,5 × 1,5 см, значимое уменьшение асимметрии лица и шеи.

По данным контрольной МРТ (рисунки 5, 6): распространенность образования прежняя, однако отмечаются менее выраженный компонент в парафарингеальном пространстве и тенденция к уменьшению распространенности процесса в крылонебной ямке. Объем ИГ значительно сократился и составил 40 см³ (4,5 × 3,1 × 5,5 см). Сохраняется выраженное накопление парамагнетика.

Таким образом, после 6 курсов MT в комбинации с пропранололом сокращение сосудистого образования составило 62%. Однако, учитывая сохраняющийся остаточный объем (38%), было решено провести еще 2 курса MT.

После 7-го курса MT образование клинически не определялось, сохранялась легкая асимметрия лица и шеи (рисунок 7).

За время проведенной специфической терапии было отмечено 2 инфекционных эпизода (ринофарингит и перианальный дерматит) на фоне 4-го курса MT, не потребовавших отмены специфической терапии и разрешившихся назначением местной терапии.

Всего ребенку было проведено 8 курсов MT (длительность – 7 мес), терапия пропранололом

Рисунок 5

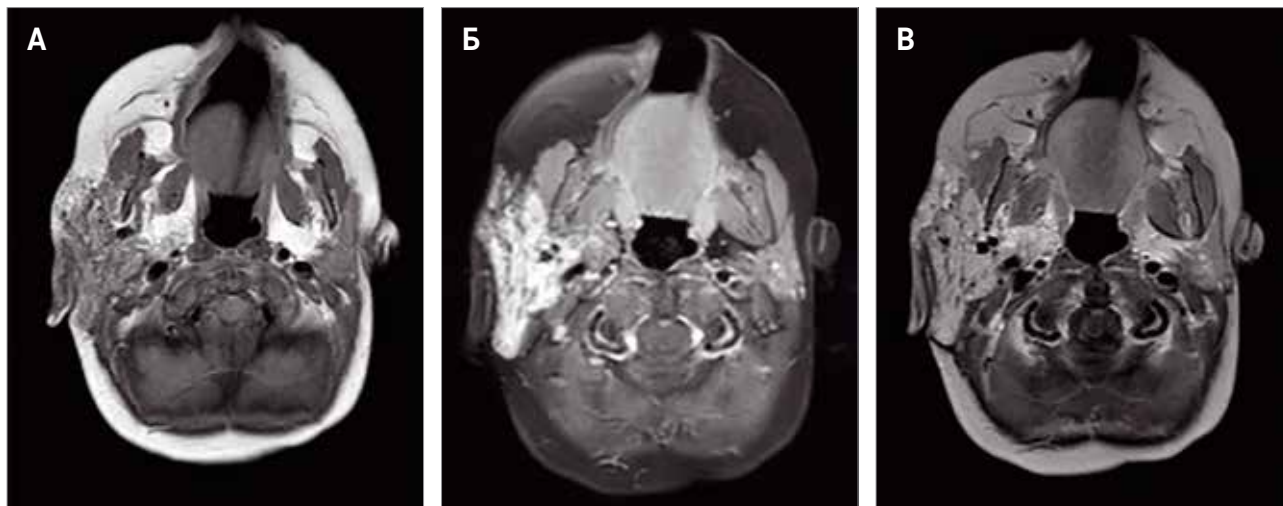
МРТ головы в динамике: T1-ВИ, аксиальная проекция

А – нативное изображение: в правой подвисочной области определяется изоинтенсивное мягкотканное образование, инфильтрирующее околоушную слюнную железу, не распространяющееся на область глотки; Б – исследование с подавлением жира; В – исследование без подавления жира, после внутривенного контрастирования: патологический компонент правой подвисочной области активно накапливает контрастный препарат. Положительная динамика

Figure 5

MRI of the head in dynamics: T1-WI, axial view

A – native study: an isointense soft tissue lesion in the right infratemporal region which infiltrates the parotid salivary gland and does not spread to the pharyngeal region; Б – image with fat suppression; В – image without fat suppression, after contrast injection: the pathological component of the right infratemporal region actively accumulates the contrast agent. Positive dynamics

**Рисунок 6**

МРТ головы в динамике: T2-ВИ, коронарная проекция

В правой подвисочной области определяется высокоинтенсивное мягкотканное образование, инфильтрирующее околоушную слюнную железу. В толще образования проходит правая внутренняя яремная вена. Значительное уменьшение размеров в динамике

Figure 6

MRI of the head in dynamics: T2-WI, coronal view

A hyperintense soft tissue lesion in the right infratemporal region which infiltrates the parotid salivary gland. The right internal jugular vein passes through the tumor mass. Significant size reduction in dynamics

**Рисунок 7**

Клинические проявления ИГ околоушной области нивелированы. Отмечается минимальная асимметрия лица и шеи (возраст 10 месяцев)

Figure 7

Resolution of clinical features of infantile hemangioma (IH) of the parotid region. Minimal asymmetry of the face and neck (age 10 months)



была завершена через 24 мес. Ребенок находится в ремиссии. Период наблюдения после окончания терапии – 26 мес.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

Из анамнеза известно, что девочка больна с рождения, когда при плаче мама отмечала побледнение кожи в околоушных областях и левой половине нижней губы. В возрасте 3–5 дней появилась гиперемия в выше описанных участках с последующим формированием образований ярко-красного цвета, увеличивающихся в размере. В возрасте 2 месяцев ребенок поступил в федеральную клиническую больницу в связи с развитием гигантских сосудистых образований лица. На основании данных клинического осмотра был поставлен диагноз ИГ и назначена терапия селективным β -блокатором атенололом в дозе 4 мг/сут (менее 1 мг/кг/сут).

В возрасте 3 месяцев ребенок поступил в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в связи с продолженным ростом образования и развитием анемии. При поступлении состояние ребенка было расценено как тяжелое. Тяжесть состояния была обусловлена наличием гигантских сосудистых образований, сопровождавшихся болевым синдромом, симптомами интоксикации и анемическим синдромом.

При осмотре в правой околоушной области выявлено гигантское сосудистое образование, переходящее на ушную раковину, возвышающееся над поверхностью кожи, деформирующее овал лица, мягкоэластической консистенции, багрово-красного цвета, более интенсивное по периферии (рисунки 8А, Б). На границе верхней и средней трети ИГ в правой околоушной области – трещина со множественными поствоспалительными корочками. Просвет наружного слухового прохода почти полностью obturated. В левой околоушной области с переходом на ушную раковину имеется аналогичное образование, плотное и болезненное при пальпации. В области мочки уха – изъязвление под геморрагической корочкой, в заушной области, а также по средней линии образования – глубокая трещина, язвенные дефекты с серозно-гнойным отделяемым (рисунки 8В). В области угла рта слева на нижней губе определяется багрово-красное образование (рисунок 8Г), распространяющееся в полость рта, на слизистую десны левого альвеолярного отростка нижней челюсти. Вторичное инфицирование всех сосудистых образований (обе ИГ, локализованные в околоушных областях, ИГ в области нижней губы), а также течение эрозивного перианального дерматита, инфекция мочевыводящих путей.

Ребенку было проведено дополнительное обследование. Общий анализ крови: лейкоциты –

$11,93 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 83 г/л, средний объем эритроцита – 68,5 фл, тромбоциты – $565 \times 10^9/\text{л}$. Коагулограмма – без патологических изменений, С-реактивный белок – 13 г/л. Общий анализ мочи: лейкоциты – 25/мкл, pH 6, плотность 1,006. Холтеровское мониторирование ЭКГ: изменение конечной части желудочкового комплекса в виде минимальной элевации сегмента ST. ЭКГ: легкая синусовая тахикардия, слабая аритмия – 159–166 уд/мин (во время исследования ребенок плакал). Изменение конечной части желудочкового комплекса в виде низкоамплитудного зубца Т в стандартных отведениях. При холтеровском мониторировании нарушений ритма не зафиксировано. Эхокардиограмма: межпредсердная перегородка в центральной части аневризматически деформирована, определяются 2 межпредсердных сообщения до 2 мм. Сократительная способность миокарда не нарушена. Бактериологическое исследование (мазок с язвенных дефектов ИГ): *Staphylococcus aureus* 10^5 КОЕ/мл, *Enterococcus faecalis* 10^5 КОЕ/л, *Acinetobacter* 10^5 КОЕ/мл, *Candida parapsilosis* 10^2 КОЕ/мл. Компьютерная томография (КТ) головы/шеи (рисунок 9): массивные дополнительные образования сосудистого генеза с четкими бугристыми контурами, активно накапливающими контрастный препарат:

- правой околоушной области (размеры $60 \times 46 \times 52$ мм, объем – 75 см³) с распространением на мягкие ткани лица, правое ухо, парафарингеальное пространство, с муфтообразным захватом ветви нижней челюсти, с инвазией в поднижнечелюстную слюнную железу. В толще образования наружная яремная вена и наружная сонная артерия;

- левой околоушной области (размеры $61 \times 25 \times 41$ мм, объем – 33 см³) с распространением в мягкие ткани лица, включая подбородочную область, парафарингеальное пространство, с инвазией в поднижнечелюстную, околоушную слюнную железу слева, левую половину языка и нижней губы;

- аналогичные образования определяются в переднем средостении, паравертебрально в верхних отделах левого легкого с распространением в позвоночный канал.

КТ органов грудной клетки: по переднему краю тимуса, по его заднему краю паратрахеально отмечаются гипervasкулярные образования, подобное сосудистое образование визуализируется паравертебрально на уровне позвонков Th1–Th4 с интраканальной инвазией в сегменты Th2–Th3 и Th3–Th4, общими размерами $2,8 \times 2,2 \times 3,7$ см (объем 11,8 см³).

МРТ-ангиография головного мозга выявила асимметрию диаметров поперечных и сигмовидных венозных синусов.

Рисунок 8**Клиническая презентация ИГ при поступлении**

А, Б – гигантские ИГ околоушной области с распространением на ушные раковины смешанного типа с изъязвлением поверхностного компонента с признаками вторичного инфицирования (гнойное отделяемое); В – ИГ нижней губы с переходом на левый угол рта; Г – глубокая трещина поверхностного компонента ИГ в заушной области с серозно-гнойным отделяемым

Figure 8**Clinical presentation of IH**

A, B – giant mixed type hemangiomas of the parotid region that spread to the auricles, with ulceration of the surface component and the signs of secondary infection (purulent discharge); B – IH of the lower lip with the transition to the left corner of the mouth; Г – a deep crack in the superficial component of the IH of the behind-the-ear region with serous purulent discharge



МРТ головы (рисунки 10, 11): в мягких тканях околоушных областей с обеих сторон определяются образования с бугристыми контурами, неправильной формы, интенсивно накапливающие контраст, распространяющиеся: справа – в крылонебную ямку, височную, заглоточную, щечную и подчелюстную области с вовлечением околоушной слюнной железы, размерами $7,9 \times 5 \times 5,5$ см (объем – 113 см^3); слева – в крылонебную ямку, височную, заглоточную, щечную и подчелюстную области с вовлечением околоушной и подчелюстной слюнных желез, распространением на мочку левого уха, размерами $6 \times 5,7 \times 7$ см (объем – $124,5 \text{ см}^3$). Схожие по структуре и характеру

контрастирования образования определяются в левой щечной области ближе к углу рта, общими размерами $1,7 \times 0,8 \times 0,8$ см (объем – $0,56 \text{ см}^3$), а также на нижней губе, размерами до $1,3 \times 0,6 \times 2,5$ см (объем – 1 см^3). Слева отмечается увеличение заднешейных лимфатических узлов до 1×2 см.

Ребенок осмотрен офтальмологом (без грубой очаговой патологии), неврологом (нарушение регуляции мышечного тонуса), оториноларингологом (множественные гемангиомы околоушно-жевательной области, ротоглотки, языка, передней небной дужки левой миндалины, губ с признаками вторичного инфицирования; несколько выбухает левая половина

Рисунок 9

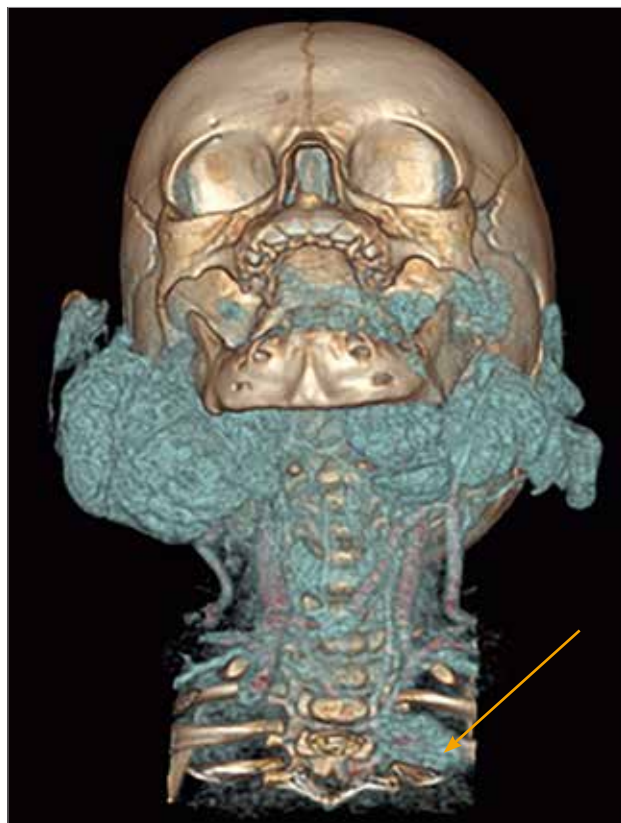
КТ, 3D-реконструкция

В мягких тканях лица и шеи отмечается наличие патологического новообразования вокруг нижней челюсти с вовлечением скуловых областей. Идентичный по структуре компонент расположен в заднем средостении с инфильтрацией фораминальных отверстий на уровне Th3–Th4 (стрелка)

Figure 9

Computed tomography, 3D reconstruction

A lesion in the soft tissues of the neck around the mandible which involves the zygomatic regions. A component with the identical structure in the posterior mediastinum which infiltrates the foramina of Th3–Th4 (arrow)

**Рисунок 10**

Инициальная МРТ головы: T2-ВИ

А – сагиттальная проекция. В мягких тканях лица и в заднем средостении выявлен патологический высокоинтенсивный мягкотканый компонент (стрелки); Б – коронарная проекция. Определяется патологический высокоинтенсивный мягкотканый компонент в коже (стрелки)

Figure 10

Initial MRI of the head: T2-WI

A – sagittal view. Hyperintense soft tissue lesions in the soft tissues of the face and in the posterior mediastinum (arrows); Б – coronal view. A high-intensity soft tissue lesion in the skin (arrows)

**Рисунок 11**

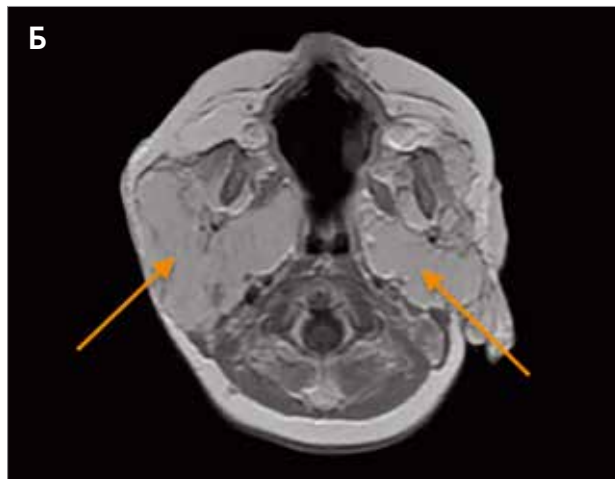
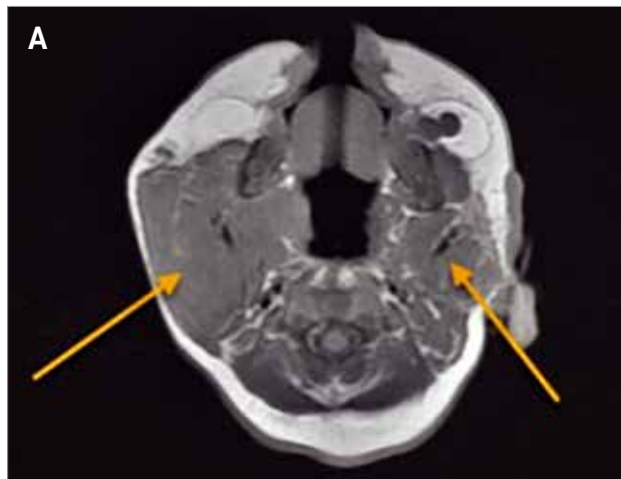
Инициальная МРТ головы: T1-ВИ, аксиальная проекция

А – исследование с подавлением жира; Б – исследование без подавления жира, после внутривенного контрастирования. В подвисочных областях мягких тканей лица отмечается наличие изоинтенсивного патологического компонента (стрелки), который накапливает парамагнетик. Образование распространяется на область глотки с сужением ее просвета

Figure 11

Initial MRI of the head: T1-WI, axial view

A – image with fat suppression; Б – image without fat suppression, after contrast injection. An isointense soft tissue lesion in the infratemporal regions of the soft tissues of the face accumulates the contrast agent. The lesion spreads to the pharyngeal region with the signs of narrowing pharyngeal lumen



боковой поверхности глотки, данных за стеноз верхних дыхательных путей на момент осмотра не наблюдалось, наружный слуховой проход анатомически узкий), кардиологом (дисфункция синусового узла).

Таким образом, был установлен диагноз: крупные ИГ смешанного типа околоушных областей с обеих сторон с распространением на височные, щечные и подчелюстные области, крылонебные ямки и заглоточные области; ИГ верхнего средостения, паравerteбральной локализацией на уровне позвонков Th1–Th4 с интраканальной инвазией в сегменты Th2–Th3 и Th3–Th4; ИГ поверхностного типа языка, передней небной дужки левой миндалины, губ; признаки изъязвления и вторичного инфицирования ИГ; тяжелая железодефицитная анемия.

Учитывая объем образования, распространение на жизненно важные структуры (заглоточное пространство, средостение, позвоночный канал), было решено назначить специфическую терапию в объеме МТ в комбинации с пропранололом. Параллельно специфической терапии была назначена сопроводительная терапия: противомикробная – с учетом чувствительности возбудителей (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Acinetobacter*, *Candida parapsilosis*) и профилактика пневмоцистной пневмонии бисептолом; ферротерапия (Актиферрин); витамин Д3; местная терапия с антисептиками.

После проведенного первого курса МТ отмечены уменьшение локального отека и размеров образования, купирование инфекционного процесса, появление множественных участков просветления (рисунки 12).

После окончания 2-го курса МТ подтверждено объективное сокращение размеров образования по результатам МРТ головы и шеи (рисунки 13, 14): крупные гиперваскулярные образования в мягких

тканях околоушных областей с обеих сторон с распространением на височные, щечные, подчелюстные и заглоточные области, крылонебные ямки с уменьшением размеров: справа на 43% ($6 \times 4,8 \times 4,3$ см, объем – $64,4 \text{ см}^3$), слева на 21% ($5,6 \times 5,1 \times 6,6$ см, объем – 98 см^3). Схожие по структуре и характеру контрастирования образования сохраняются в левой щечной области ближе к углу рта, общими размерами до $1,1 \times 0,7 \times 0,45$ см (объем – $0,18 \text{ см}^3$) – уменьшение на 68%, а также на нижней губе до $1,3 \times 0,7 \times 1,2$ см (объем – $0,57 \text{ см}^3$) – сокращение на 43%.

В средостении, в задних отделах паравerteбрально, по левому контуру тел позвонков Th2–Th5 и задним отрезкам ребер визуализируется гиперваскулярное образование с интенсивным, однородным накоплением контрастного препарата, с достаточно четкими контурами, размерами до $2,9 \times 2,2 \times 1$ см (объем – $3,3 \text{ см}^3$; сокращение на 72%). Отмечается распространение образования в межпозвоночные отверстия Th2–Th4 без достоверного распространения в просвет позвоночного канала.

Таким образом, в результате проведенной специфической терапии был достигнут частичный ответ.

При контрольном осмотре оториноларингологом: наружный слуховой проход широкий, свободный.

В связи с достаточным сокращением объема опухоли и отсутствием угрозы компримирования верхних дыхательных путей (клинически и по данным МРТ) было решено от дальнейшей МТ воздержаться и продолжить специфическую терапию в монорежиме пропранололом.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Большинство пациентов с ИГ не требуют активного вмешательства, в 85% случаев опухоль подвер-

Рисунок 12

Клиническая картина ИГ околоушных областей после первого курса МТ. Отмечаются значимое сокращение размеров образования, купирование вторичных участков изъязвления, появление множественных очагов просветления в области ИГ

Figure 12

Clinical picture of infantile parotid hemangioma after the first course of metronomic chemotherapy. A significant decrease in tumor size, reduction of ulceration, the appearance of multiple foci of enlightenment in the tumor area



Рисунок 13

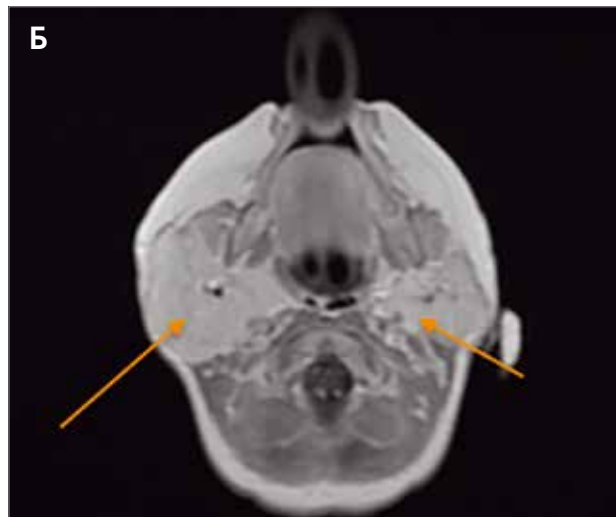
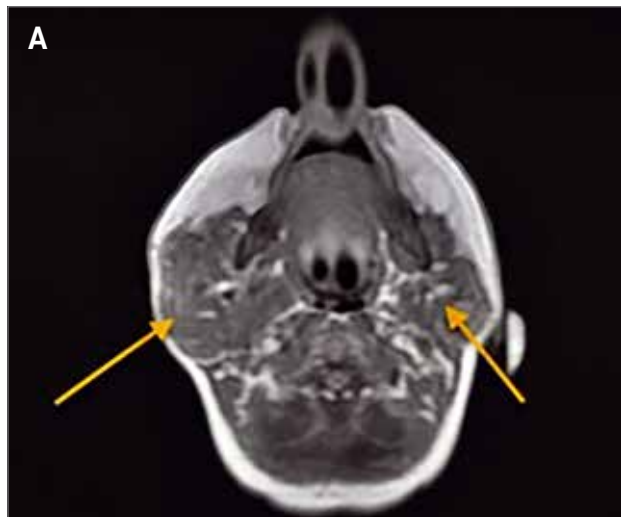
МРТ головы в динамике: T1-ВИ, аксиальная проекция

А – исследование с подавлением жира; Б – исследование без подавления жира, после внутривенного контрастирования. В подвисочных областях мягких тканей лица отмечается наличие изоинтенсивного патологического компонента (стрелки), который накапливает парамагнетик. В динамике отмечается уменьшение размеров образования

Figure 13

MRI of the head in dynamics: T1-WI, axial view

A – image with fat suppression; B – image without fat suppression, after contrast injection: an isointense lesion in the infratemporal regions of the soft tissues of the face, which accumulates the contrast agent. In dynamics, tumor size reduction is observed

**Рисунок 14**

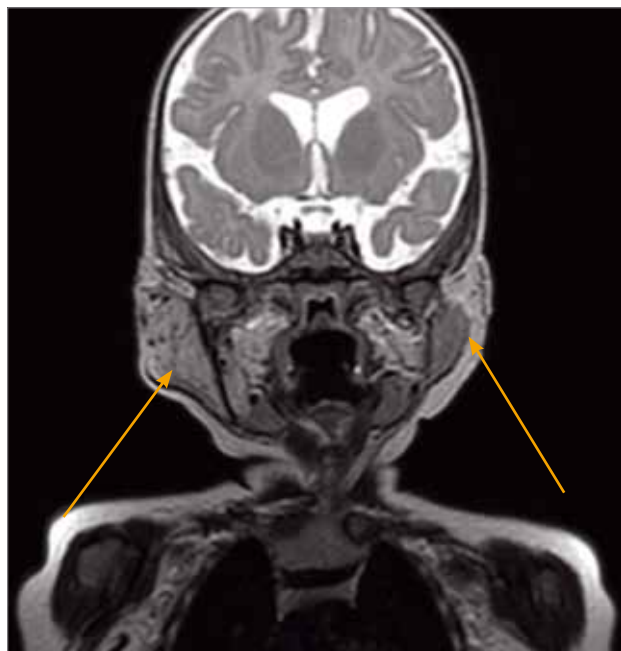
МРТ головы в динамике: T2-ВИ, коронарная проекция

В мягких тканях лица с 2 сторон определяется патологический высокоинтенсивный мягкотканый компонент (стрелки). В динамике отмечается уменьшение размеров образования

Figure 14

MRI of the head in dynamics: T2-WI, coronal view

A hyperintense lesion in the soft tissues of the face on both sides (arrows). In dynamics, tumor size reduction is observed



канал с развитием/угрозой развития миелопатии), а также к серьезным косметическим дефектам, требующим последующего коррекционного лечения (пластическая хирургия, лазерная терапия). Для предотвращения этих осложнений необходимо немедленное и достаточно интенсивное начало терапии в целях достижения максимально быстрого сокращения объема образования. К таким ситуациям относятся [3, 4]:

- ИГ, сопряженные с нарушением витальных функций;
- ИГ с вовлечением внутренних органов (печень, желудочно-кишечный тракт);
- ИГ, осложненные разрушением подлежащих тканей;
- ИГ, осложненные некрозом, изъязвлением, вторичным инфицированием;
- ИГ, сопровождающиеся структурными и висцеральными аномалиями (синдром PHACE или синдром LUMBAR/PELVIS/SACRAL).

В настоящее время пациентам с ИГ, которым показано начало лекарственной терапии, рекомендуется назначать в качестве первой линии неселективный β -блокатор пропранолол [28]. Это «золотой стандарт» терапии ИГ.

При проведении монотерапии β -блокаторами невозможно достичь быстрого сокращения образования, особенно при гигантских формах с высокой скоростью пролиферации. Время, затраченное на достижение лечебной дозы, и до появления первых признаков сокращения опухоли может оказаться значимым – 4–6 нед (титрование дозы 7–14 дней +

гается спонтанной регрессии. Некоторые формы и локализации (как это было сказано выше) могут приводить к серьезным осложнениям, иногда с нарушением витальных функций (сердечная недостаточность, компартмент-синдром, сдавление верхних дыхательных путей, прораствание в спинномозговой

2–5 нед до появления первых значимых признаков сокращения образования) и привести к тяжелым жизнеугрожающим или серьезным локальным осложнениям (например, необходимость постановки трахеостомической трубки). Безусловно, при развитии осложненных форм ИГ назначение терапии, позволяющей достичь быстрого ответа, является облигатным. Распространенной практикой в такой клинической ситуации является назначение ГКС. Обычно применяется преднизолон в дозах от 2 до 5 мг/кг/сут длительным курсом (от 2 до 6 мес) с последующим медленным постепенным снижением дозы. Быстрая редукция последней может привести к «рикошету» с потерей ответа при возобновлении терапии в инициальной дозе. ГКС при сосудистых образованиях применяются достаточно давно, с 60-х годов прошлого столетия. Механизм действия до конца неизвестен. Предполагается, что он обусловлен активацией антиангиогенных факторов и апоптоза. ГКС эффективны приблизительно в половине случаев, по данным разных авторов, от 30 до 60%, при этом в 40% случаев отмечается лишь стабилизация со стороны сосудистого образования. Для достижения эффекта применяемые высокие дозы и длительная терапия ГКС неизбежно приводят к развитию тяжелых побочных эффектов. Помимо «проходящих» существуют более серьезные побочные эффекты, иногда сопряженные с жизнеугрожающими состояниями, такими как обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, надпочечниковая недостаточность, вторичная иммуносупрессия, ассоциированная с высоким риском развития инфекционных осложнений, включая пневмоцистную пневмонию [29, 30]. У 30% пациентов наблюдается рост опухоли, несмотря на продолжающуюся терапию ГКС. В нашем первом клиническом случае мы видим неэффективность терапии ГКС, назначенной в максимально высокой дозе.

Менее популярными при лечении ИГ являются такие препараты, как интерферон- α и винкристин, которые применяются в качестве терапии второй линии при неэффективности ГКС. Несмотря на мощный антиангиогенный эффект (ингибирование фактора роста фибробластов), которым обладает интерферон- α , эффективность его в отношении ИГ не превышает 50% [31, 32]. Кроме того, этот препарат обладает многочисленными побочными явлениями, среди которых самым тяжелым является развитие спастической диплегии в 25% случаев у детей первого года жизни, что делает невозможным его применение у пациентов этой возрастной группы [19].

Эффективность винкристина неоспорима, она приближается к 100%. Это химиопрепарат, антиангиогенный эффект которого связан с апоптозом проли-

ферирующих клеток за счет воздействия на веретено деления клетки. Побочные эффекты винкристина обусловлены в основном тяжелой неврологической токсичностью со стороны всех отделов нервной системы, включая вегетативную, что приводит к такому тяжелому осложнению, как парез кишечника [33].

Таким образом, ни один из общепринятых препаратов не является универсальным либо из-за отсутствия желаемой эффективности, либо из-за развития жизнеугрожающих осложнений, делающих назначение препарата неоправданным.

В приведенных нами клинических примерах осложненных форм ИГ была применена специфическая терапия в комбинации МТ и пропранолола. Назначение МТ позволило быстро (в течение первых 2 нед) достичь клинического улучшения в виде не только прекращения роста образования, но и сокращения его размеров. Столь быстрый ответ на терапию позволяет купировать самые часто встречаемые локальные осложнения – развитие язв/некрозов со вторичным инфицированием, а также избежать более грозных витальных осложнений – сдавления верхних дыхательных путей. Безусловно, последствиями этих осложнений являются грубые вторичные косметические дефекты кожи лица, а также более серьезные – необходимость постановки трахеостомической трубки в целях восстановления проходимости верхних дыхательных путей. Все это, в свою очередь, приводит к тяжелым как социальным, так и медицинским проблемам, которые требуют дополнительных, в том числе хирургических, вмешательств.

Дозы препаратов, входящих в состав МТ, и режим их введения позволяют избежать серьезных нежелательных явлений. Единственным побочным эффектом, зарегистрированным при проведении данного вида химиотерапии, является гематологическая токсичность, приводящая к развитию нейтропении. Данный вид осложнения ограничен возрастом пациента (нейтропения чаще наблюдается у пациентов в возрасте до 6 месяцев), носит транзиторный характер с полным восстановлением гематологических показателей при назначении колониестимулирующих факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Простой, на первый взгляд, диагноз в ряде случаев может привести к тяжелым не только эстетическим проблемам, но и жизнеугрожающим осложнениям. Общепринятая практика назначения в любых urgentных ситуациях гормональной терапии не только не всегда себя оправдывает, но и приводит к тяжелым, не менее опасным осложнениям, чем само заболевание. Впервые при лечении осложненных

форм ИГ была применена МТ низкими дозами химиопрепаратов, которая показала свою высокую эффективность и безопасность, возможно, ее назначение позволит избежать как тяжелых локальных, так и витальных осложнений.

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>

Литература

1. Léauté-Labrèze C., Haper J.I., Hoeger P.H. Infantile haemangioma. *Lancet* 2017; 390 (10089): 85–94.
2. Wassef M., Vanwijk R., Clapuyt P., Boon L., Magalon G. Tumeurs et malformations vasculaires, classification anatomopathologique et imagerie. *Ann Chir Plast Esthet* 2006; 51 (4–5): 263–81.
3. Drolet B.A., Frommelt P.C., Chamlin S.L., Haggstrom A., Bauman N.M., Chiu Y.E., et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics* 2013; 131 (1): 128–40.
4. Léauté-Labrèze C., Sans-Martin V. Hemangiome infantile. *Presse Med* 2010; 39 (4): 499–510.
5. Darrow D.H., Greene A.K., Mancini A.J., Nopper A.J., Section on Dermatology, Section on Otolaryngology–Head and Neck Surgery, and Section on Plastic Surgery. Diagnosis and management of infantile hemangioma. *Pediatrics* 2015; 136 (4): e1060–104.
6. Хачатрян Л.А., Клецкая И.С. Просто о сложном: инфантильная гемангиома. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2021; 20 (1): 192–206. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-192-206
7. Wechsler J. Pathologie cutanée tumorale. 2nd edition. 2016. Pp. 278–279.
8. Léauté-Labrèze C., Taïeb A. Efficacy of beta-blockers in infantile capillary haemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2008; 135 (12): 860–2.
9. Casanova D., Norat F., Bardot J., Magalon G. Les hémangiomes cutanés: aspects cliniques. *Ann Chir Plast Esthet* 2006; 51: 287–92.
10. Nakayama H. Clinical and histological studies of the classification and the natural course of the strawberry mark. *J Dermatol* 1981; 8 (4): 277–91.
11. Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E., Chamlin S.L., Garzon M.C., Horii K.A., et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006; 118 (3): 882–7.
12. Warner M., North P.E., Scherer K.A., Frieden I.J., Warner A., Mihm M.C. The nonrandom distribution of facial hemangiomas. *Arch Dermatol* 2003; 139 (7): 869–75.
13. Léauté-Labrèze C., Prey S., Ezzedine K. Infantile hemangioma: Part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2011; 25 (11): 1245–53.
14. Chang L.C., Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E., Chamlin S.L., Garzon M.C., et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics* 2008; 122 (2): 360–7.
15. Chiller K.G., Passaro D., Friden I.J. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol* 2002; 138 (12): 1567–76.
16. Chamlin S.L., Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E., Frieden I.J., Garzon M.C., et al. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr* 2007; 151 (6): 684–9.
17. Krowchuk D.P., Frieden I.J., Mancini A.J., Darrow D.H., Blei F., Greene A.K., et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics* 2019; 143 (1): e20183475.
18. Dubois J., Milot J., Jaeger B.I., Cuaig C.M., Rousseau E., Powell J. Orbit and eyelid hemangiomas: is there a relationship between location and ocular problems? *J Am Acad Dermatol* 2006; 55 (4): 614–9.
19. Holland K.E., Drolet B.A. Infantile Hemangioma. *Pediatric Clinics of North America*. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57 (5): 1069–83.
20. Rahbar R., Nicollas R., Roger G., Triglia J.-M., Garabedian E.-N., McGill T.J., et al. The biology and management of subglottic hemangioma: past, present, future. *Laryngoscope* 2004; 114 (11): 1880–91.
21. Badi A.N., Kerschner J.E., North P.E., Drolet B.A., Messner A., Perkins J.A. Histopathologic and immunophenotypic profile of subglottic hemangioma: multicenter study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73 (9): 1187–91.
22. Christison-Lagay E.R., Burrows P.E., Alomari A., Dubois J., Kozakewich H.P., Lane T.S., et al. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg* 2007; 42 (1): 62–8.
23. Levy A.D., Abbott R.M., Rohmann C.A., Frazier A.A., Kende A. Gastrointestinal hemangiomas: imaging finding with pathologic correlation in pediatric and adult patients. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177 (5): 1073–81.
24. Frieden I.J., Haggstrom A.N., Drolet B.A., Mancini A.J., Friedlander S.F., Boon L., et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7–9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. *Pediatr Dermatol* 2005; 22 (5): 383–406.
25. Kulungowski A.M., Alomari A.I., Chawla A., Christison-Lagay E.R., Fishman S.J. Lessons from a liver hemangioma registry: subtype classification. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 165–70.
26. Huang S.A., Tu H.M., Harney J.W., Venihaki M., Butte A.J., Kozakewich H.P., et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med* 2000; 343 (3): 185–9.
27. Konrad D., Ellis G., Perlman K. Spontaneous Regression of Severe Acquired Infantile Hypothyroidism Associated with Multiple Liver Hemangiomas. *Pediatrics* 2003; 112 (6 Pt 1): 1424–6.
28. Hoeger P.H., Harper J.I., Baselga E., Bonnet D., Boon L.M., Atti M.C.D., et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr* 2015; 174 (7): 855–65.
29. Fuchsmann C., Quintal M.-C., Giguere C., Ayari-Khalfallah S., Guibaud L., Powell J., et al. Propranolol as first-line treatment of head and neck hemangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 137 (5): 471–8.
30. Pescechodova E. Prise en charge de l'hémangiome infantile. These pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. 2015. P. 19.
31. Delmonte N., Curti C., Motana M., Crozet M., Vanelle P., Gensollen S. Mise au point sur traitement de l'hémangiome du nourrisson par beta-bloquant. *Therapies* 2012; 67 (3): 257–65.
32. Folkman J., Mulliken J.B., Ezekowitz R.A.B. Antiangiogenic therapy of haemangiomas with interferon A. The clinical applications of the interferons. London, England: Chapman Hall Medical; 1997. Pp. 255–265.
33. Enjolras O., Brevière G., Roger G., Tovi M., Pellegrino B., Varotti E., et al. Traitement par vincristine des hémangiomes graves du nourrisson. *Arch Pediatr* 2004; 11 (2): 99–107.

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 24.01.2022
Принята к печати 16.02.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-136-142

Случай развития медуллобластомы у пациента с наследственным ангиоотекотом с дефицитом C1-ингибитора

Е.А. Викторова, Е.А. Сальникова, Л.И. Папуша, В.В. Шукин,
А.В. Нечеснюк, В.В. Горностаев, Н.Б. Кузьменко

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

Контактная информация:

Викторова Екатерина Андреевна,
врач-аллерголог-иммунолог,
заведующая приемным отделением,
заместитель главного врача
по клинико-экспертной работе
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: Ekaterina.Viktorova@
fccho-moscow.ru

Наследственный ангионевротический отек (НАО) – заболевание, характеризующееся отеками различных локализаций и относящееся к первичным иммунодефицитам без проявлений, характерных для первичных/вторичных иммунодефицитов. Медуллобластома – одна из самых распространенных опухолей центральной нервной системы у детей. Наличие наследственно обусловленного орфанного заболевания (НАО) не противоречит развитию онкологического процесса любой локализации, в том числе у пациентов детского возраста. Сочетание двух различных нозологических форм у конкретного пациента диктует рассмотрение особых подходов к терапии каждого из них. В данной статье мы описываем собственный опыт наблюдения клинического случая развития медуллобластомы у пациента с НАО, а также представляем опыт подхода к профилактической терапии у больного с генетически подтвержденным НАО с дефицитом C1-ингибитора до манифестации клинических симптомов в целях возможности применения необходимой программной комплексной терапии в отношении медуллобластомы в полном объеме, в том числе хирургических манипуляций и лучевой терапии с использованием анестезиологических пособий. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: орфанное заболевание, первичный иммунодефицит, C1-ингибитор, наследственный ангионевротический отек, *SERPING-1*, медуллобластома, опухоль центральной нервной системы, дети

Викторова Е.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 136–142. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-136-142

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 24.01.2022
Accepted 16.02.2022

A case of medulloblastoma in a patient with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency

E.A. Viktorova, E.A. Salnikova, L.I. Papusha, V.V. Shchukin, A.V. Nechesnyuk,
V.V. Gornostaev, N.B. Kuzmenko

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

Correspondence:
Ekaterina A. Viktorova,
an allergist-immunologist, Head
of Admission Department, Deputy Chief
Physician for Clinical and Expert Work,
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: Ekaterina.Viktorova@
fccho-moscow.ru

Hereditary angioedema (HAE) is a disease characterized by edema of various localizations. Though classified as primary immunodeficiency the disease lacks manifestations characteristic for primary/secondary immunodeficiencies. Medulloblastoma is one of the most frequent central nervous system tumors in children. The presence of a hereditary orphan disease (HAE) does not contradict the development of oncological process of any localization. The combination of two different diseases in a particular patient requires special approaches to the treatment of each of them. In this article we describe a clinical case of medulloblastoma in a patient with HAE. We also describe our approach to preventive therapy in a patient with a genetically confirmed HAE with C1 inhibitor deficiency before the manifestation of clinical symptoms which was implemented in order to apply program complex therapy of medulloblastoma in his entirety, including surgical procedures and radiation therapy, under general anesthesia. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: orphan disease, primary immunodeficiency, edema, C1 inhibitor, hereditary angioedema, *SERPING-1*, medulloblastoma, central nervous system tumor, children

Viktorova E.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 136–142.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-136-142

Наследственный ангионевротический отек (НАО), обусловленный дефицитом C1-ингибитора (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра D84.1 – дефект в системе комплемента), – генетически обусловленное орфанное заболевание, относящееся к первичным иммунодефицитам и характеризующееся рецидивирующими отеками кожи, глубоких слоев дермы и слизистых оболочек дыхательных путей, желудоч-

но-кишечного тракта, мочеполовой системы, сохраняющимися в течение нескольких суток [1, 2]. НАО с дефицитом C1-ингибитора составляет более чем 99% всех случаев НАО [3].

В основе патогенеза заболевания лежит дефицит или функциональная недостаточность C1-ингибитора вследствие мутации в гене *SERPING-1* (serpin peptidase inhibitor, clade G (C1 inhibitor), member 1) (OMIM no. 606860; GenBankNM_000062.2), располо-

женном на хромосоме 11q12–q13.1. Согласно опубликованным данным, в настоящее время описано около 500 мутаций, локализованных на протяжении всего гена, однако наибольшая концентрация приходится на экзоны 5, 6 и 8 [4]. Заболевание наследуется преимущественно аутосомно-доминантным путем. Дефицит C1-ингибитора влияет на 4 различных этапа на пути продукции брадикинина. К ним относятся подавление аутоактивации фактора XII и превращения прекалликреина в калликреин, ограничение расщепления брадикинина из высокомолекулярного кининогена и ингибирование обратной связи калликреин/фактор XII. Весь каскад реакций приводит к повышенной проницаемости сосудистой стенки, вследствие чего и развивается ангионевротический отек [1–4].

Распространенность НАО, связанного с дефицитом C1-ингибитора, по данным последних исследований, варьирует от 1:30 000 до 1:80 000, в среднем составляя 1:67 000 [5, 6]. Заболевание, как правило, дебютирует в детском или подростковом возрасте [7].

Несмотря на то, что НАО относится к первичным иммунодефицитам, так как в патогенезе заболевания участвует компонент комплемента C1-ингибитора эстеразы, при данном состоянии не наблюдается типичных клинических проявлений первичных иммунодефицитов, таких как повышенная частота и тяжесть инфекционных, онкологических, аутоиммунных заболеваний [8].

Клиническая картина заболевания проявляется в виде отеков различной локализации, в том числе с вовлечением внутренних органов. При этом симптомокомплекс состояния зависит от области распространения отека (гортань, язык, перикард, мозговые оболочки, мочевые пути, абдоминальная полость и т.д.) и может имитировать другие клинические состояния. Наиболее частым проявлением заболевания является отек кожи и подкожной клетчатки в области конечностей (периферический отек) [4], а также отек в области живота (абдоминальная атака). Наиболее опасным состоянием является удушье вследствие отека в области гортани, что было ассоциировано с высокой частотой летальных исходов в период до появления патогенетической терапии. Около 50% пациентов переносят один приступ отека гортани и более за свою жизнь [6]. В силу физиологических особенностей асфиксия у детей развивается быстрее, чем у пациентов взрослого возраста [7, 9, 10]. Частота приступов различна во всей популяции и у каждого пациента отдельно в зависимости от обстоятельств и периода жизни (пубертат, период беременности и родов, экзаменационные сессии). У половины пациентов атаки происходят чаще чем 1 раз в месяц [11]. В большинстве случаев симптомы отека усиливаются в первые 24 ч, однако известны случаи развития асфиксии в течение 10–20 мин.

В дальнейшем наступает медленное разрешение отеков [3]. Длительность атак в среднем составляет от 2 до 5 дней при отсутствии терапии, но может сохраняться и дольше [4, 12].

Негативное влияние заболевания на качество жизни в настоящее время хорошо изучено [13]. Помимо клинической симптоматики, приносящей значительный дискомфорт, пациенты часто испытывают беспокойство между приступами из-за таких факторов, как непредсказуемость атак, страх боли, связанной с отеком, тревогу по поводу потенциально смертельного отека гортани. Данные триггерные факторы часто влекут за собой развитие депрессии у пациентов с НАО [13, 14].

Диагностика заболевания базируется на биохимических методах исследования (определение содержания C1-ингибитора количественного и его функциональной активности). При помощи различных генетических методов (прямое секвенирование по Сэнгеру, MLPA, панельное секвенирование нового поколения) возможно определение генетического дефекта в целях подтверждения заболевания, а также его выявления на доклинической стадии, в том числе в раннем возрасте (до 1 года) [7, 11, 15]. По желанию родителей возможно проведение пренатального скрининга.

Ранняя диагностика НАО имеет важное прогностическое значение в отношении информированности пациентов о заболевании и терапевтических подходах, особенно в случае ургентных ситуаций, таких как отек верхних дыхательных путей [8, 11, 15].

Наличие у пациентов хронических воспалительных заболеваний ведет к более тяжелому течению НАО, особенно в периоды их обострения [3, 8]. Схожая картина наблюдается при наличии инфекционных заболеваний (острая респираторная вирусная инфекция, детские инфекции, Covid-19).

В лечении НАО выделяют 3 больших раздела. В первую очередь это непосредственное купирование отеков в момент их возникновения. Краткосрочная профилактическая терапия проводится перед манипуляциями (хирургические, стоматологические и др.) или стрессовыми ситуациями. Длительная профилактическая терапия назначается в случае тяжелого течения заболевания в целях предотвращения развития отеков [11, 16]. Благодаря появлению большого арсенала препаратов для терапии НАО квалифицированно подобранная терапия позволяет избежать или значительно сократить возникновение отеков, тем самым повышая качество жизни пациентов с тяжелым жизнеугрожающим орфанным заболеванием. Данные о необходимости проведения профилактической терапии у пациентов, не достигших манифестации заболевания, крайне ограничены.

Медуллобластома (МБ) – одна из самых распространенных злокачественных опухолей центральной нервной системы (ЦНС) у детей (составляет около 20% всех интракраниальных опухолей и около 40% опухолей задней черепной ямки (ЗЧЯ)) [17, 18]. Наиболее частая локализация МБ – червь мозжечка, часто отмечается вовлечение в процесс IV желудочка и полушарий мозжечка.

МБ могут диагностироваться в любом возрасте, чаще у лиц мужского пола [19, 20]. Выделено 2 пика заболеваемости: в возрасте 3–4 и 5–9 лет [21, 22]. Уровень заболеваемости составляет 0,47–1,0 на 100 тыс. детей в год [20, 21]. Значимых географических различий в заболеваемости МБ нет.

Клинические симптомы МБ обусловлены, прежде всего, обструкцией ликворопроводящих путей и повышением внутричерепного давления и зависят от возраста ребенка на момент развития заболевания. У детей в возрасте старше 3–4 лет заболевание наиболее часто презентует классическим симптомокомплексом: утренняя тошнота/рвота, головная боль, сонливость [22]. Симптомы МБ развиваются быстро, обычно в течение 1,5–3 мес [23].

МБ относят к эмбриональным опухолям ЦНС. В 2010 г. было выделено 4 молекулярно-генетических подгруппы МБ (WNT, SHH, группа 3 и группа 4), каждая из которых имеет свои молекулярно-генетические особенности, различные биологическое поведение, ответ на терапию и исходы [24], что в дальнейшем нашло свое отражение в классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения 2016 г. и 2021 г.

МБ группы 4 – самый распространенный вариант, на его долю приходится до 35% случаев МБ. Данный вид МБ встречается в различных возрастных группах, отмечается четкое превалирование среди заболевших лиц мужского пола (соотношение мальчики:девочки составляет 3:1), метастатическое распространение на момент инициальной диагностики встречается примерно у 30% пациентов, в большинстве случаев наблюдаются срединная локализация и классическое гистологическое строение [20, 21, 25–28]. Вероятный источник происхождения МБ группы 4 – структуры верхней ромбической губы [29].

Сигнальный путь, участвующий в патогенезе МБ группы 4, а также характерные герминальные мутации неизвестны. Наиболее частой абберацией является изохромосома 17q (66–80%) [20, 21, 27]. Также выявляются амплификации генов *OTX2* (около 5,5%), *MYCN* (5–6,3%), *CDK6* (4,7–5%), *KDM6A* (10–13%), *MLL3* (5,3%), *MYC* (1%), tandemные дупликации гена *SNCAIP* (около 10%), дупликации/делеции различных хромосом (дупликации 4, 7, 17q, 18, делеции 8, 10, 11, 17q) [20, 21, 28, 30, 31]. Гиперэкспрессия генов семейства *MYC* МБ группы 4 не свойственна.

Прогноз в данной группе описывается большинством авторов как промежуточный, с общей выживаемостью 70–75% [20, 21, 28]. У взрослых пациентов прогноз хуже, чем в педиатрической когорте, больные с метастазами также имеют худшие показатели выживаемости [21].

Согласно Консенсусной конференции в г. Хайдельберг (2015 г.), больные с МБ группы 4 были разделены на 3 группы риска: низкий риск – опухоли без метастазов, с моносомией хромосомы 11, стандартный риск – опухоли без метастазов, без моносомии хромосомы 11 и высокий риск – опухоли стадий M⁺. Влияние анаплазии на прогноз пациентов с МБ группы 4 требует уточнения [30].

В подавляющем большинстве случаев МБ требуют комплексного лечения с применением хирургической резекции опухоли, проведения лучевой терапии (ЛТ) и полихимиотерапии в различных последовательности и объеме.

В статье представлен клинический случай развития МБ у пациента детского возраста с НАО 1-го типа. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик С. По данным семейного анамнеза мать и бабушка по линии матери страдают НАО с дефицитом C1-ингибитора. Учитывая семейный анамнез, ребенку было проведено обследование, по результатам которого диагноз НАО с дефицитом C1-ингибитора был подтвержден (снижение C1-ингибитора количественного до 0,089 г/л (норма 0,21–0,43 г/л), C1-ингибитора функционального до 25% (норма 70–130%)). По результатам молекулярно-генетического исследования (прямое секвенирование по Сэнгеру) была выявлена мутация в гене *SERPING-1* с.1196C>T, p.Pro 399Leu в гетерозиготном состоянии.

Эпизодов отеков и маргинальной эритемы у ребенка не наблюдалось. С возраста 6 лет отмечались периодические жалобы на боли в животе. Наблюдался гастроэнтерологом, явной причины болевого синдрома выявлено не было.

В возрасте 9 лет после травмы (падение на улице) появилась общемозговая симптоматика (головные боли, тошнота, рвота). По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) ЦНС без и с контрастным усилением (КУ) было выявлено объемное образование IV желудочка, размерами 5,7 × 4,5 × 4,5 см с компрессией ствола головного мозга, тривентрикулярная окклюзионная гидроцефалия; признаков метастазирования в пределах ЦНС не выявлено (рисунки 1).

На следующий день в региональном центре было выполнено экстренное оперативное вмешатель-

ство без проведения краткосрочной профилактической терапии в отношении НАО: микрохирургическое удаление объемного образования ЗЧЯ с нейрофизиологическим мониторингом. Согласно протоколу операции, опухоль росла из червя мозжечка, не

имела четких границ, тампонировала IV желудочек, была удалена в пределах видимых тканей мозга, участок опухоли врос в ствол на протяжении 2 см – удален, остаток опухоли в виде тонкой пленки (рисунок 2).

Рисунок 1

Инициальная МРТ головного мозга. Режим T1W с КУ. Визуализируется крупная опухоль области IV желудочка со сдавлением ствола головного мозга

Figure 1

Initial magnetic resonance imaging (MRI) of the brain. T1W post contrast. A large tumor of the IV ventricle with compression of the brainstem

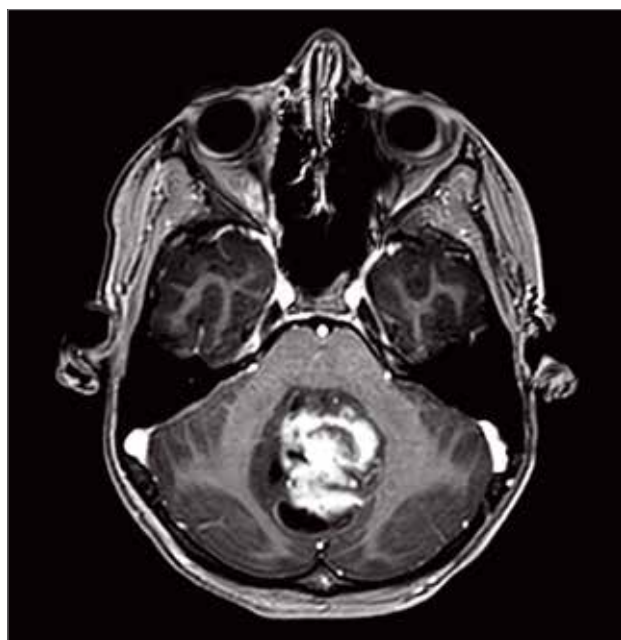


Рисунок 2

МРТ головного мозга в первые послеоперационные сутки. Режим T1W с КУ. Постоперационные изменения в ЗЧЯ. Нельзя исключить наличие минимальной остаточной опухоли

Figure 2

MRI of the brain on the first postoperative day. T1W post contrast. Postoperative changes. The minimal residual tumor(?)



На протяжении 3 послеоперационных суток отмечалось нарастание неврологической симптоматики в виде развития синдрома ЗЧЯ (ребенок в сознании, команды выполняет частично, мозжечковый мутизм, взгляд не фиксирует, не следит, реакция на осмотр негативная, гримасы, крик, постоянные зажмуривания глаз, хаотичные движения конечностями, самостоятельно не сидит, не встает, не ходит, нарушение тазовых функций), что могло быть ассоциировано как с течением раннего послеоперационного периода, так и с развитием отека вещества головного мозга (как проявление НАО).

По результатам гистологического заключения референс-лаборатории был установлен диагноз: классическая МБ, WHO grade IV, ICD-O code 9470/3. Учитывая наличие ядерной экспрессии OTX2, для подтверждения non-SHH/non-WNT подгруппы МБ (группа 3/группа 4) было проведено молекулярно-генетическое исследование, верифицирована МБ молекулярно-генетической подгруппы 4. При исследовании методом FISH амплификации генов *C-Мус* и *N-Мус* обнаружено не было.

Через 1 мес после хирургического этапа лечения ребенок был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России для проведения обследования и определения дальнейшей тактики терапии. При поступлении отмечались неврологические нарушения с положительной динамикой по сравнению с ранним послеоперационным периодом. По данным МРТ ЦНС без и с КУ сохранялись постоперационные изменения в ЗЧЯ с наличием участков ишемии по контуру послеоперационной полости больше справа, на фоне которых нельзя было исключить наличие минимальной остаточной опухоли, умеренная внутренняя гидроцефалия, метастатического поражения структур ЦНС выявлено не было.

В плане дальнейшего обследования была выполнена диагностическая люмбальная пункция, опухолевые клетки не обнаружены. С учетом наличия у ребенка НАО перед манипуляцией проводилась краткосрочная профилактическая терапия с использованием препарата ингибитора С1-эстеразы человека в стандартной дозировке 20 МЕ/кг. Осложнений во время проведения манипуляции и после нее не наблюдалось.

На основании данных анамнеза и результатов проведенного обследования была установлена ROMO-стадия заболевания. С учетом гистологического диагноза, стадии заболевания, возраста пациента, объема проведенной на первом этапе специфической терапии в рамках протокола HIT-MED 2014 (версия 2017) была выполнена ЛТ по радикальной программе (краниоспинальное облучение, разовая очаговая доза (РОД) 1,8 Гр до средней очаговой дозы (СОД) 23,4 Гр,

дополнительное облучение ЗЧЯ – РОД 1,8 Гр до СОД 54 Гр, с параллельной химиотерапией винкристином 1,5 мг/м², внутривенно, еженедельно, всего было выполнено 5 введений).

С учетом неврологического статуса пациента сеансы ЛТ проводились под ингаляционным наркозом. Всего было выполнено 30 сеансов. Первый сеанс был проведен с использованием краткосрочной профилактической терапии ингибитором С1-эстеразы ингибитора человека в дозировке 20 МЕ/кг. При проведении последующих сеансов препараты для краткосрочной профилактики не применялись. Однократно после сеанса ЛТ отмечался отек в области губ, разрешился самостоятельно в течение нескольких часов. Инфекционных эпизодов за время лечения не отмечалось. Параллельно с ЛТ проводились реабилитационные мероприятия (Войта-терапия, обучение онтогенетической вертикализации) с выраженной положительной динамикой в неврологическом статусе.

На момент выписки пациента сохранялись жалобы на нарушение походки, координации, речи. Общее состояние с положительной динамикой.

Пациент был выписан из НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для продолжения терапии под наблюдением специалистов по месту жительства. По данным МРТ ЦНС через 6 нед после окончания ЛТ зафиксирован полный ответ на терапию (рисунок 3).

Далее в региональной клинике начато проведение поддерживающей полихимиотерапии по протоколу HIT MED 2014 (версия 2017) (винкристин в дни 1, 8, 15, цисплатин в день 1, ломустин в день 1). В настоящее время лечение по протоколу завершено, в динамике сохраняется полный ответ. Полихимиотерапию ребенок переносил с развитием аплазии кроветворения с восстановлением показателей к следующему циклу; с умеренными проявлениями полинейропатии.

За весь период лечения достоверных клинических проявлений НАО на фоне проводимой ЛТ, полихимиотерапии, а также хирургического этапа лечения не наблюдалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

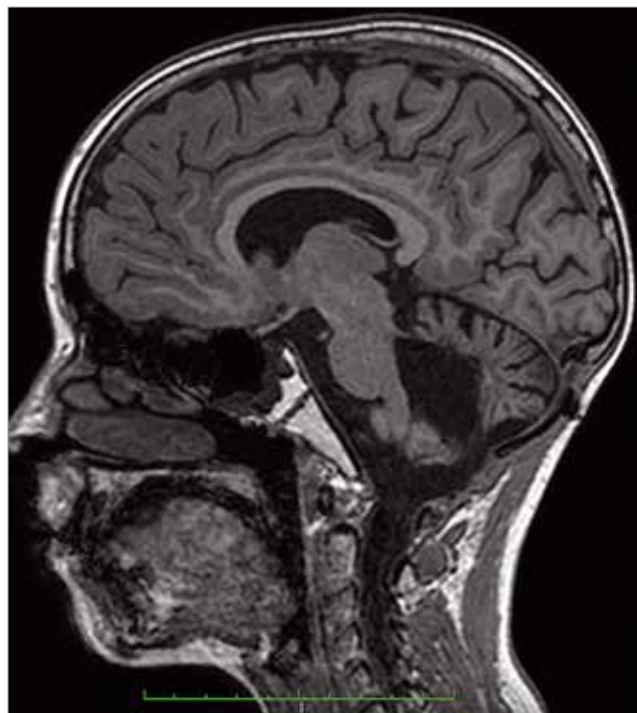
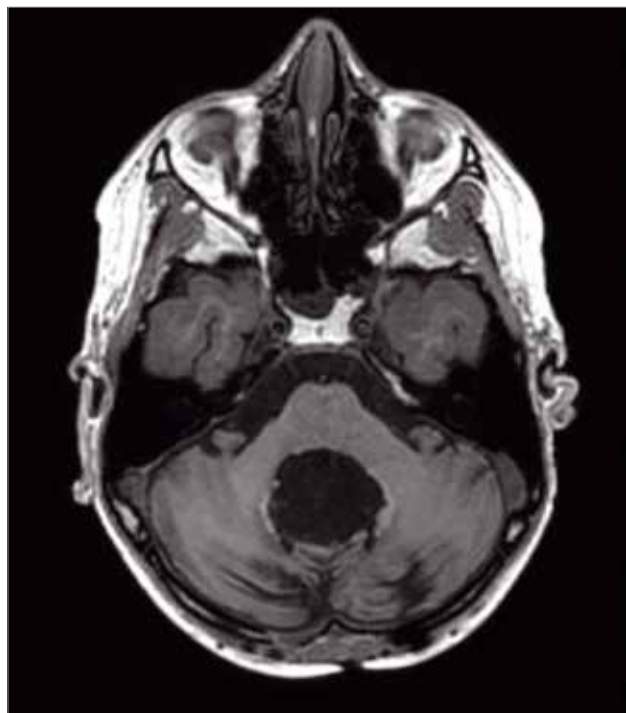
Опираясь на данный клинический случай развития онкологического заболевания у пациента детского возраста с НАО 1-го типа до манифестации клинических симптомов, можно рассматривать возможность проведения длительной терапии, в том числе хирургических манипуляций с использованием анестезиологических пособий, без применения профилактической патогенетической терапии НАО. Однако следует помнить, что любой из вышеперечисленных факторов может явиться пусковым меха-

Рисунок 3

МРТ через 6 нед после ЛТ. Режим T1W с КУ. Постоперационные изменения в ЗЧЯ. Участков патологического накопления контрастного вещества не выявлено, отмечается полный ответ на терапию

Figure 3

MRI 6 weeks after radiation therapy. T1W post contrast. Postoperative changes. Complete response



низмом манифестации заболевания с последующим развитием в том числе жизнеугрожающей атаки.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

А.Ю. Щербина, профессор, заведующая отделением иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Наследственный ангионевротический отек (НАО) относится к первичным иммунодефицитам (ПИД) с дефектом в системе комплемента [32]. Несмотря на то, что многие виды ПИД предрасполагают к развитию онкологической патологии, в том числе и опухолей центральной нервной системы, дефекты системы комплемента не относятся к данной категории. Тем не менее, учитывая относительно высокую частоту НАО в популяции [33], сочетание НАО и онкопатологии не является казуистическим. Так, различные исследователи пытались определить предикторы развития приступа НАО на фоне химиотерапии [34]. Представленный клинический пример является одним из таких случаев. Однако при помощи мультидисциплинарного подхода и накопленного опыта ведения пациентов с данными нозологическими формами возможно достижение хороших результатов со стороны течения обоих заболеваний.

Необходимость проведения этапного хирургического лечения, а также длительной терапии

по витальным показаниям при наличии тяжелого сопутствующего заболевания у пациентов с НАО обуславливает обязательное рассмотрение вопроса о целесообразности инициации длительной профилактической терапии на весь период лечения и/или проведения краткосрочной профилактики перед каждой манипуляцией. Следует учитывать наличие и особенности клинической картины НАО, пол и возраст пациента, необходимый объем и длительность планируемого лечения или наличие НАО как фонового заболевания будет подразумевать облигатное применение препаратов для длительной профилактической терапии. К особой группе пациентов в данном случае стоит отнести детей и подростков до манифестации клинической картины заболевания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Viktorova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2427-1417>

Salnikova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9846-2793>

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

Shchukin V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7945-2565>

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

Kuzmenko N.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1669-8621>

Литература

- Kaplan A.P. Bradykinin and the pathogenesis of hereditary angioedema. *World Allergy Organ J* 2011; 4 (4): 73–5.
- Cicardi M., Aberer W., Banerji A., Bas M., Bernstein J.A., Bork K., et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014; 69 (5): 602–16.
- Germanis A.E., Speletas M. Genetics of Hereditary Angioedema Revisited. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 51 (2): 170–82.
- Кузьменко Н.Б., Викторова Е.А., Павлова А.В., Курникова М.А., Лаберко А.Л., Райкина Е.В., Щербина А.Ю. Характеристика молекулярно-генетических дефектов и клинических особенностей в группе пациентов с наследственным ангионевротическим отеком 1-го и 2-го типов. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии* 2017; 16 (4): 35–42.
- Agostoni A., Aygören-Pürsün E., Binkley K.E., Blanch A., Bork K., Bouillet L., et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114 (3 Suppl): S51–131.
- Aygören-Pürsün E., Magerl M., Maelzel A., Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13 (1): 73.
- Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6 (1): 18.
- Zingale L.C., Bork K., Farkas H., Bygum A., Bouillet L., Caballero T., et al. The European register of hereditary angioedema: experience and preliminary results. *JACI* 2007; 119 (1): S276.
- Christiansen S.C., Davis D.K., Castaldo A.J., Zuraw B.L. Pediatric hereditary angioedema: onset, diagnostic delay, and disease severity. *Clin Pediatr (Phila)* 2016; 55: 935–42.
- Aabom A., Nguyen D., Fisker N., Bygum A. Health-related quality of life in Danish children with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2017; 38: 440–6.
- Farkas H., Martinez-Saguer I., Bork K., Bowen T., Craig T., Frank M., et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017; 72: 300–13.
- Bouillet L., Launay D., Fain O., Boccon-Gibod I., Laurent J., Martin L., et al. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life of 193 French patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111 (4): 290–4.
- Fouche A., Saunders E.F., Craig T. Depression and anxiety in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112 (4): 371–75.
- Nordenfelt P., Nilsson M., Lindfors A., Wahlgren C.F., Björkander J. Health-related quality of life in relation to disease activity in adults with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy Asthma Proc* 2017; 38 (6): 447–55.
- Farkas H. Pharmacological management of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2018; 20: 135–51.
- Jindal N.L., Harniman E., Prior N., Perez-Fernandez E., Caballero T., Betschel S. Hereditary angioedema: health-related quality of life in Canadian patients as measured by the SF-36. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2017; 13: 4.
- Von Hoff K., Rutkowski S. Medulloblastoma. *Curr Treat Options Neurol* 2012; 14 (4): 416–26.
- Clifford S.C., Lannering B., Schwalbe E.C., Hicks D., O'Toole K., Leigh Nicholson S., et al. Biomarker-driven stratification of disease-risk in non-metastatic medulloblastoma: Results from the multi-center HIT-SIOP-PNET4 clinical trial. *Oncotarget* 2015; 6 (36): 38827–39.
- Dolecek T.A., Propp J.M., Stroup N.E., Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005–2009. *Neuro Oncol* 2012; 14 (5): 1–49.
- Coluccia D., Figuereido C., Isik S., Smith C., Rutka J.T. Medulloblastoma: Tumor Biology and Relevance to Treatment and Prognosis Paradigm. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016; 16 (5): 43–54.
- Schroeder K., Gururangan S. Molecular variants and mutations in medulloblastoma. *Pharmacogenomics Pers Med* 2014; 4 (7): 43–51.
- Chintagumpala M., Gajjar A. Brain tumors. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62 (1): 167–78.
- Menekse G., Gezercan Y., Demirturk P., Uysal I., Ihsan Oken A. Fatal cerebellar hemorrhage as an initial presentation of medulloblastoma in a child. *J Pediatr Neurosci* 2015; 10 (3): 287–9.
- Taylor M.D., Northcott P.A., Korshunov A., Remke M., Cho Y.-J., Clifford S.C., et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol* 2012; 123 (4): 465–72.
- Kool M., Korshunov A., Remke M., Jones D.T.W., Schlanstein M., Northcott P.A., et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international metaanalysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol* 2012; 123 (4): 473–84.
- Northcott P.A., Dubuc A.M., Pfister S., Taylor M.D. Molecular subgroups of medulloblastoma. *Expert Rev Neurother* 2012; 12 (7): 871–84.
- Northcott P.A., Shih D.J., Peacock J., Garzia L., Morrissy A.S., Zichner T., et al. Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes. *Nature* 2012; 488 (7409): 49–56.
- Kijima N., Kanemura Y. Molecular Classification of Medulloblastoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2016; 56 (11): 687–97.
- Lin C.Y., Erkek S., Tong Y., Yin L., Federation A.J., Zaparka M., et al. Active medulloblastoma enhancers reveal subgroup-specific cellular origins. *Nature* 2016; 530 (7588): 57–62.
- Ramaswamy V., Remke M., Bouffet E., Bailey S., Clifford S.C., Doz F., et al. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus. *Acta Neuropathol* 2016; 131 (6): 821–31.
- Skowron P., Ramaswamy V., Taylor M.D. Genetic and molecular alterations across medulloblastoma subgroups. *J Mol Med (Berl)* 2015; 93 (10): 1075–84.
- Demirdag Y., Fuleihan R., Orange J.S., Yu J.E. New primary immunodeficiencies 2021 context and future. *Curr Opin Pediatr* 2021; 33 (6): 657–75.
- Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Хорева А.Л., Моисеева А.А., Швеиц О.А. и др. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации. *Педиатрия* 2020; 99 (2): 16–32.
- Morelli C., Formica V., Pellicori S., Menghi A., Guarino M.D., Pericone R., Roselli M. Chemotherapy in Patients with Hereditary Angioedema. *Anticancer Res* 2018; 38 (12): 6801–7.

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-145-154

Прогностическая значимость метаболических параметров инициальной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в оценке выживаемости у детей с лимфомой (метаанализ и обзор литературы)

Ю.Н. Ликарь, М.Я. Ядгаров, Н.В. Мякова

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

Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) при детских неходжкинских лимфомах (НХЛ) и лимфоме Ходжкина (ЛХ) остается на уровне 85–95%, несмотря на совершенствование схем терапии. На сегодняшний день задача выявления достоверных прогностических факторов, позволяющих идентифицировать пациентов из группы высокого/ультравысокого риска, не решена. Мы провели систематический обзор литературы и метаанализ исследований прогностической ценности инициальных метаболических параметров накопления фтордезоксиглюкозы, меченной ^{18}F (^{18}F -ФДГ), при выполнении позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), у педиатрических пациентов с лимфомами. Поиск проводился в базах данных PubMed, Medline, Cochrane Library и Google Scholar. В исследование были включены 6 ретроспективных исследований ($n = 309$), оценивающих влияние инициальных параметров количественной оценки ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (максимальное стандартизованное значение поглощения (SUV_{max}), метаболический объем опухоли (MTV), общий гликолиз опухоли (TLG)) на ОВ и бессобытийную выживаемость (БСВ) у детей с ЛХ и НХЛ. Мы использовали Кокрановский инструмент ROBINS-I для оценки качества исследований, относительные риски (ОР) для изучаемых исходов были рассчитаны в программном продукте RevMan, версия 5.3. Общий анализ данных показал, что высокий показатель MTV был сопряжен с шестикратным увеличением риска летального исхода ($\text{OR} = 6,18 (3,15-12,11), p < 0,001$) и увеличением риска рецидива/прогрессирования более чем в 5 раз ($\text{OR} = 5,68 (3,21-10,07), p < 0,001$). Высокие значения TLG были сопряжены с восьмикратным увеличением риска летального исхода ($\text{OR} = 8,06 (3,35-19,39), p < 0,001$) и меньшей БСВ ($\text{OR} = 5,75 (2,99-11,06), p < 0,001$). Полученные результаты позволят врачам-онкологам расширить существующие системы оценки рисков за счет включения параметров MTV и TLG для повышения их прогностической эффективности.

Ключевые слова: лимфома, дети, максимальное стандартизованное значение поглощения, общий гликолиз опухоли, метаболический объем опухоли, выживаемость, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, фтордезоксиглюкоза, меченная ^{18}F

Ликарь Ю.Н. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 145–154. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-145-154

Predictive value of metabolic parameters of baseline ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for survival rates of children with lymphoma (a meta-analysis and literature review)

Yu.N. Likar, M.Ya. Yadgarov, N.V. Myakova

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

The five-year overall survival (OS) rate for pediatric Hodgkin's (HL) and non-Hodgkin's (NHL) lymphomas remains at 85–95% despite improvements in therapy regimens. The problem of establishing reliable prognostic factors that could help identify high- or ultra-high-risk patients is still unresolved. We performed a systematic literature review and meta-analysis of studies investigating the predictive value of baseline metabolic parameters of ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in pediatric patients with lymphomas. We systematically searched the following databases: PubMed, Medline, Cochrane Library and Google Scholar. Six retrospective studies (309 patients) evaluating the effect of quantitative parameters derived from baseline PET/CT with ^{18}F -FDG (maximum standardized uptake value (SUV_{max}), tumor metabolic volume (MTV), and total lesion glycolysis (TLG)) on OS and event-free survival (EFS) in children with HL and NHL were included in our analysis. We used the Cochrane ROBINS-I tool to assess the quality of studies; the relative risks (RR) for the studied outcomes were calculated with RevMan software, version 5.3. The overall analysis showed that high MTV was

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 11.11.2021
Принята к печати 10.01.2022

Контактная информация:

Ядгаров Михаил Яковлевич, аспирант ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: mikhail.yadgarov@mail.ru

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 11.11.2021

Accepted 10.01.2022

Correspondence:

Mikhail Ya. Yadgarov, a postgraduate student at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., 117997, Moscow, Russia
E-mail: mikhail.yadgarov@mail.ru

associated with a six-fold increase in the relative mortality risk (RR 6.18 [3.15–12.11], $p < 0.001$) and a more than 5-fold increase in the risk of relapse/progression (RR 5.68 [3.21–10.07], $p < 0.001$). High values of TLG were associated with an eight-fold increase in the risk of mortality (RR 8.06 [3.35–19.39], $p < 0.001$) and worse EFS (RR 5.75 [2.99–11.06], $p < 0.001$). Our results will enable oncologists to expand existing risk assessment systems and improve their predictive effectiveness by using MTV and TLG parameters.

Key words: lymphoma, children, maximum standardized uptake value, total lesion glycolysis, tumor metabolic volume, survival, positron emission tomography/computed tomography, ^{18}F -fluorodeoxyglucose

Likar Yu.N., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 145–154.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-145-154

Из всех злокачественных заболеваний у детей лимфома занимает третье место после лейкозов и опухолей центральной нервной системы (ЦНС) и встречается с частотой 12–15% [1]. На долю неходжкинских лимфом (НХЛ) приходится 60% случаев и 40% случаев занимает лимфома Ходжкина (ЛХ). Современные схемы полихимиотерапии в комбинации с лучевой терапией достоверно улучшили результаты лечения лимфом у детей. Так, 5-летняя выживаемость для НХЛ и ЛХ составляет 87% и 95% соответственно [2]. К сожалению, у некоторых пациентов отмечается плохой терапевтический ответ или развиваются рецидивы [3, 4]. Поэтому раннее (на этапе стадирования) выявление/селекция пациентов в группу высокого/ультравысокого риска имеет большое значение для их прогноза, но сделать это на предтерапевтическом этапе, используя только существующие параметры прогностических индексов, достаточно сложно.

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с фтордезоксиглюкозой, меченной ^{18}F (^{18}F -ФДГ), широко используется у пациентов с лимфомой как для стадирования, так и для оценки терапевтического ответа [5–8]. Следует отметить, что для оценки терапевтического ответа с успехом применяется как визуальная, так и полуколичественная оценка, а именно – максимальное значение стандартизованного накопления (the maximum standardized uptake value, SUV_{max}) [6, 7]. В настоящее время большое количество публикаций по лечению взрослых пациентов с лимфомой демонстрируют, что новые количественные параметры оценки интенсивности накопления, такие как общий метаболический объем опухоли (metabolic tumor volume, MTV) и общий гликолиз опухоли (total lesion glycolysis, TLG), при инициальном исследовании могут иметь прогностическую значимость в оценке результата лечения. Однако данные о прогностической ценности MTV и TLG у пациентов с различными видами лимфом не всегда убедительны, а иногда и противоречивы [9, 10]. Выполненные метаанализы прогностической ценности базовых значений MTV и TLG у взрослых пациентов с лимфомой позволили получить больше доказательств их клинической значимости [11, 12]. Ввиду меньшей частоты детских лимфом, публикаций по аналогичным метаанализам для оценки значи-

мости метаболических параметров MTV и TLG при инициальной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для педиатрических пациентов отсутствуют (на август 2021 г.).

Целью настоящего исследования была оценка прогностического значения метаболических параметров MTV и TLG при инициальной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у детей с лимфомой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стратегия поиска и отбор исследований

Двумя независимыми экспертами выполнен систематический поиск исследований, опубликованных за последние 10 лет в базах данных PubMed, Medline, Cochrane Library и Google Scholar. В анализ были включены рандомизированные контролируемые исследования, проспективные и ретроспективные исследования, оценивающие влияние инициальных параметров количественной оценки ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (SUV_{max} , MTV и TLG) на выживаемость у детей с ЛХ и НХЛ. Исключались исследования, в которых не приведено отношение рисков или число исходов в каждой из групп, исследования взрослых пациентов с лимфомой, работы по оценке использования ПЭТ/КТ в стадировании пациентов с лимфомой и сообщения о клинических случаях. После удаления дубликатов два исследователя отобрали подходящие по названию/резюме публикации. В дальнейшем из каждого исследования были получены следующие данные: дизайн, исследовательские конечные точки, тип лимфомы, точки отсечения для количественных параметров ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и число случаев (исходов) в группах пациентов. Окончательное решение о включении в настоящее исследование принималось на основании анализа полнотекстовых статей двумя экспертами на условиях консенсуса или главным исследователем при возникновении конфликта мнений.

Сбор данных

Поиск проводился в форме запросов по следующим ключевым фразам: “pediatric lymphoma”, “baseline PET/CT and survival”, “ SUV_{max} , MTV and TLG in pediatric lymphoma”, “prognostic value of PET/CT in pediatric lymphoma”, “pediatric lymphoma and OS, EFS, DFS, PFS”. Поиск в базе данных был дополнен анализом источников, содержащихся в списке литературы ранее отобранных статей. После удаления

дублирующих статей отобрали подходящие публикации. Окончательное решение о включении в настоящее исследование принимали на основании анализа полнотекстовых статей.

Статистический анализ

Это исследование было выполнено в соответствии с рекомендациями Кокрановского сообщества и предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [13]. Для оценки исследований в метаанализе и определения связи между бинарным предиктором и бинарным исходом был использован тест Кокрана–Мантеля–Хензеля. Статистическая неоднородность оценивалась с использованием Q-критерия Кокрана, критерия хи-квадрат и коэффициента гетерогенности I^2 . Считалось, что значимая неоднородность присутствует при $p < 0,05$ и/или $I^2 > 25\%$. Относительный риск (ОР) и его 95% доверительный интервал (ДИ) для общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости были рассчитаны для каждого исследования с использованием одной из следующих моделей: модель фиксированных эффектов (в случае низкой статистической гетерогенности, $I^2 < 25\%$) или модели случайных эффектов (которая лучше учитывает клинические и статистические вариации при средней и высокой гетерогенности, $I^2 > 25\%$). Описанный выше анализ был проведен с использованием Кокрановского инструмента RevMan, версия 5.3 (The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration) и представлен в виде лесовидных диаграмм “forest-plot”.

Оценка чувствительности проводилась путем анализа только данных из исследований с низким

или средним риском систематической ошибки и методом последовательного исключения одного из исследований из анализа. Статистическая значимость (p -value) была установлена на уровне 0,05 для проверки гипотез.

Оценка риска систематической ошибки

Качество исследований оценивалось двумя рецензентами независимо друг от друга. Для оценки риска систематической ошибки исследований (bias), включенных в анализ, был использован Кокрановский инструмент ROBINS-I (Risk of Bias in Non-Randomised Studies of Interventions), так как ретроспективный дизайн анализируемых исследований не подразумевает наличие рандомизации [14]. Расхождения в оценке разрешались консенсусом. Систематическая ошибка публикации (publication bias) оценивалась с использованием статистических тестов Эггера и Берга (MedCalc Statistical Software, version 19.5.6) [15, 16], а также путем визуального изучения воронкообразных графиков “funnel plot”.

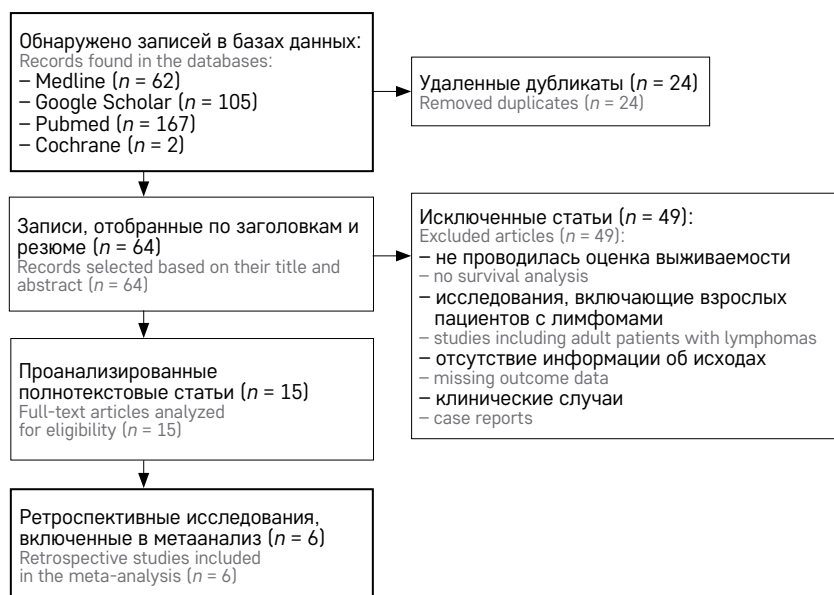
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В базах данных было обнаружено 336 публикаций, после удаления дубликатов и внимательного изучения заголовков и резюме 64 источника было отобрано, прочитано и проанализировано 15 полнотекстовых статей. В конечном счете 6 ретроспективных исследований, опубликованных в период с 2019 г. по 2021 г., были включены в метаанализ (рисунк 1) [17–22].

Характеристика всех включенных в метаанализ исследований представлена в таблице 1. Всего в

Рисунок 1
Блок-схема поиска и выбора статей

Figure 1
Flow-chart for the studies



метаанализ было включено 309 педиатрических пациентов с лимфомой (229 (74,1%) мальчиков), из них 207 (67,0%) больных с НХЛ и 102 (33,0%) – с ЛХ.

В структуре НХЛ преобладала лимфома Беркитта ($n = 69$), 48 пациентов имели анапластическую крупноклеточную лимфому, 45 – зрелую В-клеточную

НХЛ, 39 – лимфобластную лимфому, 2 – периферическую Т-клеточную лимфому и 4 – экстранодальную NK-/Т-клеточную лимфому.

Следует отметить, что параметр SUV_{max} ни в одном из включенных исследований не был значимым предиктором ОВ или БСВ, а сведения о числе исходов

Таблица 1

Характеристика включенных в метаанализ исследований педиатрических пациентов с лимфомой

Table 1

Characteristics of studies included in the meta-analysis of pediatric patients with lymphoma

Исследование Study	Страна Country	Дизайн Design	Конечные точки End-points	Объем выборки Sample size	Возраст Age	Лимфома Lymphoma	Период наблюдения Follow-up	Точка отсечения (высокие/низкие значения) Cut-off (high/low values)		
								SUV_{max}	MTV	TLG
B. Mathew et al. (2020) [17]	Индия India	P R	ОВ БРВ ОС RFS	40 пациентов: 33 мальчика и 7 девочек 40 patients: 33 boys and 7 girls	Медиана 8,5 (2–15) года The median: 8.5 (2–15) years	Анапластическая крупноклеточная лимфома Anaplastic large cell lymphoma	Медиана 52 (6–122) мес The median: 52 (6–122) mos	17,3 (медиана) 17.3 (the median)	181 см ³ (медиана)* 181 cm ³ (the median)*	1309 (медиана) 1309 (the median)
J. Yang et al. (2020) [18]	Китай China	P R	ОВ БСВ ОС EFS	30 пациентов: 23 мальчика и 7 девочек 30 patients: 23 boys and 7 girls	Медиана 6,5 (1,4–15) года The median: 6.5 (1.4–15) years	Лимфобластная лимфома Lymphoblastic lymphoma	Медиана 41,5 (1–86) мес The median: 41.5 (1–86) mos	7,1 (медиана) 7.1 (the median)	ОВ: 165,14 см ³ (ROC) БСВ: 242,91 см ³ (ROC)* ОС: 165,14 см ³ (ROC) EFS: 242,91 см ³ (ROC)*	978,03 (ROC)
S. Chen et al. (2019) [19]	Китай China	P R	ОВ ВБП ОС PFS	38 пациентов: 30 мальчиков и 8 девочек 38 patients: 30 boys and 8 girls	Мальчики: медиана 7,0 (2–18) года Девочки: медиана 7,5 (2–18) года Boys: the median: 7.0 (2–18) years Girls: the median: 7.5 (2–18) years	Зрелая В-клеточная НХЛ Mature B-cell NHL	Медиана 31 мес The median: 31 mos	16,2 (медиана) 16.2 (the median)	524 см ³ (ROC)* 524 cm ³ (ROC)*	5797 (ROC)*
Y. Zhou et al. (2020) [20]	Китай China	P R	ОВ ВБП ОС PFS	47 пациентов: 38 мальчиков и 9 девочек 47 patients: 38 boys and 9 girls	Медиана 14,9 (6–20) года The median: 14.9 (6–20) years	НХЛ: 31 (66%) ЛХ: 16 (34%) NHL: 31 (66%) HL: 16 (34%)	Медиана 36 (3–74) мес The median: 36 (3–74) mos	ОВ: 9 (ROC) БП: 10,75 (ROC) ОС: 9 (ROC) PFS: 10,75 (ROC)	ОВ: 236,88 см ³ (ROC)* БП: 84,47 см ³ (ROC)* ОС: 236,88 см ³ (ROC)* PFS: 84,47 см ³ (ROC)*	384 (ROC)*
S. Milgrom et al. (2021) [21]	США USA	P R	ВБП PFS	86 пациентов: 43 мальчика и 43 девочки 86 patients: 43 boys and 43 girls	Медиана 14,5 (4,5–20,1) года The median: 14.5 (4.5–20.1) years	ЛХ HL	Медиана 79,4 мес The median: 79.4 mos	17,4 (ROC)	658 см ³ (85% удвоенной средней активности в крови)* 658 cm ³ (85% of doubled mean blood pool activity)*	3801 (85% удвоенной средней активности в крови) 3801 (85% of doubled mean blood pool activity)
Z. Xiao et al. (2021) [22]	Китай China	P R	ОВ ВБП ОС PFS	68 пациентов: 62 мальчика и 6 девочек 68 patients: 62 boys and 6 girls	Среднее 7,0 (1–17) года The mean: 7.0 (1–17) years	НХЛ (лимфома Беркитта) NHL (Burkitt lymphoma)	Медиана 63 мес (95% ДИ: 50–76) The median: 63 mos. (CI 95%: 50–76)	24,0 (ROC)	550 см ³ (ROC)* 550 cm ³ (ROC)*	2881 (ROC)*

Примечание. * – статистически значимый предиктор ($p < 0,05$); БРВ – безрецидивная выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования; P – ретроспективный дизайн; ROC – данные взяты из ROC-анализа.

Notes. * – a statistically significant predictor ($p < 0.05$); OS – overall survival; RFS – recurrence-free survival; EFS – event-free survival; PFS – progression-free survival; R – a retrospective design; HL – Hodgkin's lymphoma; NHL – non-Hodgkin's lymphoma; ROC – ROC analysis data; CI – confidence interval; SUV_{max} – the maximum standardized uptake value; MTV – metabolic tumor volume; TLG – total lesion glycolysis.

у пациентов с высокими/низкими значениями SUV_{max} были доступны только в работе J. Yang и соавт. (2020) [18], поэтому данный параметр в метаанализе рассмотрен не был. В дальнейшем анализе БРВ и ВБП рассматривались как БСВ.

В таблице 2 приведены данные о выживаемости педиатрических пациентов с лимфомой с высокими/низкими значениями MTV и TLG. Высокий MTV был статистически значимым предиктором снижения БСВ во всех включенных в метаанализ исследованиях, однако только в 4 из них этот параметр был связан со снижением ОВ. В четырех исследованиях высокие значения TLG были сопряжены со снижением БСВ, и в трех из них TLG был предиктором летального исхода.

Оценка качества исследований показала, что значительная их часть была подвержена риску систематической ошибки, в частности, только в 1 из них риск систематической ошибки был низкий, в 3 – средний и в 2 – высокий (рисунки 2).

Общий анализ данных 5 исследований ($n = 223$), в которых оценивалась связь MTV с ОВ пациентов, показал, что высокий показатель MTV был сопряжен с шестикратным увеличением ОР летального исхода ($OR = 6,18$ (3,15–12,11); показатель p -value для эффекта составил $< 0,001$; показатель p -value для гетерогенности – 0,72; $I^2 = 0\%$) (рисунок 3). По результатам анализа чувствительности, выполненного путем последовательного удаления каждого исследования и повторного анализа оставшегося набора данных, выявлено, что полученный результат является статистически значимым при исключении любого исследования из анализа. Включенные исследования характеризовались низкой гетерогенностью, риск систематической ошибки публикации также не

был статистически значимым (тест Эггера: $p = 0,298$; тест Бегга: $p = 0,900$).

На рисунке 4 представлена диаграмма “forest-plot”: метаанализ 4 исследований ($n = 183$), в которых оценивалась ОВ для пациентов с высоким и низким TLG. По результатам метаанализа установлено, что пациенты с высоким TLG имели в 8 раз больший ОР летального исхода в сравнении с пациентами с низким TLG ($OR = 8,06$ (3,35–19,39); $p < 0,001$). В анализе чувствительности полученный результат оставался неизменным при последовательном исключении исследований. Гетерогенность не достигла значимого уровня ($p = 0,82$; $I^2 = 0\%$), риск систематической ошибки публикации статистически не значим (тест Эггера: $p = 0,946$; тест Бегга: $p = 0,497$).

По результатам анализа 6 исследований ($n = 309$), в которых оценивалась связь MTV с БСВ, выявлено увеличение ОР рецидива/прогрессирования заболевания у пациентов с высоким MTV более чем в 5 раз ($OR = 5,68$ (3,21–10,07); значение p -value для эффекта составило $< 0,001$; значение p -value для гетерогенности – 0,83; $I^2 = 0\%$) (рисунок 5). Анализ чувствительности показал устойчивость полученных результатов. Отобранные исследования характеризовались низкой гетерогенностью, риск систематической ошибки публикации не был статистически значимым (тест Эггера: $p = 0,638$; тест Бегга: $p = 0,851$).

Общий анализ 5 исследований ($n = 269$) также показал, что риск рецидива/прогрессирования повышен в 5,8 раза у пациентов с высоким TLG ($OR = 5,75$ (2,99–11,06); $p < 0,001$) (рисунок 6). В анализе чувствительности полученный результат оставался неизменным при последовательном исключении исследований. Гетерогенность исследований

Таблица 2

ОВ и БСВ пациентов с лимфомой с низкими/высокими значениями количественных параметров MTV и TLG при инициальной ПЭТ/КТ

Table 2

OS and EFS of patients with lymphoma with low/high MTV and TLG in baseline positron emission tomography/computed tomography (PET/CT)

Исследование Study	ОВ OS						БСВ EFS					
	MTV, %		p -value	TLG, %		p -value	MTV, %		p -value	TLG, %		p -value
	высокий high	низкий low		высокий high	низкий low		высокий high	низкий low		высокий high	низкий low	
B. Mathew et al. (2020) [17]	50,0	85,0	0,017*	Н/д N/d	Н/д N/d	0,057	50,0	85,0	0,010*	Н/д N/d	Н/д N/d	0,153
J. Yang et al. (2020) [18]	66,5	92,9	0,119	56,3	88,9	0,120	56,3	88,9	0,036*	56,3	84,2	0,152
S. Chen et al. (2019) [19]	30,0	92,9	0,001*	14,2	93,5	$< 0,001$ *	50,0	92,9	0,001*	28,6	93,5	$< 0,001$ *
Y. Zhou et al. (2020) [20]	83,3	100,0	0,005*	83,3	100,0	0,005*	60,7	94,7	0,008*	57,7	95,2	0,004*
S. Milgrom et al. (2021) [21]	Н/д N/d	Н/д N/d	Н/д N/d	Н/д N/d	Н/д N/d	Н/д N/d	54,0	94,0%	$< 0,001$ *	62,0	93,0	0,001*
Z. Xiao et al. (2021) [22]	64,7	96,1	$< 0,001$ *	72,7	95,7	0,007*	64,7	96,1	$< 0,001$ *	72,7	95,7	0,006*

Примечание. * – различия статистически значимы; н/д – нет данных (не оценивалось).
Notes: * – statistically significant differences; n/d – no data.

Рисунок 2

Анализ качества включенных в метаанализ исследований – оценка риска систематической ошибки (bias) по доменам с использованием Кокрановского инструмента ROBINS-I tool

Figure 2

Quality assessment of the studies included in the meta-analysis: the risk of bias was assessed within specified domains using the Cochrane ROBINS-I tool

Исследование Study	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Итог Overall
B. Mathew et al. (2020)	+	+	+	–	!	+	+	–
J. Yang et al. (2020)	+	+	+	+	!	!	+	!
S. Chen et al. (2019)	+	+	+	!	+	+	+	!
Y. Zhou et al. (2020)	–	!	+	+	+	+	+	–
S. Milgrom et al. (2021)	+	+	+	+	+	!	+	!
Z. Xiao et al. (2021)	+	+	+	+	+	+	+	+
Домен Domain	Расшифровка Explanation							
D1	Риск влияния вмешивающихся факторов Bias due to confounding factors							
D2	Предвзятость при отборе участников Bias in the selection of study participants							
D3	Предвзятость при классификации групп Bias in group classification							
D4	Пропущенные данные Bias due to missing data							
D5	Предвзятость в оценке результатов Bias in the assessment of outcomes							
D6	Предвзятость в выборе сообщаемого результата Bias in the selection of the reported result							
D7	Отклонение от протокола Bias due to deviations from the protocol							

Рисунок 3

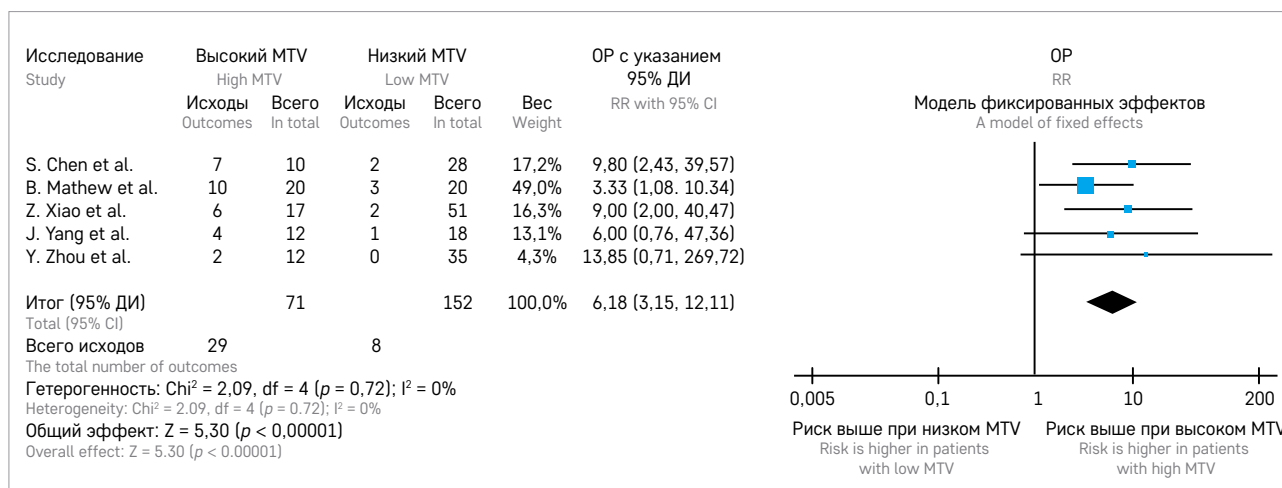
Диаграмма “forest-plot” и данные метаанализа ОВ у пациентов с детской лимфомой с низким/высоким инициальным MTV

График отображает исследование, размер выборки и число исходов, ОР, ДИ и значение p . Квадрат, показанный для каждого исследования, представляет собой ОР для отдельных испытаний, а соответствующая горизонтальная линия – его 95% ДИ. Ромб – это объединенный показатель ОР для всех исследований, его горизонталь отражает ДИ. Квадраты разного размера указывают на вес отдельных испытаний в анализе с учетом размера выборки и числа исходов

Figure 3

A forest plot and overall survival meta-analysis data for pediatric lymphoma patients with low/high initial MTV

The plot displays the names of the included studies, as well as sample size, the number of outcomes, relative risk (RR), CI, and p -value for each of the studies. The squares represent the RR for the individual studies, and the corresponding horizontal lines represent the 95% CI. The pooled RR for all of the studies is shown as a diamond; the width of the diamond indicates the CI. The size of the square reflects the weight of the study in the analysis which depends on the study sample size and the number of outcomes



была низкой ($p = 0,62$; $I^2 = 0\%$), риск систематической ошибки публикации статистически не значим (тест Эггера: $p = 0,746$; тест Бегга: $p = 0,624$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно недавно опубликованным данным, вопрос о том, могут ли MTV и TLG использоваться

в качестве прогностических индикаторов, остается спорным [10, 17–23]. В метаанализе Н. Wang и соавт. (2018) были оценены 535 взрослых пациентов с NK-/Т-клеточными лимфомами и высокие значения MTV были статистически значимо связаны как со сниженной БРВ (OR = 3,61 (1,96–6,65); $p < 0,001$), так и с высокой частотой летального исхода (OR = 3,20 (1,55–6,60); $p = 0,002$) [11]. В 2019 г. В. Guo и соавт.

Рисунок 4

Диаграмма “forest-plot” и данные метаанализа ОБ у пациентов с детской лимфомой с низким/высоким инициальным TLG

График отображает исследование, размер выборки и число исходов, ОР, ДИ и значение p . Квадрат, показанный для каждого исследования, представляет собой ОР для отдельных испытаний, а соответствующая горизонтальная линия – его 95% ДИ. Ромб – это объединенный ОР для всех исследований, его горизонталь отражает ДИ. Квадраты разного размера указывают на вес отдельных испытаний в анализе с учетом размера выборки и числа исходов

Figure 4

A forest plot and overall survival meta-analysis data for pediatric lymphoma patients with low/high initial TLG

The plot displays the names of the included studies, as well as sample size, the number of outcomes, RR, CI, and p -value for each of the studies. The squares represent the RR for the individual studies, and the corresponding horizontal lines represent the 95% CI. The pooled RR for all of the studies is shown as a diamond; the width of the diamond indicates the CI. The size of the square reflects the weight of the study in the analysis which depends on the study sample size and the number of outcomes

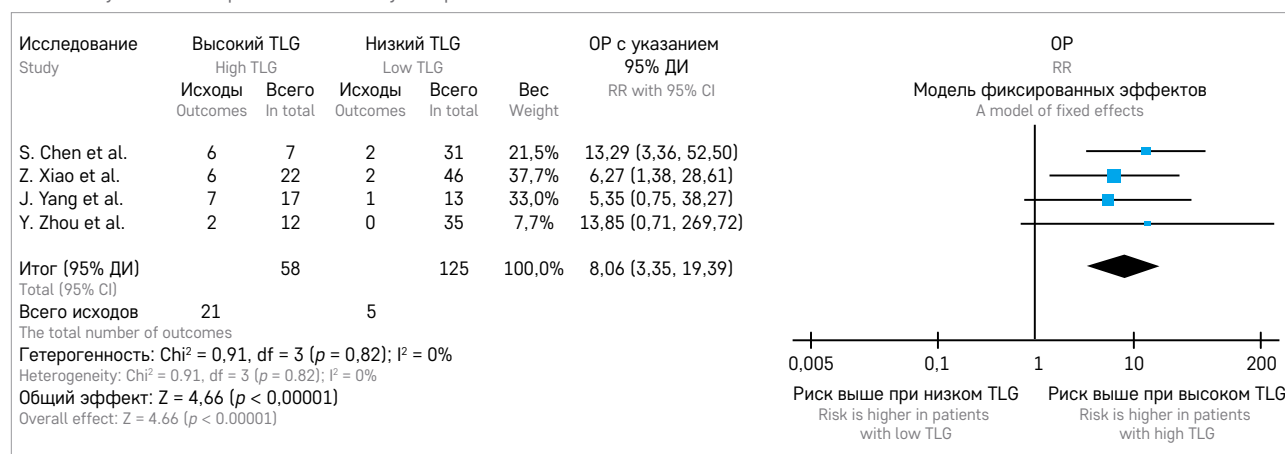


Рисунок 5

Диаграмма “forest-plot” и данные метаанализа БСВ у пациентов с детской лимфомой с низким/высоким инициальным MTV

График отображает исследование, размер выборки и число исходов, ОР, ДИ и значение p . Квадрат, показанный для каждого исследования, представляет собой ОР для отдельных испытаний, а соответствующая горизонтальная линия – его 95% ДИ. Ромб – это объединенный ОР для всех исследований, его горизонталь отражает ДИ. Квадраты разного размера указывают на вес отдельных испытаний в анализе с учетом размера выборки и числа исходов

Figure 5

A forest plot and event-free survival meta-analysis data for pediatric lymphoma patients with low/high initial MTV

The plot displays the names of the included studies, as well as sample size, the number of outcomes, RR, CI, and p -value for each of the studies. The squares represent the RR for the individual studies, and the corresponding horizontal lines represent the 95% CI. The pooled RR for all of the studies is shown as a diamond; the width of the diamond indicates the CI. The size of the square reflects the weight of the study in the analysis which depends on the study sample size and the number of outcomes

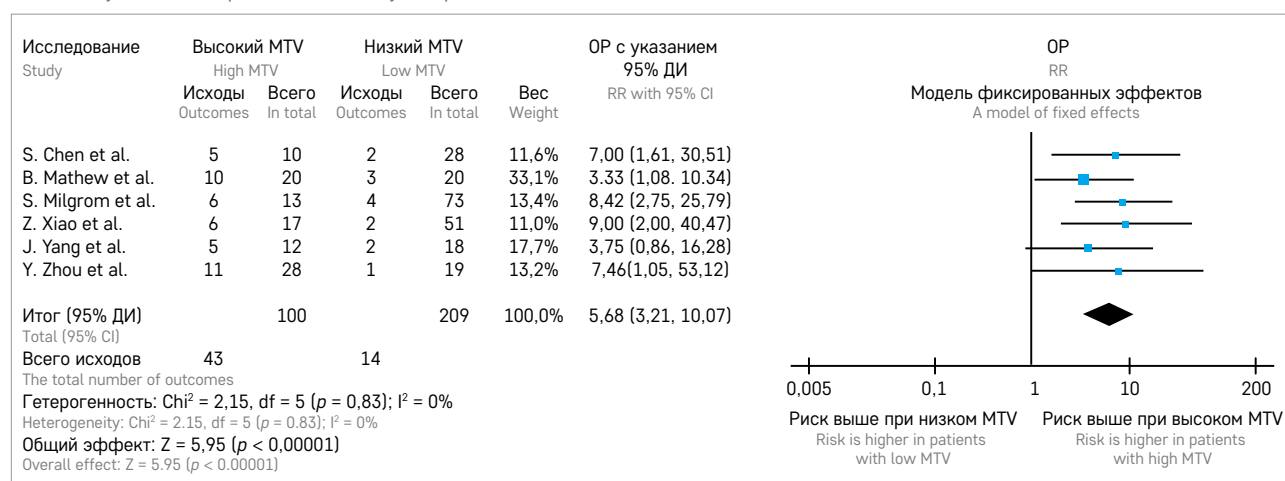


Рисунок 6

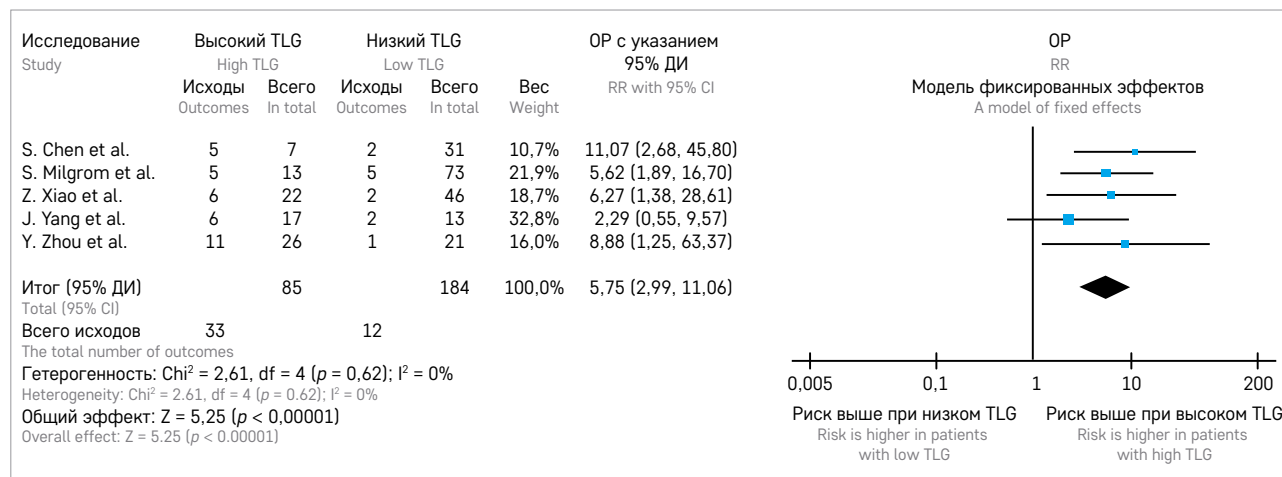
Диаграмма “forest-plot” и данные метаанализа БСВ у пациентов с детской лимфомой с низким/высоким инициальным TLG

График отображает исследование, размер выборки и число исходов, ОР, ДИ и значение p . Квадрат, показанный для каждого исследования, представляет собой ОР для отдельных испытаний, а соответствующая горизонтальная линия – его 95% ДИ. Ромб – это объединенный ОР для всех исследований, его горизонталь отражает ДИ. Квадраты разного размера указывают на вес отдельных испытаний в анализе с учетом размера выборки и числа исходов

Figure 6

A forest plot and event-free survival meta-analysis data for pediatric lymphoma patients with low/high initial TLG

The plot displays the names of the included studies, as well as sample size, the number of outcomes, RR, CI, and p -value for each of the studies. The squares represent the RR for the individual studies, and the corresponding horizontal lines represent the 95% CI. The pooled RR for all of the studies is shown as a diamond; the width of the diamond indicates the CI. The size of the square reflects the weight of the study in the analysis which depends on the study sample size and the number of outcomes



опубликовали метаанализ, в который были включены 2729 взрослых пациентов с лимфомами (444 (16,3%) больных ЛХ), авторы показали отрицательный эффект высокого инициального MTV на ВБП как для пациентов с ЛХ (ОР = 3,89 (2,19–6,90); $p < 0,001$), так и для больных НХЛ (ОР = 3,25 (1,75–6,07); $p < 0,001$) [12]. При выполнении метаанализа и всестороннего и систематического анализов имеющейся литературы было обнаружено, что высокое значение MTV при инициальной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является значимым предиктором рецидива/прогрессирования (ОР = 5,68 (3,21–10,07) и летального исхода (ОР = 6,18 (3,15–12,11) у детей с лимфомой ($p < 0,001$). Полученные значения ОР оказались выше, чем в метаанализах взрослых пациентов с лимфомой, что может являться следствием выбора различных точек отсечения.

Высокое значение TLG, определяемое при инициальном ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, по результатам нашего метаанализа, является значимым предиктором снижения ОВ (ОР = 8,06 (3,35–19,39); $p < 0,001$) и рецидива/прогрессирования (ОР = 5,75 (2,99–11,06); $p < 0,001$) у детей с лимфомой. В метаанализе Н. Wang и соавт. (2018) высокие значения TLG также были значимо связаны с низкими БРВ (ОР = 5,62 (1,94–16,33); $p = 0,001$) и ОВ (ОР = 7,76 (1,79–33,58); $p = 0,006$) [11]. Аналогичные результаты были получены и в метаанализе В. Guo и соавт. (2019) – высокий инициальный TLG был статистически значимо связан с худшей ОВ (ОР = 2,58 (1,33–5,01); $p = 0,005$) и ВБП (ОР = 2,99 (1,83–4,89); $p < 0,001$) у пациентов с НХЛ [12].

Следует отметить, что ни в одном из включенных в наш метаанализ исследований параметр SUV_{max} не был связан с ОВ и БСВ детей с лимфомами. Параметр SUV_{max} , используемый при оценке результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и нашедший широкое применение в качестве прогностического фактора при солидных опухолях, несмотря на простоту измерения и воспроизводимость, имеет свои недостатки. Так, значения SUV_{max} зависят от ряда факторов, в частности от введенной дозы препарата и времени накопления, массы тела пациента, уровня глюкозы в крови, калибровки томографа и др. [17]. Все это затрудняет стандартизацию, кроме того, SUV_{max} не может отражать реальный объем опухолевой нагрузки при системных опухолевых процессах, в том числе при лимфоме. Тем не менее в когорте взрослых пациентов с лимфомой, по данным метаанализа Н. Wang и соавт. (2018), высокие значения SUV_{max} сопряжены с повышением риска рецидива/прогрессирования (ОР = 2,78 (1,54–5,03); $p = 0,001$) и летального исхода (ОР = 4,78 (2,29–9,96); $p < 0,001$) [11].

Отсутствие значимой связи SUV_{max} с выживаемостью педиатрических пациентов с лимфомой может быть объяснено как меньшей мощностью исследований (малое число больных при малой величине реального эффекта), так и разнообразием вариантов лимфом, что требует рассмотрения в рамках отдельного исследования.

Говоря о методике количественного определения общего MTV, следует отметить, что пока не существует единого протокола оконтуривания очагов,

хотя воспроизводимость метода является ключом к надежной объемной сегментации опухоли. Европейская ассоциация ядерной медицины (EANM) рекомендует метод, основанный на использовании порогового значения SUV_{max} 41%. Этот метод был разработан для пациентов с ЛХ и диффузной В-крупноклеточной лимфомой и показал хорошую воспроизводимость [24]. Однако в исследованиях все еще используются различные подходы к измерению MTV, и каждый из них имеет свои преимущества и недостатки, что затрудняет выбор единого метода и количественного значения MTV.

Ограничения

Наше исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, все включенные исследования были ретроспективными, что может привести к искажению результатов и возникновению систематической ошибки. Во-вторых, точки отсечения для параметров MTV и TLG, по которым пациенты классифицировались на группы с низкими/высокими значениями, отличались во всех включенных исследованиях. В-третьих, несмотря на достаточно высокие медианные значения периода наблюдения во всех исследованиях (3 года и более), минимальный период наблюдения в работах J. Yang и соавт. (2020) и Y. Zhou и соавт. (2020) составил соответственно 1 мес и 3 мес, что может быть недостаточным для развития рецидива/прогрессирования или летального исхода. В-четвертых, отсутствие данных по выживаемости пациентов с высоким/низким TLG в работе B. Mathew и соавт. (2020), а также включение больных с разными типами лимфом в исследовании Y. Zhou и соавт. (2020) привело к высокому интегральному риску систематической ошибки (bias). Исходя из всего вышесказанного, клиническая значимость результатов данного метаанализа может быть ограничена.

Тем не менее представленный в нашей работе метаанализ педиатрических пациентов с лимфомой является первой попыткой оценить роль количественных параметров MTV и TLG при инициальном ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в прогнозировании выживаемости. Сильной стороной нашего исследования являются значительный объем выборки ($n = 309$) и низкая

статистическая гетерогенность включенных в анализ работ. При включении в метаанализ только исследований с низким/средним риском систематической ошибки результат (статистически значимые различия) оставался неизменным. Кроме того, риск систематической ошибки публикации (публикационная предвзятость), которая возникает вследствие тенденции к опубликованию статей только со статистически значимыми результатами и может являться важным источником ошибки, в нашем метаанализе не был статистически значимым.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный метаанализ показал, что высокие исходные значения MTV и TLG, оцениваемые с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, являются предикторами снижения ОВ и БСВ у детей с лимфомой. Полученные результаты позволят расширить существующие системы оценки рисков за счет включения параметров MTV и TLG для повышения их прогностической эффективности. Отсутствие связи между высоким уровнем SUV_{max} и выживаемостью детей с лимфомой, в отличие от взрослых пациентов, у которых SUV_{max} является значимым предиктором выживаемости, требует изучения в отдельном исследовании. Учитывая полученные результаты метаанализа, будущие клинические исследования у детей с разными видами лимфом должны быть направлены на определение того, как новые прогностические факторы могут быть интегрированы в различные прогностические модели в целях достижения лучшей стратификации пациентов на группы риска и выбора протокола лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

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

Myakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4779-1896>

Литература

1. Buhtoiarov I.N. Pediatric Lymphoma. *Pediatr Rev* 2017; 38 (9): 410–23.
2. Ward E., DeSantis C., Robbins A., Kohler B., Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2014; 64 (2): 83–103.
3. Cairo M., Auperin A., Perkins S.L., Pinkerton R., Harrison L., Goldman S., et al. Overall survival of children and adolescents with mature B cell non-Hodgkin lymphoma who had refractory or relapsed disease during or after treatment with FAB/LMB 96: a report from the FAB/LMB 96 study group. *Br J Haematol* 2018; 182 (6): 859–69.
4. Castellino S.M., Geiger A.M., Mertens A.C., Leisenring W.M., Tooze J.A., Goodman P., et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 2011; 117 (6): 1806–16.
5. London K., Cross S., Onikul E., Dalla-Pozza L., Howman-Giles R. 18F-FDG PET/CT in paediatric lymphoma: comparison with conventional imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(2): 274–84.
6. Barrington S.F., Mikhaeel N.G., Kostakoglu L., Meignan M., Hutchings M., Müller S.P., et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014; 32 (27): 3048–58.
7. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., Cavalli F., Schwartz L.H., Zucca E., et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32 (27): 3059–68.
8. Ferrari C., Niccoli Asabella A., Merenda N., Altini C., Fanelli M., Muggeo P., et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma: Predictive value of interim 18F-FDG PET/CT in therapy response assessment. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (5): e5973.
9. Kostakoglu L., Chauvie S. Metabolic tumor volume metrics in lymphoma. *Semin Nucl Med* 2018; 48 (1): 50–66.
10. Park Y.S., Lee S.M., Park J.S., Bae S.K., Shim H.K., Lee W.S., et al. Evaluating the Predictive Ability of Initial Staging F-18 FDG PET/CT for the Prognosis of Non-Hodgkin Malignant Lymphoma Patients Who Underwent Stem Cell Transplantation. *Nucl Med Mol Imaging* 2018; 52 (3): 216–23.
11. Wang H., Shen G., Jiang C., Li L., Cui F., Tian R. Prognostic value of baseline, interim and end-of-treatment 18F-FDG PET/CT parameters in extranodal natural killer/T-cell lymphoma: A meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13 (3): e0194435.
12. Guo B., Tan X., Ke Q., Cen H. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with lymphoma: A meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14 (1): e0210224.
13. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6 (7): e1000097.
14. Higgins J.P., Thomas J., Chandler J., Cumpston M., Li T., Page M.J., et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons; 2019.
15. Begg C.B., Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994; 50 (4): 1088–101.
16. Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315 (7109): 629–34.
17. Mathew B., Vijayasekharan K., Shah S., Purandare N.C., Agrawal A., Puranik A., et al. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT-Metabolic Parameters at Baseline and Interim Assessment in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Clin Nucl Med* 2020; 45 (3): 182–6.
18. Yang J., Yan J., Li J., Zhang H., Xu W. Prognostic value of metabolic parameters in baseline 18F-FDG PET/CT for pediatric lymphoblastic lymphoma. *Authorea Preprints* 2020.
19. Chen S., He K., Feng F., Wang S., Yin Y., Fu H., et al. Metabolic tumor burden on baseline 18F-FDG PET/CT improves risk stratification in pediatric patients with mature B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46 (9): 1830–9.
20. Zhou Y., Hong Z., Zhou M., Sang S., Zhang B., Li J., et al. Prognostic value of baseline 18F-FDG PET/CT metabolic parameters in paediatric lymphoma. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2020; 64 (1): 87–95.
21. Milgrom S.A., Kim J., Chirindel A., Kim J., Pei Q., Chen L., et al. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in children and adolescents with intermediate-risk Hodgkin lymphoma treated with chemo-radiation therapy: FDG-PET parameter analysis in a subgroup from COG AHOD0031. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (9): e29212.
22. Xiao Z., Mo Y., Long W., Li R., Li X., Wei Y., et al. Value of baseline and end of chemotherapy 18F-FDG PET/CT in pediatric patients with Burkitt lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2021; 62 (12): 2873–81.
23. Albano D., Bertoli M., Battistotti M., Rodella C., Statuto M., Giubbini R., et al. Prognostic role of pretreatment 18F-FDG PET/CT in primary brain lymphoma. *Ann Nucl Med* 2018; 32 (8): 532–41.
24. Meignan M., Sasanelli M., Casasnovas R.O., Luminari S., Fioroni F., Coriani C., et al. Metabolic tumour volumes measured at staging in lymphoma: methodological evaluation on phantom experiments and patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41 (6): 1113–22.

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 10.02.2022
Принята к печати 28.02.2022

Контактная информация:

Бойченко Эльмира Госмановна,
д-р мед. наук, заведующая отделением
онкогематологии СПб ГБУЗ «Детский
городской многопрофильный
клинический специализированный центр
высоких медицинских технологий»,
главный внештатный детский специалист
гематолог Комитета по здравоохранению
Санкт-Петербурга
Адрес: 198205, Санкт-Петербург,
ул. Авангардная, 14А
E-mail: boychenko-elmira@yandex.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-156-172

Хронический миелолейкоз у детей: редкая и уникальная болезнь

Э.Г. Бойченко

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

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) является редким для детского возраста заболеванием и составляет 2–3% лейкозием у детей до 15 лет. Вследствие низкой частоты ХМЛ и недостаточного количества достоверных данных, полученных в ходе клинических исследований, практические стандарты оказания помощи детям и подросткам с данным заболеванием, в отличие от взрослых, не разработаны. В некоторых странах дети с ХМЛ лечатся взрослыми гематологами. Многие детские онкогематологи следуют руководствам по лечению ХМЛ, предназначенным для взрослых. Тем не менее существуют четкие различия между ХМЛ у взрослых и детей как в отношении клинических проявлений и динамики заболевания, так и в плане биологии этого процесса, а также факторов организма-хозяина, которые должны приниматься во внимание при пожизненном лечении детского ХМЛ. Цель настоящего обзора – представить основные сведения об эпидемиологии, патофизиологии и клинико-лабораторных характеристиках ХМЛ и изложить современные подходы к диагностике и лечению этого заболевания у детей и подростков.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз у детей и подростков, диагностические критерии, эпидемиология, патофизиология, лечение

Бойченко Э.Г. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 156–172.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-156-172

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 10.02.2022
Accepted 28.02.2022

Correspondence:

Elmira G. Boychenko,
Dr. Med. Sci., Head of the Department
of Oncohematology at Saint Petersburg
Children's City Multidisciplinary Clinical
Specialized Center of High Medical
Technologies, Chief Pediatric Hematologist
of Saint Petersburg Healthcare Committee
Address: 14A Avangardnaya St.,
Saint-Petersburg, 198205, Russia
E-mail: boychenko-elmira@yandex.ru

Chronic myeloid leukemia in children: a rare and unique entity

E.G. Boychenko

Saint Petersburg Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg

Chronic myeloid leukemia (CML) rarely occurs in the first two decades of life, accounting for 2% to 3% of leukemias in children and adolescents. Because of a lack of robust clinical study evidence, management of CML in children is not standardized and often follows guidelines developed for adults. Children and young adults tend to have a more aggressive clinical presentation than older adults, and recent data indicate that some genetic differences exist in pediatric and adult CML. Because children with CML may receive tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy for many decades, and are exposed to TKIs during a period of active growth, the acute and long-term toxicities of this option should be carefully evaluated against the complications associated with lifelong use of TKIs. This review aims to outline the morphological, genetic and immuno-phenotypical findings of pediatric CML, and to recommend a uniform approach for the diagnostic procedures to be applied and for standardized treatment.

Key words: pediatric chronic myeloid leukemia, essential diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, treatment

Boychenko E.G. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 156–172.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-156-172

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) является приобретенным клональным миелопролиферативным заболеванием, берущим начало от плюрипотентной стволовой клетки костного мозга (КМ). ХМЛ характеризуется аномальной пролиферацией гранулоцитарных клеток, приводящей к значительному повышению количества лейкоцитов и спленомегалии [1–3].

Лейкемический клеточный клон характеризуется цитогенетической аномалией – филадельфийской хромосомой (Philadelphia (Ph¹) chromosome), представляющей собой реципрокную хромосомную транслокацию t(9;22)(q34.1;q11.2), которая генерирует слитный ген *BCR-ABL1* [4, 5].

Эпидемиология

ХМЛ является редким заболеванием в детском возрасте и составляет 2–3% лейкозием у детей до 15 лет и 9% у подростков от 15 до 19 лет.

В соответствии с эпидемиологическими данными, частота ХМЛ варьирует от 0,6 до 1,2 на 1 000 000 детского населения в год и увеличивается по мере взросления: ХМЛ встречается исключительно редко в младенчестве (0,6–0,7 на 1 000 000 детского населения в год), у пациентов в возрасте от 1 до 14 лет составляет 1,2 на 1 000 000 детского населения в год, у подростков от 15 до 19 лет достигает 2,1 на 1 000 000 [1, 2, 6].

В нескольких опубликованных обзорах по детскому ХМЛ показано преобладание мальчиков по сравнению с девочками, соотношение девочки:мальчики составляет 1,3:1,7 [7].

Этиология

Причины, приводящие к развитию ХМЛ у детей, неизвестны.

Поскольку частота детского ХМЛ не увеличивается у здоровых сиблингов и, что особенно

важно, у близнецов, нет данных о четкой семейной предрасположенности, и генетические факторы не имеют важного значения в этиологии ХМЛ [8–11].

Для взрослых фактором риска является ионизирующая радиация. Максимальное повышение частоты ХМЛ имело место у людей, переживших взрыв атомной бомбы в Хиросиме, по прошествии 6 лет, однако этого не наблюдалось после аварии на Чернобыльской АЭС. По-видимому, ХМЛ вызывает только экспозиция высокими дозами радиации [8, 9].

В фокус наиболее значимых этиологических факторов при детском ХМЛ с нарастающей частотой попадает роль мутированных так называемых миелоидных драйверных генов ("driver" genes: *ACD*,

ANKRD26, *CEBPA*, *DDX41*, *ETV6*, *GATA2*, *RUNX1*, *SRP72*, *TERC*, *TERT*, *TP53*) [12–14].

ХМЛ описан в качестве вторичного злокачественного заболевания у взрослых и детей, получивших химиолучевую терапию по поводу неходжкинских лимфом и лимфомы Ходжкина [15–18].

Патогенез

В основе патогенеза ХМЛ лежат молекулярные механизмы, инициирующиеся в результате образования Ph¹-хромосомы, открытой Peter Nowell в 1960 г. (рисунки 1). Она возникает в результате транслокации гена тирозинкиназы *ABL1* (Abelson) с хромосомы 9 на хромосому 22 к гену *BCR* (breakpoint cluster region). Эта транслокация кодирует в гемопоэтических стволовых клетках химерный онкоген *BCR-ABL1*, который

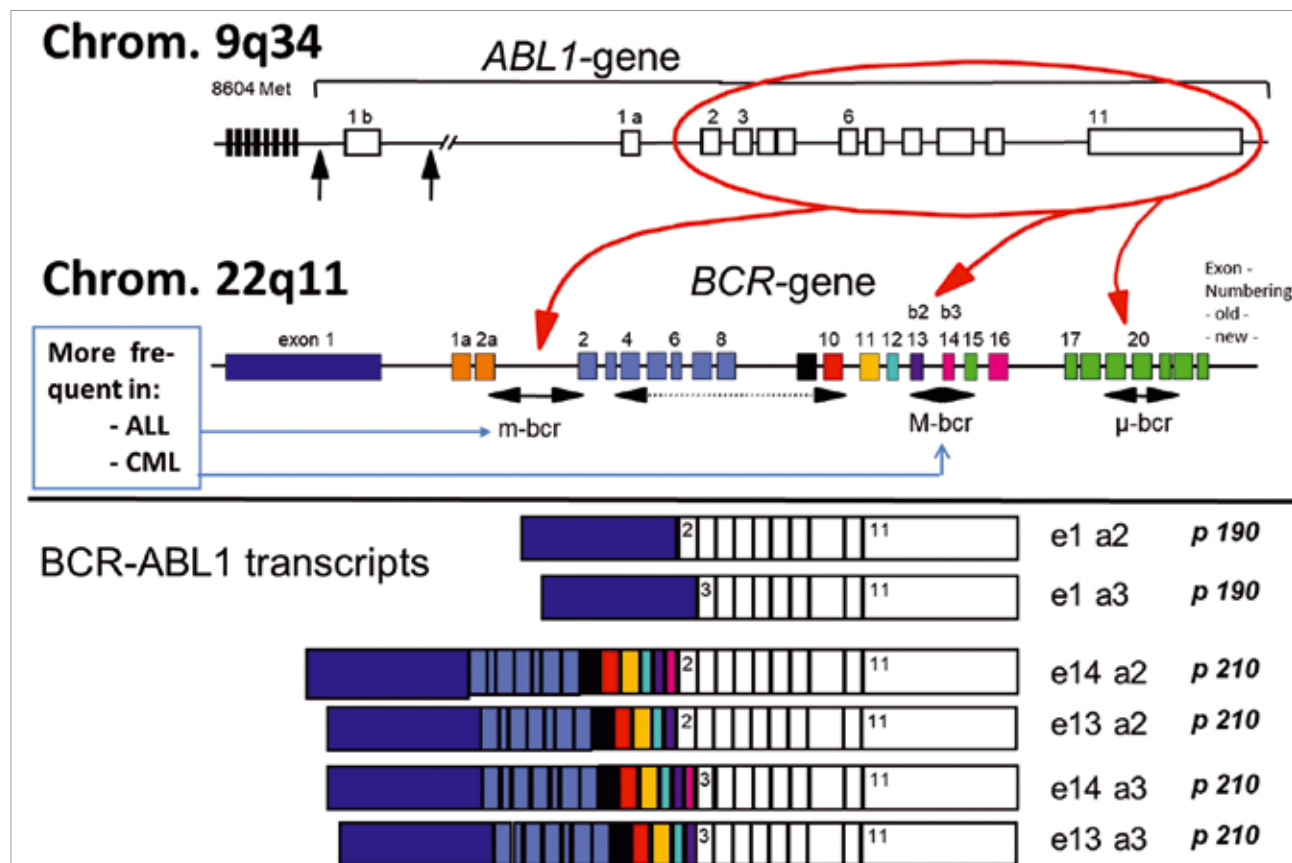
Рисунок 1

Механизм формирования слитного гена *BCR-ABL1*. Генные поломки и возникающие вследствие этого типы транскриптов

Указаны интронные разрывы (вертикальные черные стрелки) гена *ABL1* и гена *BCR* (горизонтальные черные стрелки), а также соответствующие слитные протеины (длина экзонов и интронов не соответствует шкале). Псевдоэкзоны 1a и 1b на гене *ABL1*, так же как и псевдоэкзоны 1a и 2a на гене *BCR*, отсекаются. При ХМЛ чаще всего геномные разрывы происходят в главном кластерном регионе (M-BCR), реже встречаются в малом регионе (m-BCR) и крайне редко – в микрорегионе (μ-BCR). Эти перестройки могут продуцировать 8 мРНК, которые транслируются в соответствующие протеины, вследствие альтернативного сплайсинга экзона 2 гена *ABL1* и 2 внутренних поломок в интронах 13 и 14 гена *BCR*. Дополнительные поломки (указаны точечными горизонтальными стрелками) описываются редко или только в единичных случаях

Figure 1

A mechanism of *BCR-ABL1* fusion gene formation. Genomic breakpoints and resulting transcript types. Intronic breakpoints of the *ABL1* gene (vertical black arrows) and of the *BCR* gene (black horizontal arrows) as well as the corresponding fusion proteins are shown (the length of exons and introns is not according to scale). Pseudoexons 1a and 1b on the *ABL1* gene as well as pseudoexons 1a and 2a on the *BCR* gene are spliced out. In chronic myeloid leukemia (CML), genomic breakpoints most commonly occur in the major breakpoint cluster region (M-BCR). They are found less frequently in the minor breakpoint cluster region (m-BCR) and only rarely observed within the micro breakpoint cluster region (μ-BCR). These rearrangements can produce eight different mRNAs which are translated into corresponding proteins because of alternate splicing of the *ABL1* gene exon 2 and because of two internal breakpoints in intron 13 and intron 14 of the *BCR* gene. Additional breakpoints (indicated by a dotted horizontal arrows) have been described rarely or only as single case



генерирует аномальный протеин с конституциональной тирозинкиназной активностью, лишенный домена ауто-ингибиции, являющийся патологическим драйвером, ответственным за пролиферативные и антиапоптотические сигналы, и способный инициировать и поддерживать заболевание. Приобретение гемопоэтической стволовой клеткой слитного гена *BCR-ABL1* приводит к ее полной автономности, независимости от внешних механизмов регуляции и трансформации в лейкоэмическую стволовую клетку (ЛСК) [19].

Подавляющее большинство (90–95%) детей с ХМЛ Ph¹-позитивны, т. е. их гемопоэтические клетки несут характерную реципрокную транслокацию t(9;22)(q34;q11). Около половины оставшихся пациентов, несмотря на отсутствие при стандартном кариотипировании характерной Ph¹-хромосомы, так же имеют слитный ген *BCR-ABL1* [5].

Независимо от изоформы, химерный протеин BCR-ABL1 оказывает прямое воздействие на онкогенные процессы вследствие дисрегуляции ABL1 и аномальной киназной активности, которая в физиологических условиях строго контролируется регулирующим N-терминальным регионом гена *ABL1*. Химерный ген *BCR-ABL1* теряет регуляторный регион, что наряду с потенцирующей активностью BCR приводит к активации *ABL1*.

В физиологических условиях ген *ABL1* выполняет множество функций, имеющих отношение к взаимодействию с другими протеинами, и участвует в ответах на многочисленные внеклеточные и внутриклеточные стимулы, играя ключевую роль в таких клеточных функциях, как регуляция клеточного цикла и апоптоз. Последствием формирования *BCR-ABL1* является повреждение клеточной адгезии к клеткам стромы и матриксу КМ, что приводит к активации основных митогенных путей наряду с ингибированием апоптоза [14].

Химерный ген *BCR-ABL1* активирует большое количество онкогенных сигнальных путей, включающих PI3K/AKT/mTOR, RAS/RAF/MEK/ERK и JAK/STAT [20], которые имеют отношение к трансформации здоровой клетки в неопластическую и принимают участие в патогенезе ХМЛ.

В целом многообразие *BCR-ABL1*-зависимых механизмов можно свести к следующим направлениям [21]:

- прерывание миелоидной дифференцировки;
- повышенная пролиферация;
- нестабильность генома;
- повреждение транскрипции и трансляции;
- активированное самообновление и самоподдержание;
- нарушение клеточной адгезии и подвижности;
- устойчивость к апоптозу;
- ингибирование опухолевой супрессии.

У всех пациентов, длительно получающих терапию ингибиторами тирозинкиназ (ИТК), ЛСК персистируют, поскольку они резистентны к действию ИТК. Костномозговое микроокружение, которое генерирует сигналы, поддерживающие ЛСК, а также дополнительные автономные клеточные генетические изменения, не зависящие от *BCR-ABL1*, и эпигенетические повреждения вносят вклад в следующие события:

- персистенцию резервуара покоящихся ЛСК;
- первичную или приобретенную рефрактерность к ИТК;
- прогрессию в фатальную стадию бластного криза (БК) [22, 23].

Подтипы хронического миелолейкоза

В гене *ABL1* на хромосоме 9q34 обнаружен 1 большой регион множественных разрывов ДНК (около 200 kb), в то время как на хромосоме 22q11 присутствуют 3 кластера геномных разрывов в гене *BCR* (breakpoint cluster region) (рисунки 1). При детском ХМЛ, как и у взрослых, подавляющее большинство геномных разрывов сосредоточено в главном (major) кластерном регионе *BCR* (M-BCR), в то время как альтернативные, менее часто встречаемые поломки сгруппированы в малом (minor) *BCR* (m-BCR) и очень редко в так называемом микро (micro) *BCR* (μ-BCR) [5, 14, 24–26]. Регионы M-BCR, m-BCR и μ-BCR ассоциированы с p190, p210 и p230 BCR-ABL1-слитными протеинами соответственно [27].

Эти 3 хорошо идентифицированных региона множественных геномных разрывов в гене *BCR* могут продуцировать как минимум 8 различных мРНК слитных транскриптов (M-BCR, p210: e14a2, e13a2, e14a3, e13a3; m-BCR, p190: e1a2, e1a3; μ-BCR, p230: e19a2, e19a3) вследствие альтернативного сплайсинга гена *ABL1* (сплайсинг к экзону 2 или экзону 3) и из-за того, что регион M-BCR состоит из 2 интронных областей (интрон 13 и интрон 14).

При хронической фазе (ХФ) ХМЛ типы транскриптов e13a2 и e14a2 присутствуют с частотой около 95%.

В моноцентровом исследовании по детскому ХМЛ ($n = 146$) было установлено, что у 38% пациентов имел место транскрипт e13a2, у 36% – транскрипт e14a2, в то время как оставшиеся 26% экспрессировали оба транскрипта вследствие альтернативного сплайсинга [24].

Международный анализ пациентов всех возрастов ($n = 45\,503$) показал, что транскрипт e13a2 определяется чаще у мужчин (39,2%), чем у женщин (36,2%) и коррелирует с возрастом, уменьшаясь с 39,6% у детей и подростков до 31,6% у пациентов старше 80 лет [28].

Точное определение изотипа транскрипта *BCR-ABL1* позволяет в последующем корректно проводить мониторинг ответа на проводимую терапию ИТК.

Генетические различия хронического миелолейкоза у детей и взрослых

ХМЛ у взрослых и детей характеризуется наличием слитного гена *BCR-ABL1* с формированием зоны множественных разрывов ДНК в одном и том же главном кластерном регионе (М-BCR) гена *BCR* на хромосоме 22 и распространяется на ген *ABL1*. Тем не менее современные данные свидетельствуют о существовании генетических различий при ХМЛ у детей по сравнению со взрослыми [24, 29].

Известно, что онкоген *BCR-ABL1* функционирует не изолированно, но в содружестве с другими генами [30, 31].

Молекулярные исследования указывают на то, что при ХМЛ у детей имеет место более высокая пропорция мутированных опухолевых драйверных онкогенов [32].

Например, у 60% пациентов детского возраста выявляются мутации гена *ASXL1* по сравнению с 15% у взрослых [12].

Дополнительные биологические различия заключаются в характере распределения мутаций гена *BCR-ABL1*: дети с ХФ ХМЛ демонстрируют отличный от взрослых характер распределения мутаций. При ХМЛ у взрослых определяется одиночный кластер в первом центромерном регионе гена *BCR*, в то время как при детском ХМЛ имеет место бимодальное распределение поломок [14, 29]. Количество сайтов слияния ДНК в пределах региона М-BCR значительно повышено в области центромера при взрослом ХМЛ, в то время как при детском ХМЛ определяется второй кластер в теломерных областях. Последний паттерн подобен распределению, наблюдаемому при Ph⁺ остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у взрослых [33, 34].

Бимодальное распределение поломок гена *BCR* сменяется на взрослый вариант в возрасте 13 лет, что, по-видимому, ассоциируется с началом полового созревания (рисунок 2).

Принимая во внимание разную частоту ХМЛ у детей и подростков по сравнению со взрослыми, можно предположить, что за инициирование транслокации в каждой возрастной когорте ответственны разные механизмы. Различия в мутационном профиле имеют отношение к факторам организ-

Рисунок 2

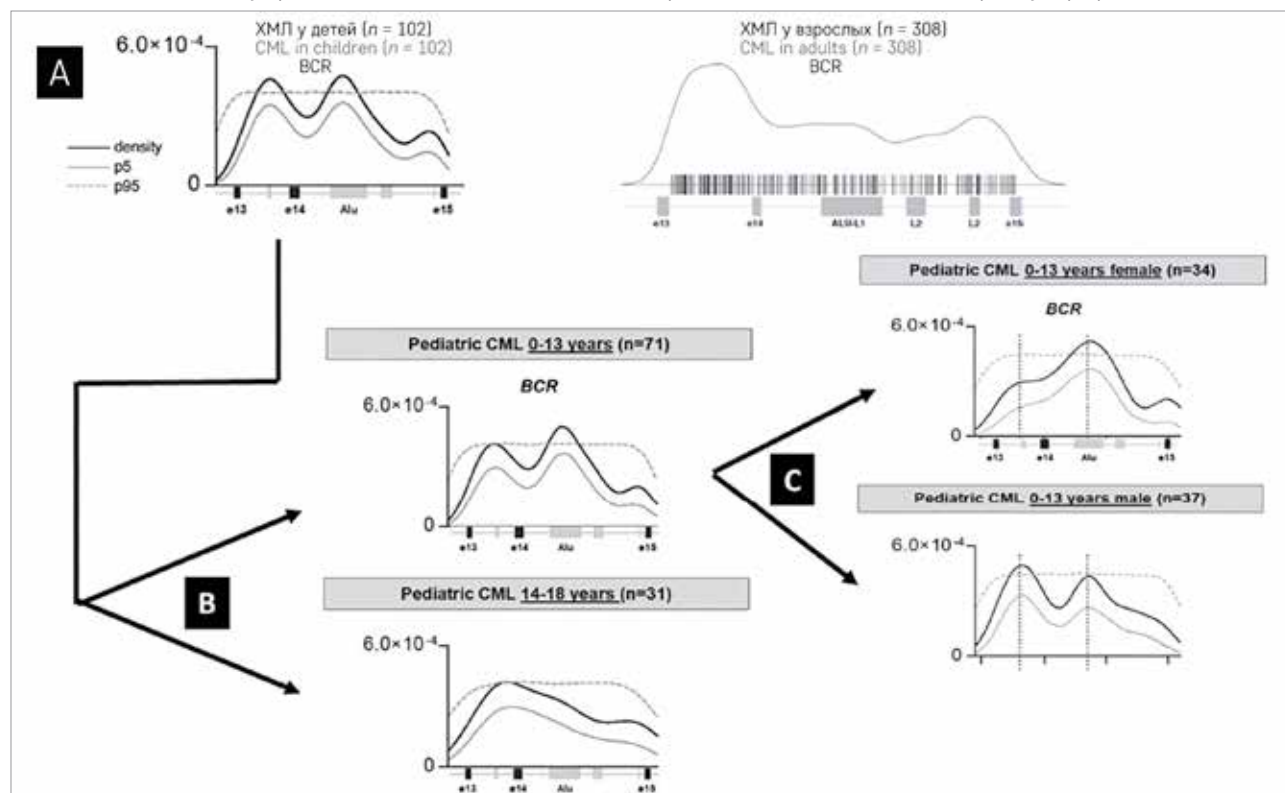
Распределение мутаций в гене *BCR* и анализ плотности по Kernel

При сравнении 102 образцов детского ХМЛ с 308 образцами взрослых пациентов с ХМЛ у детей установлено бимодальное распределение, которое также обнаружено при Ph⁺ ОЛЛ (В). Бимодальный тип чаще обнаруживается у детей в препубертатном возрасте

Figure 2

An illustration showing the distribution of mutations in the *BCR* gene and Kernel density analysis

The pattern in 102 pediatric patients with CML is compared to 308 adult patients with CML. Pediatric CML shows a bimodal distribution which is also found in Ph⁺ acute lymphoblastic leukemia (B). The bimodal breakpoint distribution is seen more frequently in prepubertal children



ма-хозяина и клеточной биологии ХМЛ, что может определять более агрессивные клинические характеристики детского ХМЛ и склонность к более быстрой прогрессии заболевания [1].

Диагностика

Морфология и цитогенетика КМ являются абсолютной основой для установления диагноза ХМЛ [35, 36].

Морфологически ХМЛ характеризуется гиперцеллюлярным КМ и аномально высоким уровнем как морфологически достигших терминальной дифференцировки гранулоцитов, так и созревающих форм, что ассоциируется со спленомегалией у более 60% заболевших детей. Подсчет пропорции бластных клеток лежит в основе корректного определения стадии заболевания (ХФ, фаза акселерации (АФ), БК) [5].

Цитогенетическое исследование идентифицирует Ph¹-хромосому. Кариотипирование также необходимо для определения дополнительных хромосомных аберраций, которые являются фактором более неблагоприятного прогноза [35, 37].

Трепанобиопсия КМ не является обязательным исследованием, хотя позволяет оценить степень фиброза, а также обнаружить очаговые скопления бластных клеток, которые не видны при просмотре мазка КМ. Оба признака имеют прогностическое значение [38–41].

Присутствие Ph¹-хромосомы или транскрипта *BCR-ABL1* четко отграничивает ХМЛ от других миело-пролиферативных неоплазий [42].

Если при молекулярно-генетическом исследовании выявлен *BCR-ABL1*, но при цитогенетическом исследовании Ph¹-хромосома не обнаружена, требуется проведение флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). На момент установления диагноза необходимо выполнить полимеразную цепную реакцию с обратной транскриптазой (reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR) для определения типа транскрипта *BCR-ABL1*. Идентификация соответствующих слитным транскриптам различных форм мРНК является основой для количественного мониторинга ответа на проводимую терапию ИТК [43, 44].

Около 5% пациентов могут иметь необычные типы транскрипта *BCR-ABL1* с потерей экзона 2 гена *ABL1* или с атипичной поломкой гена *BCR* [28].

Основополагающие клинические и лабораторные исследования при ХМЛ:

- измерение размеров селезенки, печени (в сантиметрах от края реберной дуги при спокойном дыхании);
- исключение экстрамедуллярных проявлений ХМЛ (лимфатические узлы, кожа, кости и т. д.);

- клинический анализ крови с ручным подсчетом лейкоцитарной формулы в процентах (бласты, созревающие и зрелые формы гранулоцитов, эозинофилы и базофилы), который должен быть выполнен до начала любой терапии;

- пункция КМ;
- кариотипирование с выявлением Ph¹-хромосомы, включая дополнительные хромосомные аберрации, потерю хромосом, дериваты хромосомы 9;
- молекулярно-генетическое исследование посредством RT-PCR в целях определения гена *BCR-ABL1* и типа транскрипта слитного гена.

Учет следующих критериев желателен при установлении диагноза ХМЛ *BCR-ABL1*:

1) для оптимального мониторинга ответа на терапию:

- пол, возраст, вес, рост в корреляции с назначенной дозой ИТК [45];
- идентификация мутаций в киназном домене *BCR-ABL1* у пациентов с ХМЛ в АФ и БК;
- идентификация мутации *BCR-ABL1* на геномном (ДНК) уровне [46–51];

2) для сравнения данных по детскому ХМЛ в международных исследованиях:

- трепанобиопсия (степень фиброза, бластные скопления);
- в связи с редкостью ХМЛ у детей все пациенты должны быть включены в международные исследования и в Международный педиатрический регистр ХМЛ [52];
- для сравнения уровней мРНК *BCR-ABL1* при подсчете ответа на терапию данные разных лабораторий должны соответствовать международному стандарту (International Standard) [53, 54].

Клиника

Существует ряд исследований, демонстрирующих клинические признаки ХМЛ у детей [2, 7, 55], на основании которых высказывается предположение о том, что различия взрослого и детского ХМЛ имеют связь с факторами организма-хозяина и биологией лейкемической клетки [1].

Тем не менее имеются лишь немногочисленные данные, поддерживающие это предположение, и считается, что биология ХМЛ у детей и взрослых идентична. Очевидно, что детский организм, быстро развивающийся и растущий, может оказывать влияние на развитие ХМЛ, ответ на терапию и нежелательные эффекты лечения.

ХМЛ у детей, подростков и молодых взрослых имеет тенденцию к более агрессивному клиническому проявлению, чем у взрослых [1, 2, 7, 56].

Дети демонстрируют более выраженные признаки болезни, такие как большой размер селезенки в соотношении с массой тела, более высокие коли-

чества лейкоцитов и тромбоцитов, а также более частый дебют с продвинутых фаз заболевания [1, 5].

Исторически выделяют 3 фазы ХМЛ, отражающие агрессивность заболевания [14]. ХФ является самой частой, индолентной и клинически стабильной фазой ХМЛ, которая может продолжаться в течение нескольких лет. Миелоидные клетки дифференцированы, бластные клетки в КМ не превышают 10%, ответ на терапию хороший.

При отсутствии лечения ХФ обычно прогрессирует в АФ: прогрессивно нарастает количество клеток в КМ, доля бластных клеток составляет 10–19%. При кариотипировании помимо Ph¹-хромосомы могут определяться дополнительные хромосомные аберрации. Ответ на терапию становится хуже. Из АФ лейкопения прогрессирует в фазу БК, когда количество бластных клеток в КМ превышает 20% и морфологическая картина не отличается от острого лейкоза. Бласты при БК могут иметь как миелоидный, так и лимфоидный иммунофенотип. Ответ на терапию неудовлетворительный.

Идентификация фазы ХМЛ определяет лечебную тактику.

Количественные и морфологические критерии разных фаз ХМЛ, установленные Всемирной организацией здравоохранения (World Health Organization, WHO) и Европейской организацией European LeukemiaNet (ELN), представлены в таблице 1.

В критериях WHO и ELN существуют различия в определении АФ и БК:

WHO-критерии для БК: 20% бластных клеток в крови или КМ, экстрамедуллярная пролиферация бластов или крупные очаги или кластеры бластных клеток в КМ, в то время как ELN предлагает для БК порог в 30% бластных клеток.

ELN-критерии прежде были рекомендованы для детского ХМЛ международной группой BFM (Berlin–Frankfurt–Muenster), поскольку эти критерии использовались в подавляющем большинстве рандомизированных клинических исследований у взрослых. Недавно опубликованные рекомендации по диагностике и лечению ХМЛ Children's Oncology Group (COG) используют критерии National Comprehensive Cancer Network (NCCN), которые основаны на критериях WHO. В то же время следует отметить, что в отношении вероятности ответа на ИТК критерии ELN выглядят адекватнее.

Дифференциальный диагноз

В случае подозрения на ХМЛ и отсутствия Ph¹-хромосомы и транскрипта *BCR-ABL1* в первую очередь необходимо исключить незлокачественные гематологические заболевания, которые по клинической и гематологической картине могут напоминать ХМЛ.

Таблица 1

Сравнение критериев, установленных ELN и WHO для определения фазы ХМЛ

Table 1

A comparison of the criteria established by the European LeukemiaNet (ELN) and the World Health Organization (WHO) for the definition of CML

ELN	Фаза Phase	WHO
1) < 10% бластов в КМ или ПК; 2) нет совпадения с критериями для АФ и БК 1) < 10% blasts in BM or PB; 2) no criteria fulfilled for AP or BC	ХФ CP	1) < 10% бластов в КМ или ПК; 2) нет совпадения с критериями для АФ и БК 1) < 10% blasts in BM or PB; 2) no criteria fulfilled for AP or BC
1) Персистирующая тромбоцитопения < 100 × 10 ⁹ /л, не связанная с терапией; 2) > 20% базофилов в ПК; 3) 15–29% бластов в ПК и/или КМ; 4) сумма миелобластов и промиелоцитов > 30% в ПК или КМ с пропорцией бластов < 30% 1) Persistent thrombocytopenia < 100 × 10 ⁹ /L, unrelated to therapy; 2) > 20% basophils in PB; 3) 15–29% blasts in PB and/or BM; 4) the sum of myeloblasts and promyelocytes > 30% in PB or BM with the proportion of blasts < 30%	АФ AP	1) Персистирующее увеличение лейкоцитов > 10 × 10 ⁹ /л, не поддающееся терапии; 2) персистирующая или нарастающая спленомегалия, не поддающаяся терапии; 3) персистирующий тромбоцитоз > 1000 × 10 ⁹ /л, не поддающийся терапии; 4) персистирующая тромбоцитопения < 100 × 10 ⁹ /л, не связанная с терапией; 5) > 20% базофилов в ПК; 6) 10–19% бластов в ПК и/или КМ; 7) дополнительные хромосомные аномалии в Ph ⁺ клетках (трисомия 8, изохромосома 17q, трисомия 19, комплексный кариотип или аномалии 3q26.2); 8) любые новые клональные хромосомные аномалии в Ph ⁺ -клетках, которые появляются в процессе терапии 1) Persistent or increasing WBC count > 10 × 10 ⁹ /L, unresponsive to therapy; 2) persistent or increasing splenomegaly, unresponsive to therapy; 3) persistent thrombocytosis > 1000 × 10 ⁹ /L, unresponsive to therapy; 4) persistent thrombocytopenia < 100 × 10 ⁹ /L, unrelated to therapy; 5) > 20% basophils in PB; 6) 10–19% blasts in PB and/or BM; 7) additional chromosomal abnormalities in Ph ⁺ cells (trisomy 8, isochromosome 17q, trisomy 19, complex karyotype, or abnormalities of 3q26.2); 8) Any new clonal chromosomal abnormality in Ph ⁺ cells that occurs during therapy
1) ≥ 30% бластов в ПК и/или КМ; 2) экстрамедуллярные инфильтраты бластными клетками (за исключением печени и селезенки) 1) ≥ 30% blasts in PB and/or BM; 2) extramedullary infiltrates of blast cells (with the exception of liver and spleen)	БК BC	1) ≥ 20% бластов в ПК и/или КМ; 2) присутствие экстрамедуллярных скоплений бластов (за исключением печени и селезенки) 1) ≥ 20% blasts in PB and/or BM; 2) the presence of an extramedullary accumulation of blasts (with the exception of liver and spleen)

Примечание. Здесь и в таблице 2: ПК – периферическая кровь.

Notes. Here and in Table 2: CP – chronic phase; BM – bone marrow; PB – peripheral blood; AP – accelerated phase; BC – blast crisis.

Лейкемоидная реакция

Лейкемоидная реакция (ЛР) наблюдается у пациентов с лейкоцитозом $50,0 \times 10^9/\text{л}$ и значительным повышением количества зрелых нейтрофилов со сдвигом влево [57]. Отличить ЛР от ХМЛ позволяют такие лабораторные данные, как токсогенная зернистость гранулоцитов, тельца Деле в гранулоцитах, отсутствие базофилии, нормальная или повышенная щелочная фосфатаза в лейкоцитах [58]. При ЛР количество базофилов остается нормальным и редко наблюдается спленомегалия.

Анамнез и клинические данные помогают в установлении генеза ЛР, который отличается чрезвычайно гетерогенным спектром инициирующих агентов: инфекционные заболевания (*S. aureus*, *S. pneumoniae*), воспалительные синдромы (например, гломерулонефрит), злокачественные заболевания, лекарственные агенты (например, кортикостероиды могут вызвать продолжительную нейтрофилию с выраженным сдвигом влево), интоксикации (печеночная недостаточность), тяжелое кровотечение и острый гемолиз [59].

Без кариотипирования ХМЛ может быть трудно отличим от других классических миелопролиферативных заболеваний.

Истинная полицитемия

Истинная полицитемия в ассоциации с дефицитом железа (например, девочки-подростки с гиперменоррагией) может манифестировать с лейкоцитоза и тромбоцитоза при нормальных показателях гемоглобина и гематокрита. Изолированная мегакариоцитарная гиперплазия с тромбоцитозом и спленомегалией может быть выявлена при эссенциальной тромбоцитемии. У таких пациентов имеет место минимальная или умеренно выраженная лимфаденопатия, уровень лейкоцитов ниже $25,000 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствие Ph-аномалии. В таких случаях, принимая во внимание типичный для детских миелопролиферативных неоплазий мутационный профиль, показано определение мутаций гена *JAK2 V617F* и гена *CALR* [60].

Первичный, идиопатический миелофиброз

Первичный, идиопатический миелофиброз (ПМФ/ИМФ) встречается крайне редко у детей [61], хотя в литературе описаны спорадические случаи ПМФ/ИМФ [62]. Существуют различия в морфологических характеристиках этого заболевания у детей по сравнению со взрослыми: частое присутствие эозинофилии в КМ, мегакариоцитарная дисплазия, характеризующаяся гиполобулированными мегакариоцитами с гиперхромными ядрами и микромегакариоцитами, а также исключительно низкая степень коллагенового фиброза КМ и отсутствие выражен-

ного остеосклероза. Обращает на себя внимание тот факт, что ни у одного из 40 описанных в мире детских случаев ПМФ/ИМФ не было идентифицировано ранее описанной мутации *JAK2 V617F* [63].

Миелодиспластический синдром

Подавляющее большинство случаев детского миелодиспластического синдрома (МДС) на момент презентации характеризуются панцитопенией, вовлекающей все 3 линии гемопоэза, хотя в некоторых случаях могут иметь место цитопении в пределах одной линии или макроцитоз [42]. В отличие от ХМЛ лейкоцитоз для МДС, как правило, не характерен. У некоторых пациентов может определяться умеренная гепатоспленомегалия, хотя у большинства детей органомегалии нет. Цитогенетические aberrации (моносомия 7, трисомия 8, 5q-, трисомия 21) выявляются в 55–75% случаев МДС. При морфологическом исследовании КМ для детей характерна следующая картина: КМ гипо- или нормоклеточный, редко – гиперклеточный, наблюдаются макроцитарный эритропоэз, дизгранулопоэз, мегакариоцитарная дисплазия (при этом следует заметить, что мелкие мегакариоциты могут быть и при ХМЛ). Типичными признаками МДС, которых не бывает при ХМЛ, являются необычно крупные мегакариоциты и дизгранулопоэз.

Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз

Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ) типично диагностируется у детей первого года жизни и далее до 5 лет с последующим спадом заболеваемости. Пациенты манифестируют лихорадкой, признаками инфекционного процесса, бледностью, кровоточивостью, гепато- или спленомегалией, лимфаденопатией и кожными высыпаниями [42]. Гемограмма характеризуется лейкоцитозом с абсолютным моноцитозом, анемией и тромбоцитопенией и часто даже более полезна для установления диагноза, чем миелограмма, для которой моноцитоз не является постоянной величиной. К дополнительным признакам ЮММЛ, не характерным для ХМЛ, относятся повышенный уровень фетального гемоглобина и нормальный кариотип [64]. ЮММЛ принадлежит к группе так называемых RAS-патий (RASopathies) – заболеваний, при которых мутации рецепторов RAS-каскада передачи сигнала обнаруживаются приблизительно у 90% пациентов [65].

Миелоидная гиперплазия

Чрезвычайно редко дети могут поступать с миелоидной гиперплазией, которая вовлекает почти исключительно нейтрофильную, эозинофильную и базофильную клеточные линии. Эти пациенты описываются как больные с хронической нейтрофильной,

эозинофильной и базофильной лейкоемией, у них нет Ph¹-хромосомы или гена *BCR-ABL1*. WHO относит миелопрролиферативные заболевания с эозинофилией и активированными рецепторами фактора роста тромбоцитов и фактора роста фибробластов к отдельной категории [66]. Изредка эти миелоидные неоплазии манифестируют на первых годах жизни ребенка лейкоцитозом и органомегалией и требуют проведения дифференциального диагноза с ЮММЛ и ХМЛ с эозинофилией [64, 67, 68].

Прогноз

Прогноз у взрослых пациентов может быть определен в соответствии с прогностическими шкалами Sokal, Hasford, EUTOS, основанными на клинических и биологических характеристиках заболевания на момент установления диагноза [69, 70].

Тем не менее их применение у детей с ХМЛ ограничено, и только шкала EUTOS Long Term Survival (ELTS) демонстрирует большее, чем другие шкалы, соответствие в отношении выживаемости без прогрессии (progression free survival), но не общей выживаемости (overall survival) и может быть инкорпорирована в терапевтическую стратегию при детском ХМЛ [71].

Кроме того, динамика снижения уровней специфических изоформ транскриптов в течение первых месяцев от начала терапии ИТК может идентифицировать детей, нуждающихся в применении альтернативной терапевтической стратегии [72].

Лечение

Принимая во внимание редкость заболевания и скудность данных клинических исследований, современные рекомендации по лечению ХМЛ у детей основываются на исследованиях и практических рекомендациях для взрослых с ХМЛ [1, 2, 6, 7, 35, 56, 73].

Внедрение ИТК в лечебную практику за последние 20 лет драматически изменило терапевтические возможности при ХМЛ, увеличив продолжительность жизни взрослых до идентичной представителям их возраста в здоровой популяции [74]. Клиническое использование иматиниба также улучшило выживаемость и у детей [75–77]. ИТК на сегодняшний день являются стандартом терапии для пациентов с ХМЛ в ХФ [73, 78].

В настоящее время у взрослых в качестве терапии первой линии одобрены 4 ИТК: иматиниб, дазатиниб, нилотиниб и бозутиниб. Для детей Федеральным управлением лекарственных препаратов и продуктов питания США (FDA) и Европейским лекарственным агентством в качестве терапии первой линии одобрены помимо иматиниба также дазатиниб и нилотиниб (ИТК второго поколения, 2П-ИТК), что

расширило возможности лечения и сделало трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) терапией третьей линии [79, 80].

Дазатиниб был утвержден FDA для терапии первой и второй линий у детей с ХФ ХМЛ в 2017 г. [79], а нилотиниб – для детей старше 1 года в 2018 г. [80, 81], бозутиниб в настоящее время проходит клинические испытания у детей [82]. Появление новых ИТК расширяет терапевтические возможности в случае субоптимального ответа. 2П-ИТК у взрослых индуцируют более быстрый и глубокий молекулярный ответ, но не оказывают влияния на выживаемость без болезни (disease free survival) [83, 84].

Ограниченные данные по детям с ХМЛ демонстрируют, что при использовании 2П-ИТК молекулярный ответ через 6 и 12 мес более глубокий, но через 18 мес одинаков у иматиниба и 2П-ИТК [79, 80].

Несколько аспектов должны учитываться при выборе конкретного препарата ИТК. К ним относятся доступность препаратов, удобство назначения и профиль токсичности, кроме того, должны быть приняты во внимание и финансовые аспекты.

Например, иматиниб и дазатиниб назначаются 1 раз в день и их прием не зависит от приема пищи, в то время как нилотиниб назначается 2 раза в день натощак. Эти ограничения могут быть препятствием у детей и подростков в зависимости от их стиля жизни. Стоимость генерического иматиниба существенно ниже, чем оригинального [85], а стоимость 2П-ИТК значительно выше, чем иматиниба [86].

В педиатрии накоплено больше опыта в отношении эффективности, профиля токсичности и нежелательных эффектов иматиниба по сравнению с другими ИТК [75–77].

У взрослых 2П-ИТК демонстрируют более выраженную токсичность, включая умеренное количество серьезных сосудистых тромбозов [87, 88].

У детей не было зарегистрировано серьезных кардиоваскулярных осложнений ИТК [79, 80], и 2П-ИТК могут быть у них хорошей опцией для терапии первой линии. Тем не менее время наблюдения за отдаленными эффектами 2П-ИТК у детей ограничено несколькими годами и, возможно, что нежелательные эффекты манифестируют через несколько лет экспозиции этими лекарственными средствами. Пожизненное лечение ИТК может оказывать значительное влияние на качество жизни пациентов, поэтому стратегии, направленные на минимизацию долговременной токсичности, даже более важны для детей, чем для взрослых.

Важным является вопрос о том, когда переходить на другой препарат ИТК. На сегодняшний день не существует специфичных для детей критериев оценки ответа на терапию и для этого могут быть использованы руководства NCCN или критерии ELN.

Ситуация, когда пациент через 12 мес от начала терапии демонстрирует уровень транскрипта *BCR-ABL1* 2,5%, расценивается как субоптимальный ответ на инициальную терапию ИТК и считается признаком резистентности к ним. В этой ситуации приемлемы следующие действия:

- оценка комплаенса;
- повторные цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследования и исследование мутационного статуса *BCR-ABL1*;
- обсуждение поиска донора для аллогенной ТГСК (алло-ТГСК).

Резистентность к ИТК может быть вызвана мутациями в киназном домене *BCR-ABL1*, но также может быть обусловлена не-*BCR-ABL1*-зависимыми причинами [89].

Мутационный скрининг рекомендуется пациентам с плохим ответом (первичная рефрактерность), а также больным с потерей инициального ответа (вторичная резистентность) [90].

Резкое и внезапное повышение количества транскрипта *BCR-ABL1* должно всегда настораживать в отношении соблюдения комплаенса, потому что резистентность к ИТК, связанная с мутациями в киназном домене *ABL1*, характеризуется медленной экспансией мутированного клона. Каждый ИТК имеет специфический образец инактивирования определенных мутантных белков, вследствие чего при выборе ИТК необходимо учитывать индивидуальный профиль мутаций [91].

Понатиниб (Ponatinib) является единственным ИТК, эффективно работающим при мутации T315I гена *BCR-ABL1*, но для него не определена безопасная для детей доза, и он не зарегистрирован для использования у детей. В случае неэффективного ответа на терапию иматинибом без идентифицированной мутации рекомендуется переключение на терапию 2П-ИТК с ежемесячным мониторингом в течение первых 3 мес. В случае, если достигнут ответ (в соответствии с рекомендациями для взрослых), лечение может быть продолжено неограниченно с мониторингом 1 раз в 3 мес. Если в соответствии с критериями ELN/NCCN наблюдается субоптимальный ответ на 2П-ИТК, следует обсуждать алло-ТГСК.

Опыт лечения детей с продвинутыми стадиями ХМЛ (АФ, БК) очень ограничен в связи с крайней редкостью этих случаев. У 5 пациентов, достигших морфологической и цитогенетической ремиссии на фоне терапии ИТК до ТГСК, которым после ТГСК был возобновлен прием ИТК, была доложена 100% выживаемость при среднем периоде наблюдения 38 (14–51) мес [92]. Опубликованные данные Международного регистра ХМЛ у детей и подростков [93], которые включали 37 пациентов с АФ и БК ХМЛ, демонстрируют, что прогноз для БК у детей более

благоприятный, чем у взрослых, для них уровень общей выживаемости после ТГСК составляет только 30%.

Принимая во внимание расширенные возможности дазатиниба и nilотиниба у детей, рекомендуется использование 2П-ИТК в качестве терапии первой линии при впервые в жизни установленном ХМЛ в АФ [4].

Показания к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с хроническим миелолейкозом

До внедрения ИТК в клиническую практику ТГСК была единственным излечивающим подходом в лечении ХМЛ у детей. ТГСК может играть даже большую роль у детей, чем у взрослых, по нескольким причинам:

- дети потенциально нуждаются в пожизненной терапии ИТК (гораздо более длительной, чем у взрослых);
- ИТК имеют известные побочные эффекты, а также могут быть еще неизвестные нежелательные явления, обусловленные долгим, в течение нескольких десятилетий, применением ИТК, поэтому ТГСК позволяет детям избежать пожизненного лечения;
- в целом результаты ТГСК у детей гораздо более благоприятны, чем у взрослых.

В некоторых исследованиях показатель выживаемости после алло-ТГСК у детей с ХФ ХМЛ близок к 90% [94, 95].

Улучшение качества сопроводительной терапии за последние годы, а также применение трансплантации КМ с редуцированной токсичностью режимов кондиционирования (reduced-toxicity stem cell transplant) дополнительно может улучшить результаты ТГСК у детей. Тем не менее ранняя токсичность и летальность, ассоциированные с алло-ТГСК, могут быть значимыми факторами, которые делают терапию ИТК более привлекательной опцией, особенно принимая во внимание эффективность 2П-ИТК. Было показано, что 43% взрослых пациентов, резистентных к иматинибу, достигали большого молекулярного ответа при переключении на дазатиниб [96].

При ретроспективном анализе 27 педиатрических пациентов, которые из-за плохого ответа или непереносимости терапии были переведены с иматиниба на дазатиниб или nilотиниб, более глубокий молекулярный ответ был зарегистрирован у 63% и поддерживался у 37% пациентов [97].

В случае, если у пациента имеется неполный ответ на терапию 2П-ИТК, следует иметь в виду ТГСК.

Трансформация из ХФ в БК на фоне терапии ИТК наблюдается редко, но если это происходит, то выживаемость в этом случае очень низкая и даже

ниже, чем при первичном БК. В подобной ситуации у взрослых алло-ТГСК обеспечивает лучший исход, чем другие опции [98, 99]. Руководство NCCN рекомендует алло-ТГСК пациентам, у которых произошло прогрессирование в БК, она должна быть выполнена в пределах 3–6 мес от установления БК [100, 101].

При прогрессии заболевания из ХФ в АФ рекомендуется начать поиск донора. В этом случае для детей нет четких рекомендаций. Для взрослых решение об алло-ТГСК принимается при наличии совместимого сиблинга или полностью совместимого неродственного донора. Тем не менее, если на фоне применения 2П-ИТК удастся достичь молекулярного ответа, имеет смысл продолжить терапию и наблюдение, отложив ТГСК.

Остановка терапии ИТК у взрослых пациентов с длительным и глубоким молекулярным ответом представляется оправданной [102–104].

С точки зрения редукции нежелательных явлений, обусловленных приемом ИТК, у детей такой подход был бы даже более оправдан, но в настоящее время нет надежных данных об остановке терапии ИТК, основанных на клинических исследованиях. Существуют только частный опыт отмены препарата в случае отсутствия комплайенса и сведения о маленькой группе пациентов детского возраста, у которых отмена препаратов была успешной [75, 105].

Таким образом, цели терапии ХМЛ у детей и взрослых одинаковы: ремиссия заболевания, снижение риска прогрессии заболевания и выживаемость.

Тем не менее при лечении ребенка необходимо принимать во внимание необходимость достижения этих целей с минимальной токсичностью при постоянной терапии в течение 6–7 десятилетий [106].

И хотя излечение является идеальной целью для всех пациентов, для больных более старшего возраста поддержание статуса ХФ ХМЛ в течение продолжительного времени при помощи ИТК может быть достаточным. В исследовании GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie eMatologiche) [107] кумулятивная частота прогрессирования заболевания у молодых взрослых, получавших терапию ИТК, через 8 лет составила 16%, что было выше по сравнению со взрослыми и пожилыми (5% и 7% соответственно) [1, 2].

Длительная терапия ИТК имеет большой спектр потенциальных отдаленных эффектов, особенно у растущих и развивающихся детей. Кумулятивная частота нежелательных явлений при детском ХМЛ в случае пожизненного лечения ИТК будет нарастать.

Кроме того, у подростков в отличие от младших детей и взрослых нередко возникает проблема нарушения комплайенса. По этой причине долгосрочный прием ИТК представляется непростой

опцией. При выборе ИТК очень важно учитывать выполнимость терапии и ее кумулятивную стоимость.

Рекомендации исследовательской группы Children's Oncology Group по диагностике и ведению детей и подростков с хроническим миелолейкозом

В связи с тем, что в настоящее время не существует специфического evidence-based-руководства по диагностике и ведению детей и подростков с ХМЛ, рабочая группа по ХМЛ исследовательской кооперативной группы COG, определив существующие пробелы в ведении детей, разработала рекомендации, которые обеспечивают последовательный и единый подход к диагностике, лечению и наблюдению за пациентами детского возраста [36].

Эти рекомендации были основаны на описательных обзорах литературы (оригинальные клинические исследования, рукописи опийон-лидеров), а также на опубликованных руководствах, рекомендациях и стандартах оказания помощи взрослым пациентам с ХМЛ (Руководства NCCN, International BFM Study Group Chronic Myeloid Leukemia Committee) [1, 2, 12, 29, 32, 75–77, 79, 80, 93, 108–114].

Рекомендации COG по диагностике и ведению педиатрических пациентов с ХМЛ представлены в *таблице 2*, в которой сформулированы основные вопросы по ведению пациентов в разных фазах ХМЛ и соответствующие рекомендации.

Токсичность терапии хронического миелолейкоза

Долговременные эффекты ИТК у детей недостаточно известны и, безусловно, отличаются от таковых у взрослых. Дети подвергаются воздействию самого заболевания и лекарственной экспозиции на фоне его лечения в течение периодов роста, развития и созревания. ИТК могут оказывать влияние на функции многих органов и систем, но самыми частыми являются эндокринные, гематологические и системные воздействия. Вследствие того, что дети активно растут на фоне лечения ИТК, они демонстрируют уникальные нежелательные эффекты, которые не регистрируются у взрослых [112–116].

В подавляющем большинстве случаев детям требуется проведение пожизненной терапии, т. е. они подвергаются значительно более длительному лечению по сравнению со взрослыми. В дополнение к целевому воздействию на *BCR-ABL1* ИТК могут оказывать “off-target”-ингибирование других тирозинкиназ, таких как PDGFR (platelet derived growth factor receptor), VEGFR (vascular endothelial growth factors receptors), c-KIT и др., которые принимают участие в процессах метаболизма, роста костной ткани и эндокринной регуляции [114, 117].

Таблица 2

Рекомендации COG по диагностике и ведению педиатрических пациентов с ХМЛ

Table 2

Recommendations from the Children's Oncology Group (COG) for diagnosis and management of CML in pediatric patients

Вопрос Question	Рекомендации Recommendations
Диагностика ХМЛ у детей и подростков Diagnosis of CML in children and adolescents	
Какая информация необходима на момент установления диагноза? What information is required at the time of diagnosis?	Анамнез и клинический осмотр; размеры селезенки (пальпация, от края реберной дуги (см)), гемограмма с подсчетом лейкоцитарной формулы; аспирация и трепанобиопсия КМ, необходимые тесты по аспирату КМ: морфология с долей бластов и базофилов, кариотип, FISH; Q-RT-PCR периферической крови и костного мозга на <i>BCR-ABL1</i> . Исследование ликвора у пациентов с ХФ ХМЛ не требуется History and physical examination; spleen size (palpation, centimeters below costal margin), complete blood count with differential; chemistry profile, BM aspirate and trephine biopsy, the required aspirate tests include morphology with percentage of blasts and basophils, karyotype, FISH; Q-RT-PCR for <i>BCR-ABL1</i> (PB and BM). Cerebrospinal fluid studies are not required in patients with CP CML
Каковы дополнительные исследования при диагностике ХМЛ? What further investigations are needed at CML diagnosis?	Регистрация точного веса, роста, индекса массы тела, степени полового созревания по Tanner, группы крови, костного возраста, коагуляционного профиля, почечной функции, кальция, фосфора, печеночной функции, липидного профиля, глюкозы, гликозилированного гемоглобина HbA1C, базовой тиреоидной функции (thyroid stimulating hormone, T4 свободный), HLA-типирование; базовая серология, сведения по вакцинированию Recording the exact height, weight, body mass index, Tanner stage, blood group, bone age, coagulation profile, renal functions, calcium, phosphate, liver functions, lipid profile, glucose, glycated hemoglobin HbA1C, baseline thyroid functions (free T4), HLA typing; baseline serology, vaccination records
Как определяется продвинутая фаза (АФ, БК) ХМЛ? How is advanced stage (AP or BC) CML defined?	В соответствии с критериями WHO According to the WHO criteria
Какова польза существующих прогностических шкал для взрослых? What is the utility of existing prognostic scoring systems for adults?	Существующие шкалы не пригодны к применению у детей [16, 26]. Не использовать шкалы подсчета степени риска SOKAL, Hasford и EUTOS при принятии терапевтического решения для детей с ХМЛ Existing scoring systems are not applicable to pediatric patients [16, 26]. It is recommended not to use the SOKAL, Hasford, and EUTOS scores for taking treatment decisions for children with CML
Ведение ХМЛ у детей и подростков Management of CML in children and adolescents	
В каких случаях показан лейкоферез? When is leukapheresis indicated?	Решение о проведении лейкофереза, прежде всего, должно быть основано на симптомах лейкостаза (таких, как респираторный дистресс, приапизм, инсульт), а не на исходном уровне лейкоцитов. Может иметь преимущества у беременных. Раннее начало терапии гидроксимочевинной может помочь эффективно снизить уровень лейкоцитов и редуцировать риск лейкостаза без проведения лейкофереза The decision of leukapheresis should be based on the symptoms of leukostasis (such as respiratory distress, priapism, and stroke) rather than the presenting WBC count alone. Leukapheresis can be of benefit in pregnancy. Early initiation of hydroxyurea may help to lower WBC counts and reduce the risk of leukostasis without the need for apheresis
Какой из ИТК должен использоваться в качестве терапии первой линии у детей и подростков? What TKI should be used as frontline therapy in children and adolescents?	В зависимости от доступности препарата, в качестве терапии первой линии могут быть использованы: иматиниб (340 мг/м ² /день, 1 раз в день, максимальная доза 600 мг), дазатиниб (60 мг/м ² /день, 1 раз в день, максимальная доза 100 мг) или нилотиниб (460 мг/м ² /день, натошак, делить на 2 приема, максимальная разовая доза 400 мг). Дозы ИТК должны рассчитываться на поверхность тела, но не превышать максимальных значений. Хотя некоторые европейские группы рекомендуют более низкую стартовую дозу иматиниба у детей с ХФ ХМЛ (260–300 мг/м ² /день), основываясь на результатах COG Phase II study, продемонстрировавших удовлетворительную переносимость более высоких доз препарата, рекомендуемая доза иматиниба составляет 340 мг/м ² /день. 2П-ИТК индуцируют более быстрый и глубокий ответ, но не влияют на показатель безрецидивной выживаемости Based on availability, imatinib (340 mg/m ² /d once daily, maximum dose 600 mg), dasatinib (60 mg/m ² /d once daily, maximum dose 100 mg), or nilotinib (460 mg/m ² /d, fasted, in two divided doses, maximum single dose 400 mg) can be used as frontline therapy. TKI dose should be adjusted for body surface area but the maximum dose should not be exceeded. Although some European groups recommend a lower starting dose of imatinib in children with CP CML (260–300 mg/m ² /d), based on the results of the COG Phase II study using a higher dose of imatinib that was well tolerated, the recommended dose of imatinib is 340 mg/m ² /d. Second-generation TKIs are likely to induce faster and deeper response but do not impact disease-free survival
Как мониторировать ответ на терапию и статус заболевания? How to monitor therapy response and disease status?	Ответ на терапию ИТК определяется измерением гематологического, цитогенетического и молекулярного ответов. Гематологический ответ определяется как нормализация уровня лейкоцитов в ПК и регрессия гепатоспленомегалии. Цитогенетический ответ: снижение количества Ph ⁺ -хромосом в КМ (анализ минимум 20 метафаз). Молекулярный ответ: снижение количества BCR-ABL1 химерной мРНК с использованием Q-RT-PCR (выражается как отношение транскриптов BCR-ABL1 мРНК к транскриптам ABL1 мРНК дикого типа). International BFM Study Group Chronic Myeloid Leukemia Committee рекомендует Q-RT-PCR на BCR-ABL1 из ПК каждые 3 мес. Они также рекомендуют исследование КМ каждые 3 мес до достижения полного цитогенетического ответа с последующим переходом на мониторинг ПК до потери ответа. Рекомендации NCCN: Q-RT-PCR ПК каждые 3 мес в течение 3 лет, далее 1 раз в 3–6 мес The response to TKI therapy is determined by measuring hematologic, cytogenetic and molecular responses. Hematologic response is defined as normalization of WBC counts in peripheral blood and regression of hepatosplenomegaly. Cytogenetic response is defined as a decrease in the Ph ⁺ chromosomes in BM (a minimum of 20 metaphases should be analyzed). Molecular response is defined as a decrease in the amount of BCR-ABL1 chimeric mRNA using Q-RT-PCR (expressed as a ratio of BCR-ABL1 mRNA transcripts to wild-type ABL1 mRNA transcripts). The International BFM Study Group Chronic Myeloid Leukemia Committee recommends Q-RT-PCR for BCR-ABL1 on peripheral blood every 3 months. They also recommend BM evaluations every 3 months until complete cytogenetic response is achieved, followed by peripheral blood surveillance as long as there is no loss of response. The NCCN recommendations: peripheral blood Q-RT-PCR every 3 months for 3 years and then every 3–6 months

Вопрос Question	Рекомендации Recommendations
Как определить ответ на терапию? How to define response to therapy?	Следовать модифицированным критериям NCCN и ELN (таблица 3) It is recommended to follow modified response criteria of the NCCN and ELN (table 3)
Когда останавливается терапия ИТК при хорошем ответе у педиатрических пациентов? When should TKI therapy be stopped in pediatric patients with good response?	Руководство NCCN рекомендует остановку терапии только для избранной популяции взрослых, которые соответствуют следующим критериям: - возраст ≥ 18 лет с ХФ ХМЛ, получавших терапию ИТК минимум 3 года; - стойкий молекулярный ответ (MR4; $\leq 0,01\%$ IS), сохраняющийся как минимум 2 года; - отсутствие резистентности к ИТК, доступность надежной системы мониторинга (Q-RT-PCR с чувствительностью определения $\geq 4,5$ logs IS), тщательное мониторирование каждые 3–4 нед после остановки ИТК. В настоящее время нет данных клинических исследований, демонстрирующих целесообразность остановки терапии ИТК у детей NCCN guidelines recommend stopping TKI only for a select population of adult patients who fulfill the following criteria: - age ≥ 18 years with CP CML receiving TKI therapy for at least 3 years; - stable molecular response (MR4; $\leq 0.01\%$ IS) maintained for at least 2 years; - no history of TKI resistance; - access to reliable Q-RT-PCR testing system (sensitivity of detection ≥ 4.5 logs IS), close monitoring every 3–4 weeks after stopping TKI. So far, there are no data to show the feasibility of stopping TKI in children with CML
Каковы показания к ТГСК? What are the indications for HSCT?	ТГСК показана детям в следующих случаях: - пациенты, поступившие или прогрессирующие в состояние АФ или БК; - отсутствие ответа на терапию двумя ИТК; - наличие непереносимой токсичности на фоне терапии ИТК; - серьезные отклонения от комплаенса в терапии ИТК у пациентов с ХФ ХМЛ после детального обсуждения рисков процедуры HSCT is indicated in the following cases: - patients who either present with or progress to BC or develop AP; - lack of response after two TKIs; - presence of intolerable toxicity to TKI; - poor TKI compliance in patients with CP CML after a detailed discussion of risks of HSCT

Примечание. Здесь и в таблице 3: IS – международная шкала.

Notes. Here and in Table 3: TKI – tyrosine kinase inhibitors; IS – international scale; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation.

Таблица 3

Критерии для определения ответа на терапию ИТК у детей и подростков с ХФ ХМЛ (U. Athale и соавт.)

Table 3

Criteria to define response to TKI therapy in children and adolescents with CP CML (U. Athale et al.)

Тип ответа Type of response	Градации Degree of response	Описание Description
Гематологический Hematologic	Полный ответ Complete response	Нет признаков и симптомов заболевания с исчезновением пальпируемой селезенки; полная нормализация показателей ПК с уровнем лейкоцитов, соответствующим возрастной норме; отсутствие в ПК незрелых клеток, таких как миелоциты, промиелоциты или бласты; количество тромбоцитов в нормальных пределах ($150\text{--}450 \times 10^9/\text{л}$) No signs and symptoms of disease with disappearance of palpable spleen; complete normalization of peripheral blood count with WBC count within age appropriate normal values; the absence of immature cells such as myelocytes, promyelocytes or blasts in PB; platelet count within the normal range ($150\text{--}450 \times 10^9/\text{L}$)
Цитогенетический (анализ минимум 20 метафаз) Cytogenetic response (analysis of a minimum of 20 metaphases)	Полный ответ Complete response	Отсутствие Ph ⁺ метафаз No Ph ⁺ metaphases
	Парциальный ответ Partial response	1–35% Ph ⁺ метафаз 1–35% Ph ⁺ metaphases
	Большой (полный + парциальный) ответ Major (complete + partial response)	0–35% Ph ⁺ метафаз 0–35% Ph ⁺ metaphases
	Малый ответ Minor response	> 35–65% Ph ⁺ метафаз > 35%–65% Ph ⁺ metaphases
Молекулярный Molecular response	Полный ответ Complete response	Отсутствие BCR–ABL1 мРНК, определяемой посредством Q-RT-PCR (IS) при использовании метода с чувствительностью минимум 4,5 log ниже стандартизированного исходного уровня No detectable BCR–ABL1 mRNA by Q-RT-PCR (IS) using an assay with a sensitivity of at least 4.5 logs below the standardized baseline
	Полный ответ Complete response	Отсутствие BCR–ABL1 мРНК, определяемой посредством Q-RT-PCR (IS) при использовании метода с чувствительностью минимум 4,5 log ниже стандартизированного исходного уровня No detectable BCR–ABL1 mRNA by Q-RT-PCR (IS) using an assay with a sensitivity of at least 4.5 logs below the standardized baseline
Рецидив Relapse		Любой признак потери ответа определяется как гематологический или цитогенетический рецидив. Прирост уровня транскрипта BCR–ABL1 на 1 log с потерей большого молекулярного ответа требует проведения оценки состояния КМ на предмет потери полного молекулярного ответа и мутационного анализа, но не определяется как рецидив Any sign of loss of response defined as hematologic or cytogenetic relapse. A 1-log increase in BCR–ABL1 transcript levels with a loss of major molecular response should prompt a BM evaluation for loss of complete molecular response and a mutational analysis but is not defined as relapse

Все ИТК могут нарушать рост у пациентов в препубертатном периоде. Недостаточный рост связан с ингибированием активности не-*BCR-ABL1*-ферментов, включая ингибирование PDGFR-beta-зависимой передачи сигнала, что приводит к снижению количества и активности хондроцитов в зонах роста и дисрегуляции костного ремоделирования в результате сниженной активности остеокластов.

ИТК вызывают вторичный гиперпаратиреозидизм, гипопаратиреоз с фосфатурией, снижение активности остеокластов [117].

ИТК повреждают метаболизм кальция и фосфора, что требует мониторинга показателей кальция, фосфора, паратгормона и витамина Д (через 6 нед от начала ИТК и в последующем каждые 6 мес). Aleman и соавт. рекомендовали пациентам на терапии иматинибом принимать адекватное количество кальция с витамином Д.

Влияние ИТК на половое созревание пока окончательно не установлено, поэтому с 8-летнего возраста рекомендуется проводить мониторинг маркеров полового созревания (гонадотропин и половые гормоны должны быть определены на момент начала терапии и далее каждые 6 мес).

Поскольку в настоящее время происходит поиск оптимальных терапевтических опций для детей, чрезвычайную важность приобретает определение безопасности и эффективности существующих ИТК, а также мониторинг токсических эффектов ИТК у пациентов детского возраста, получающих лечение ХМЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье суммированы современные сведения, касающиеся биологических, клинических и лабораторных характеристик ХМЛ, которые помогут установить диагноз этого редкого в детском возрасте злокачественного заболевания и выбрать правильную терапевтическую тактику.

Детский ХМЛ представляет собой болезнь, по биологическим характеристикам отличающуюся от

взрослого ХМЛ, в отношении более агрессивного течения заболевания. Тем не менее гистопатологические, генетические и иммунофенотипические данные сравнимы с таковыми у взрослых. Ph¹-хромосома и возникающий вследствие этой хромосомной аберрации химерный ген *BCR-ABL1* являются главными признаками ХМЛ и четко ограничивают его от других состояний.

Принимая во внимание редкость этого заболевания и недостаточное количество достоверных данных, современные рекомендации по лечению ХМЛ у детей основываются на результатах клинических исследований и практических рекомендациях для взрослых с ХМЛ.

Отдаленные нежелательные эффекты продолжительной терапии ИТК, уникальные для детской популяции, требуют особого подхода к соблюдению правил приема препаратов и трактовке показаний к ТГСК. Кроме того, в выполнении необходимой и целесообразной терапии ИТК в детском возрасте ключевую роль играет наличие лекарственных форм, соответствующих возрасту ребенка.

Ограниченный опыт лечения ХМЛ у детей раннего возраста, перевод подростков во взрослую медицину и конечная цель достижения стойкой ремиссии с отменой ИТК (treatment-free remission) требуют дальнейшего клинического изучения. Для того, чтобы установить стандарты терапевтического ведения детей с ХМЛ, необходимо проспективно в рамках педиатрических клинических исследований подтвердить благоприятные исходы, достигнутые у взрослых пациентов, и оценить отдаленные нежелательные явления, индуцированные длительным (пожизненным) приемом ИТК.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Boychenko E.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2731-4531>

Литература

1. Hijiya N., Schultz K.R., Metzler M., Millot F., Suttorp M. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood* 2016; 127 (4): 392–9. DOI: 10.1182/blood-2015-06-648667
2. Hijiya N., Millot F., Suttorp M. Chronic myeloid leukemia in children: Clinical findings, management, and unanswered questions. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62 (1): 107–19. DOI: 10.1016/j.pcl.2014.09.008
3. Castagnetti F., Gugliotta G., Bacarani M., Breccia M., Specchia G., Levato L. et al. GIMEMA CML Working Party. Differences among young adults, adults and elderly chronic myeloid leukemia patients. *Ann Oncol* 2015; 26 (1):185–92. DOI: 10.1093/annonc/mdu490
4. Hijiya N., Suttorp M. How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents. *Blood* 2019; 133 (22): 2374–84. DOI: 10.1182/blood.2018882233
5. Борисевич М.В. Хронический миелоидный лейкоз у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2016; 15 (4): 51–6.
6. Mattano L., Nachman J., Ross J., Stock W. Leukemias. In: *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975–2000*; Bleyer A., O'Leary M., Barr R., Ries L.A.G. (eds.); National Cancer Institute,

- NIH: Bethesda, MD, USA; 2006. Pp. 39–51.
7. Millot F., Traore P., Guilhot J., Nelken B., Leblanc T., Leverger G., et al. Clinical and biological features at diagnosis in 40 children with chronic myeloid leukemia. *Pediatrics* 2005; 116 (1): 140–3. doi: 10.1542/peds.2004-2473
 8. Bizzozero O.J. Jr, Johnson K.G., Ciocco A. Radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki, 1946–I. Distribution, incidence and appearance time. *N Engl J Med* 1966; 274 (20): 1095–101. DOI: 10.1056/NEJM196605192742001
 9. Corso A., Lazzarino M., Morra E., Merante S., Astori C., Bernasconi P., et al. Chronic myelogenous leukemia and exposure to ionizing radiation – a retrospective study of 443 patients. *Ann Hematol* 1995; 70 (2): 79–82. DOI: 10.1007/BF01834384
 10. Finch S.C., Linet M.S. Chronic Leukaemias. *Baillieres Clin Haematol* 1992; 5 (1): 27–56. DOI: 10.1016/s0950-3536(11)80034-x
 11. Radivoyevitch T., Jankovic G.M., Tiu R.V., Sauntharajah Y., Jackson R.C., Hlatky L.R., et al. Sex differences in the incidence of chronic myeloid leukemia. *Radiat Environ Biophys* 2014; 53 (1): 55–63. doi: 10.1007/s00411-013-0507-4
 12. Ernst T., Busch M., Rinke J., Ernst J., Haferlach C., Beck J.F., et al. Frequent ASXL1 mutations in children and young adults with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2018; 32 (9): 2046–9. DOI: 10.1038/s41375-018-0157-2
 13. Togasaki E., Takeda J., Yoshida K., Shiozawa Y., Takeuchi M., Oshima M., et al. Frequent somatic mutations in epigenetic regulators in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Blood Cancer J* 2017; 7 (4): e559. DOI: 10.1038/bcj.2017.36
 14. Suttorp M., Millot F., Sembill S., Deutsch H., Metzler M. Definition, Epidemiology, Pathophysiology, and Essential Criteria for Diagnosis of Pediatric Chronic Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (4): 798. DOI: 10.3390/cancers13040798
 15. Alsop S., Sanger W.G., Elenitoba-Johnson K.S., Lim M.S. Chronic myeloid leukemia as a secondary malignancy after ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. *Hum Pathol* 2007; 38 (10): 1576–80. DOI: 10.1016/j.humpath.2007.05.018
 16. Bauduer F., Ducout L., Dastugue N., Marolleau J.P. Chronic myeloid leukemia as a secondary neoplasm after anticancer radiotherapy: A report of three cases and a brief review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2002; 43 (5): 1057–60. DOI: 10.1080/10428190290021533
 17. Millett R., Aggarwal A., Tabbara I., Nassereddine S. Chronic Myeloid Leukemia as Secondary Malignancy Following the Treatment of Hodgkin Lymphoma: A Case Series. *Anticancer Res* 2019; 39 (8): 4333–5. DOI: 10.21873/anticancer.13600
 18. Zahra K., Ben Fredj W., Ben Youssef Y., Zaghouani H., Chebchoub I., Zaier M. et al. Chronic myeloid leukemia as a secondary malignancy after lymphoma in a child. A case report and review of the literature. *Onkologie* 2012; 35 (11): 690–3. DOI: 10.1159/000343952
 19. Cortes J.E., Talpaz M., Beran M., O'Brien S.M., Rios M.B., Stass S., Kantarjian H.M. Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukemia with rearrangement of the breakpoint cluster region. Long-term follow-up results. *Cancer* 1995; 75 (2): 464–70. DOI: 10.1002/1097-0142(19950115)75:2<464::aid-cn-cr2820750209>3.0.co;2-e
 20. Deininger M.W., Goldman J.M., Melo J.V. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000; 96 (10): 3343–56.
 21. Carofiglio F., Lopalco A., Lopodota A., Cutrignelli A., Nicolotti O., Denora N., et al. Bcr-Abl Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Pediatric CML. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (12): 4469 DOI: 10.3390/ijms21124469
 22. Holyoake T.L., Vetrie D. The chronic myeloid leukemia stem cell: Stemming the tide of persistence. *Blood* 2017; 129 (12): 1160–95. DOI: 10.1182/blood-2016-09-696013
 23. Perrotti D., Silvestri G., Stramucci L., Yu J., Trotta R. Cellular and Molecular Networks in Chronic Myeloid Leukemia: The Leukemic Stem, Progenitor and Stromal Cell Interplay. *Curr Drug Targets* 2017; 18 (4): 377–88. DOI: 10.2174/1389450117666160615074120
 24. Adler R., Viehmann S., Kuhlisch E., Martiniak Y., Röttgers S., Harbott J., et al. Correlation of BCR/ABL transcript variants with patients' characteristics in childhood chronic myeloid leukaemia. *Eur J Haematol* 2009; 82 (2): 112–8. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2008.01170.x
 25. Mughal T.I., Radich J.P., Deininger M.W., Apperley J.F., Hughes T.P., Harrison C.J., et al. Chronic myeloid leukemia: Reminiscences and dreams. *Haematologica* 2016; 101 (5): 541–58. DOI: 10.3324/haematol.2015.139337
 26. Quintás-Cardama A., Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009; 113 (8): 1619–30. DOI: 10.1182/blood-2008-03-144790
 27. Barnes D.J., Melo J.V. Cytogenetic and molecular genetic aspects of chronic myeloid leukaemia. *Acta Haematol* 2002; 108 (4): 180–202. DOI: 10.1159/000065655
 28. Baccarani M., Castagnetti F., Gugliotta G., Rosti G., Soverini S., Albeer A., Pfirrmann M. International BCR-ABL Study Group. The proportion of different BCR-ABL1 transcript types in chronic myeloid leukemia. An international overview. *Leukemia* 2019; 33 (5): 1173–83. DOI: 10.1038/s41375-018-0341-4
 29. Krumbholz M., Karl M., Tauer J.T., Thiede C., Rascher W., Suttorp M., Metzler M. Genomic BCR-ABL1 breakpoints in pediatric chronic myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2012; 51 (11): 1045–53. DOI: 10.1002/gcc.21989
 30. Branford S., Wang P., Yeung D.T., Thomson D., Purins A., Wadham C., et al. Integrative genomic analysis reveals cancer-associated mutations at diagnosis of CML in patients with high-risk disease. *Blood* 2018; 132 (9): 948–61. DOI: 10.1182/blood-2018-02-832253
 31. Shanmuganathan N., Branford S. The Hidden Pathogenesis of CML: Is BCR-ABL1 the First Event? *Curr Hematol Malig Rep* 2019; 14 (6): 501–6. DOI: 10.1007/s11899-019-00549-1
 32. Chae H.D., Murphy L.C., Donato M., et al. Comparison of the transcriptomic signature of pediatric vs. adult CML and normal bone marrow stem cells [abstract]. *Blood* 2018; 132 (Suppl 1). Abstract 4246.
 33. Branford S., Hughes T.P., Rudzki Z. Dual transcription of b2a2 and b3a2 BCR-ABL transcripts in chronic myeloid leukaemia is confined to patients with a linked polymorphism within the BCR gene. *Br J Haematol* 2002; 117 (4): 875–7.
 34. Meissner R.V., Dias P.M., Covas D.T., Job F., Leite M., Nardi N.B. A polymorphism in exon b2 of the major breakpoint cluster region (M-bcr) identified in chronic myeloid leukaemia patients. *Br J Haematol* 1998; 103 (1): 224–6.
 35. De la Fuente J., Baruchel A., Biondi A., de Bont E., Dresse M.F., Suttorp M., Millot F.; International BFM Group (iBFM) Study Group. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML): Recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *Br*

- J Haematol 2014; 167 (1): 33–47. DOI: 10.1111/bjh.12977
36. Athale U., Hijiya N., Patterson B.C., Bergsagel J., Andolina J.R., Bitencourt H., et al. Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from the Children's Oncology Group CML Working Group. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (9): e27827. DOI: 10.1002/pbc.27827
 37. Millot F., Dupraz C., Guilhot J., Suttorp M., Brizard F., Leblanc T., et al. Additional cytogenetic abnormalities and variant t(9;22) at the diagnosis of childhood chronic myeloid leukemia: The experience of the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia in Children and Adolescents. *Cancer* 2017; 123 (18): 3609–16. DOI: 10.1002/cncr.30767
 38. Hussein K., Stucki-Koch A., Göhring G., Kreipe H., Suttorp M. Increased megakaryocytic proliferation, pro-platelet deposition and expression of fibrosis-associated factors in children with chronic myeloid leukaemia with bone marrow fibrosis. *Leukemia* 2017; 31 (7): 1540–6. DOI: 10.1038/leu.2017.73
 39. Buesche G., Hehlmann R., Hecker H., Heimpel H., Heinze B., Schmeil A., et al. Marrow fibrosis, indicator of therapy failure in chronic myeloid leukemia – Prospective long-term results from a randomized-controlled trial. *Leukemia* 2003; 17 (12): 2444–53. DOI: 10.1038/sj.leu.2403172
 40. Buesche G., Ganser A., Schlegelberger B., von Neuhoff N., Gadzicki D., Hecker H., et al. Marrow fibrosis and its relevance during imatinib treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2007; 21 (12): 2420–7. DOI: 10.1038/sj.leu.2404917
 41. Hidalgo-López J.E., Kanagal-Shamanna R., Quesada A.E., Gong Z., Wang W., Hu S., et al. Bone marrow core biopsy in 508 consecutive patients with chronic myeloid leukemia: Assessment of potential value. *Cancer* 2018; 124 (19): 3849–55. DOI: 10.1002/cncr.31663
 42. Hasle H. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016 (1): 598–604. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.598
 43. Luu M.H., Press R.D. BCR-ABL PCR testing in chronic myelogenous leukemia: Molecular diagnosis for targeted cancer therapy and monitoring. *Expert Rev Mol Diagn* 2013; 13 (7): 749–62. DOI: 10.1586/14737159.2013.835573
 44. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Chronic Myelogenous Leukemia, Version 1.2019: National Comprehensive Cancer Network 2018. NCCN Guidelines Version 2. Chronic Myeloid Leukemia. Available online: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf (accessed on 3 December 2020).
 45. Suttorp M., Bornhäuser M., Metzler M., Millot F., Schleyer E. Pharmacology and pharmacokinetics of imatinib in pediatric patients. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11 (3): 219–31. DOI: 10.1080/17512433.2018.1398644
 46. Krumbholz M., Goerlitz K., Albert C., Lawlor J., Suttorp M., Metzler M. Large amplicon droplet digital PCR for DNA-based monitoring of pediatric chronic myeloid leukaemia. *J Cell Mol Med* 2019; 23 (8): 4955–61. DOI: 10.1111/jcmm.14321
 47. Branford S., Kim D.D.H., Apperley J.F., Eide C.A., Mustjoki S., Ong S.T., et al. Laying the foundation for genomically-based risk assessment in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2019; 33 (8): 1835–50. DOI: 10.1038/s41375-019-0512-y
 48. Cumbo C., Impera L., Minervini C.F., Orsini P., Anelli L., Zagaria A., et al. Genomic BCR-ABL1 breakpoint characterization by a multi-strategy approach for “personalized monitoring” of residual disease in chronic myeloid leukemia patients. *Oncotarget* 2018; 9 (13): 10978–86. DOI: 10.18632/oncotarget.23971
 49. Machova Polakova K., Zizkova H., Zuna J., Motlova E., Hovorkova L., Gottschalk A., et al. Analysis of chronic myeloid leukaemia during deep molecular response by genomic PCR: A traffic light stratification model with impact on treatment-free remission. *Leukemia* 2020; 34 (8): 2113–24. DOI: 10.1038/s41375-020-0882-1
 50. Pagani I.S., Dang P., Kommers I.O., Gojny J.M., Nicola M., Saunders V.A., et al. BCR-ABL1 genomic DNA PCR response kinetics during first-line imatinib treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2018; 103 (12): 2026–32. DOI: 10.3324/haematol.2018.189787
 51. Soverini S., de Benedittis C., Mancini M., Martinelli G. Mutations in the BCR-ABL Kinase Domain and Elsewhere in Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015; 15 Suppl: S120–8. DOI: 10.1016/j.clml.2015.02.035
 52. Suttorp M., Metzler M., Millot F. Horn of plenty: Value of the international registry for pediatric chronic myeloid leukemia. *World J Clin Oncol* 2020; 11 (6): 308–19. DOI: 10.5306/wjco.v11.i6.308
 53. Branford S., Fletcher L., Cross N.C., Müller M.C., Hochhaus A., Kim D.W., et al. Desirable performance characteristics for BCR-ABL measurement on an international reporting scale to allow consistent interpretation of individual patient response and comparison of response rates between clinical trials. *Blood* 2008; 112 (8): 3330–8. DOI: 10.1182/blood-2008-04-150680
 54. Müller M.C., Cross N.C., Erben P., Schenk T., Hanfstein B., Ernst T., et al. Harmonization of molecular monitoring of CML therapy in Europe. *Leukemia* 2009; 23 (11): 1957–63. DOI: 10.1038/leu.2009.168
 55. Millot F., Suttorp M., Guilhot J., Sedlacek P., Bont E., Li C., et al. The International Registry for Chronic Myeloid Leukemia (CML) in Children and Adolescents (I-CML-Ped-Study): objectives and preliminary results [abstract]. *Blood* 2012; 120 (21). Abstract 3741.
 56. Pemmaraju N., Kanarjian H., Shan J., Jabbour E., Quintas-Carcama A., Verstovsek S., et al. Analysis of outcomes in adolescents and young adults with chronic myelogenous leukemia treated with upfront tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica* 2012; 97 (7): 1029–35. DOI: 10.3324/haematol.2011.056721
 57. Mandal P., Mukherjee S.B. Leukemoid Reaction – A Tale of Years. *Indian Pediatr* 2015; 52 (11): 973–4. DOI: 10.1007/s13312-015-0755-2
 58. Sakka V., Tsiodras S., Giamarellos-Bourboulis E.J., Giamarellos H. An update on the etiology and diagnostic evaluation of a leukemoid reaction. *Eur J Intern Med* 2006; 17 (6): 394–8. DOI: 10.1016/j.ejim.2006.04.004
 59. Hoofien A., Yarden-Bilavski H., Ashkenazi S., Chodick G., Livni G. Leukemoid reaction in the pediatric population: Etiologies, outcome, and implications. *Eur J Pediatr* 2018; 177 (7): 1029–36. DOI: 10.1007/s00431-018-3155-5
 60. Karow A., Nienhold R., Lundberg P., Peroni E., Putti, M.C., Randi M.L., Skoda R.C. Mutational profile of childhood myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2015; 29 (12): 2407–9. DOI: 10.1038/leu.2015.205
 61. Sekhar M., Prentice H.G., Popat U., Anderson D., Janmohammed R., Roberts I., Britt R.P. Idiopathic myelofibrosis in children. *Br J Haematol* 1996; 93 (2): 394–7. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.5051046.x

62. Ding N., Zhang Z., Yang W., Ren L., Zhang Y., Zhang J., et al. Transcriptome Analysis of Monozygotic Twin Brothers with Childhood Primary Myelofibrosis. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2017; 15 (1):37–48. doi: 10.1016/j.gpb.2016.12.002
63. Mitton B., de Oliveira S., Pullarkat S.T., Moore T.B. Stem cell transplantation in primary myelofibrosis of childhood. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35 (3): e120–2. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31828800cc
64. Niemeyer C.M. JMML genomics and decisions. *Hematol. Am Soc Hematol Educ Program* 2018; 2018 (1): 307–12. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.307
65. Kratz C.P., Franke L., Peters H., Kohlschmidt N., Kazmierczak B., Finckh U., et al. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer* 2015; 112 (8): 1392–7. DOI: 10.1038/bjc.2015.75
66. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al. (eds.). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press: Lyon, France; 2017.
67. Chang T.Y., Dvorak C.C., Loh M.L. Bedside to bench in juvenile myelomonocytic leukemia: Insights into leukemogenesis from a rare pediatric leukemia. *Blood* 2014; 124 (16): 2487–97. DOI: 10.1182/blood-2014-03-300319
68. Locatelli F., Niemeyer C.M. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood* 2015; 125 (7): 1083–90. DOI: 10.1182/blood-2014-08-550483
69. Egan D., Radich J. Making the diagnosis, the tools, and risk stratification: More than just BCR-ABL. *Best Pract Res Clin Haematol* 2016; 29 (3): 252–63. doi: 10.1016/j.beha.2016.10.015
70. Pfirrmann M., Lausker M., Hoffmann V.S., Hasford J. Prognostic scores for patients with chronic myeloid leukemia under particular consideration of competing causes of death. *Ann Hematol* 2015; 94 (Suppl 2): S209–18.
71. Millot F., Guilhot J., Suttrop M., Günes A.M., Sedlacek P., De Bont E., et al. Prognostic discrimination based on the EUTOS long-term survival score within the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia in children and adolescents. *Haematologica* 2017; 102: 1704–8.
72. Millot F., Guilhot J., Baruchel A., Petit A., Bertrand Y., Mazingue F., et al. Impact of early molecular response in children with chronic myeloid leukemia treated in the French Glivec phase 4 study. *Blood* 2014; 124: 2408–10.
73. Andolina J.R., Neudorf S.M., Corey S.J. How I treat childhood CML. *Blood* 2012; 119: 1821–30.
74. Bower H., Bjorkholm M., Dickman P.W., Hoglund M., Lambert P.C., Andersson T.M. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol* 2016; 34 (24): 2851–7.
75. Suttrop M., Schulze P., Glauche I., Göhring G., von Neuhoff N., Metzler M., et al. Frontline imatinib treatment in children and adolescents with chronic myeloid leukemia: results from a phase III trial. *Leukemia* 2018; 32 (7): 1657–69.
76. Millot F., Baruchel A., Guilhot J., Petit A., Leblanc T., Bertrand Y., et al. Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: results of the French national phase IV trial. *J Clin Oncol* 2011; 29 (20): 2827–32.
77. Champagne M.A., Fu C.H., Chang M., Chen H., Gerbing R.B., Alonzo T.A., et al. Higher dose imatinib for children with de novo chronic phase chronic myelogenous leukemia: a report from the children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57 (1): 56–62.
78. De la Fuente J., Baruchel A., Biondi A., de Bont E., Dresse M.-F., Suttrop M., Millot F.; International BFM Group (iBFM) Study Group Chronic Myeloid Leukaemia Committee. Recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *Brit J Haematol* 2014; 167: 33–47.
79. Gore L., Kearns P.R., de Martino M.L., Lee, De Souza C.A., Bertrand Y. et al. Dasatinib in pediatric patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from a phase II trial. *J Clin Oncol* 2018; 36 (13): 1330–8.
80. Hijiya N., Maschan A., Rizzari C., Shimada H., Dufour C., Goto H., et al. Efficacy and safety of nilotinib in pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive (PH1) chronic myeloid leukemia (CML): results from a phase 2 trial [SIOP abstract]. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (S3): 22–23. Abstract number S22.
81. Hijiya N., Zwaan C.M., Rizzari C., Foà R., Abbink F., Lancaster D., et al. Nilotinib in Pediatric patients with Philadelphia chromosome positive (PH+) chronic myeloid leukemia (CML) or PH+ acute lymphoblastic leukemia (ALL): a pharmacokinetic study [ASPHO abstracts]. *Pediatr Blood Cancer* 2017; S34. Abstract number 315.
82. ITCC Bosutinib Study. Available online: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002916-34/NL> (accessed on January 3, 2019).
83. Cortes J.E., Saglio G., Kantarjian H.M., Baccarani M., Mayer J., Boqué C., et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2333–40.
84. Hochhaus A., Saglio G., Hughes T.P., Larson R.A., Kim D.-W., Issaragrisil S., et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemias in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016; 30: 1044–55.
85. Suttrop M., Metzler M., Millot F., Shimada H., Bansal D., Meral Günes A., et al. Generic formulations of imatinib for treatment of Philadelphia chromosome-positive leukemia in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65 (12): e27431.
86. Padula W.V., Larson R.A., Dusetzina S.B., Apperley J.F., Hehlmann R., Baccarani M., et al. Cost-effectiveness of tyrosine kinase inhibitor treatment strategies for chronic myeloid leukemia in chronic phase after generic entry of imatinib in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108 (7): 108–17.
87. Douxfils J., Haguet H., Mullier F., Chatelain C., Graux C., Dogne J.M. Association between BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia and cardiovascular events, major molecular response, and overall survival: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016; 2 (5): 625–32.
88. Barber M.C., Mauro M.J., Moslehi J. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 2017: 110–4.
89. Patel A.B., O'Hare T., Deininger M.W. Mechanisms of resistance to ABL kinase inhibition in chronic myeloid leukemia and the development of next generation ABL kinase inhibitors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017; 31 (4): 589–612.

90. Soverini S., Hochhaus A., Nicolini F.E., Gruber F., Lange T., Saglio G., et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 2011; 118 (5): 1208–15.
91. Branford S., Melo J.V., Hughes T.P. Selecting optimal second-line tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia patients after imatinib failure: does the BCR-ABL mutation status really matter? *Blood* 2009; 114 (27): 5426–35.
92. Shulman D.S., Lee M.A., Lehmann L.E., Margossian S.P. Outcomes following bone marrow transplantation in children with accelerated phase or blast crisis chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016; 38 (8): 610–4.
93. Millot F., Guilhot J., Suttorp M., et al. Advanced phases at diagnosis of childhood chronic myeloid leukemia: the experience of the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia (CML) in Children and Adolescents (I-CML-Ped Study) [abstract]. *Blood* 2017; 130 (Suppl 1). Abstract 316.
94. Chaudhury S., Sparapani R., Hu Z.H., Nishihori T., Abdel-Azim H., Malone A., et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in children and young adults with chronic myeloid leukemia: a CIBMTR cohort analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22 (6): 1056–64.
95. Suttorp M., Claviez A., Bader P., Peters C., Gadner H., Ebell W., et al. Allogeneic stem cell transplantation for pediatric and adolescent patients with CML: results from the prospective trial CML-paed I. *Klin Padiatr* 2009; 221 (6): 351–7.
96. Shah N.P., Rousselot P., Schiffer C., Rea D., Cortes J.E., Milone J., et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *Am J Hematol* 2016; 91 (9): 869–74.
97. Kurosawa H., Tanizawa A., Muramatsu H., Tono C., Watanabe A., Shima H., et al. Sequential use of second-generation tyrosine kinase inhibitors following imatinib therapy in pediatric chronic myeloid leukemia: a report from the Japanese pediatric leukemia/lymphoma study group. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65 (12): e27368.
98. Hehlmann R., Sauße S., Voskanyan A., Silver R.T. Management of CML-blast crisis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2016; 29 (3): 295–307.
99. Jain P., Kantarjian H.M., Ghorab A., Sasaki K., Jabbour E.J., Nogueras Gonzalez G., et al. Prognostic factors and survival outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era: Cohort study of 477 patients. *Cancer* 2017; 123 (22): 4391–402.
100. Mukherjee S., Ralayo M. Accelerated phase CML: Outcomes in Newly Diagnosed vs. Progression From Chronic Phase. *Curr Hematol Malig Rep* 2016; 11 (2): 86–93.
101. Nair A.P., Barnett M.J., Broady R.C., Hogge D.E., Song K.W., Toze C.L., et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is an effective salvage therapy for patients with chronic myeloid leukemia presenting with advanced disease or failing treatment with tyrosine kinase inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (8): 1437–44.
102. Saussele S., Richter J., Guilhot J., Gruber F.X., Hjorth-Hansen H., Almeida A., et al.; EURO-SKI investigators. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol* 2018; 19 (6): 747–57.
103. Mahon F.X. Treatment-free remission in CML: who, how, and why? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 2017: 102–9.
104. Sauße S., Richter J., Hochhaus A., Mahon F.X. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2016; 30 (8): 1638–47.
105. Giona F., Saglio G., Moleti M.L., Piciocchi A., Rea M., Nanni M., et al. Treatment free remission after imatinib discontinuation is possible in paediatric patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2015; 168 (2): 305–8.
106. Mangiardi G.F., Alberga D., Altomare C.D., Carotti A., Catto M., Cellamare S., et al. Mind the gap! A journey towards computational toxicology. *Mol Inform* 2016; 35 (8–9): 294–308. DOI: 10.1002/minf.201501017
107. Castagnetti F., Gugliotta G., Baccarani M., Breccia M., Specchia G., Levato L., et al. A GIMEMA CML Working Party. Differences among young adults, adults and elderly chronic myeloid leukemia patients. *Ann Oncol* 2015; 26 (1): 185–92. DOI: 10.1093/annonc/mdl490
108. Sokal J.E., Gomez G.A., Baccarani M., Tura S., Clarkson B.D., Cervantes F., et al. Prognostic significance of additional cytogenetic abnormalities at diagnosis of Philadelphia chromosome-positive chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1988; 72 (1): 294–8.
109. Hasford J., Baccarani M., Hoffmann V., Guilhot J., Saussele S., Rosti G., et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011; 118 (3): 686–92.
110. Hasford J., Pfirrmann M., Hehlmann R., Allan N.C., Baccarani M., Kluin-Nelemans J.C., et al; Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90 (11): 850–8.
111. Gurra Salas D., Glauche I., Tauer J.T., Thiede C., Suttorp M. Can prognostic scoring systems for chronic myeloid leukemia as established in adults be applied to pediatric patients? *Ann Hematol* 2015; 94 (8): 1363–71.
112. Shima H., Tokuyama M., Tanizawa A., Tono C., Hamamoto K., Muramatsu H., et al. Distinct impact of imatinib on growth at prepubertal and pubertal ages of children with chronic myeloid leukemia. *J Pediatr* 2011; 159 (4): 676–81. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.03.046
113. Bansal D., Shava U., Varma N., Trehan A., Marwaha R.K. Imatinib has adverse effect on growth in children with chronic myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (3): 481–4.
114. Samis J., Lee P., Zimmerman D., Arceci R.J., Suttorp M., Hijiya N. Recognizing endocrinopathies associated with tyrosine kinase inhibitor therapy in children with chronic myelogenous leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (8): 1332–8.
115. Samis J., Lee P., Zimmerman D., Suttorp M., Hijiya N. The complexity of growth failure in children receiving tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myelogenous leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (12): e26703.
116. Millot F., Guilhot J., Baruchel A., Petit A., Leblanc T., Bertrand Y., et al. Growth deceleration in children treated with imatinib for chronic myeloid leukaemia. *Eur J Cancer* 2014; 50 (18): 3206–11. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.10.007
117. Aleman J.O., Farooki A., Girotra M. Effects of tyrosine kinase inhibition on bone metabolism: untargeted consequences of targeted therapies. *Endocrine Related Cancer* 2014; 21 (3): 247–9. DOI: 10.1530/ERC-12-0400

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 17.01.2022
Принята к печати 10.02.2022

Контактная информация:
Слинин Алексей Сергеевич,
заведующий научно-аналитическим
отделом по работе с регионами
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: mtmidgoi@gmail.com

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-174-177

Бенчмаркинг в системе здравоохранения

А.С. Слинин, Ф.Н. Костин

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

В статье представлен обобщенный анализ информации о бенчмаркинге в системе здравоохранения как Российской Федерации, так и зарубежных стран. Показаны возможности бенчмаркинга в анализе, сравнительной оценке методов, применяемых в реализации функций медицинских организаций.

Ключевые слова: бенчмаркинг, медицинские организации, организация здравоохранения, детская онкология и гематология

Слинин А.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 174–177. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-174-177

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 17.01.2022
Accepted 10.02.2022

Benchmarking in the healthcare system

A.S. Slinin, F.N. Kostin

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

The article presents a generalized analysis of information on benchmarking in the healthcare system of both the Russian Federation and foreign countries. The possibilities of benchmarking in the analysis, comparative evaluation of the methods used in the implementation of the functions of medical organizations are shown.

Key words: benchmarking, medical organizations, healthcare organization, pediatric oncology and hematology

Slinin A.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 174–177.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-174-177

Correspondence:
Alexey S. Slinin,
Head of Regional Outreach Department,
Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology of Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
117997, Moscow, Russia
E-mail: mtmidgoi@gmail.com

В организации здравоохранения одним из краеугольных вопросов является обеспечение качественной и доступной медицинской помощью при минимальных затратах на фоне возрастающих объемов оказания медицинских услуг для населения, что затрагивает все ключевые направления работы медицинской организации, начиная с менеджмента процессов и ресурсов и заканчивая вопросами обучения специалистов. Поэтому требуется эффективный инструмент, позволяющий осуществить организационные изменения с минимальными затратами ресурсов. Для решения таких задач хорошо себя зарекомендовал бенчмаркинг – метод, получивший широкое распространение в экономике, промышленности, торговле и ряде других отраслей.

Термин «бенчмаркинг» не имеет четкого определения, и ученые трактуют его по-разному. Бенчмаркинг в здравоохранении определяется как процесс сравнительной оценки и выявления причин, ведущих к высокому уровню производительности [1]. Первое упоминание появилось в 1972 г. в Институте стратегического планирования Кембриджа (США) [2].

Бенчмаркинг направлен на практическое применение готовых решений, а сопоставление является необходимой его составляющей, на практике рассматривающееся только как часть общего

процесса совершенствования организации [2]. Выделяют несколько этапов бенчмаркинга: планирование, исследование, наблюдение, анализ и адаптация [3]. Виды бенчмаркинга представлены на рисунке.

В зависимости от объектов сравнения принято различать следующие направления бенчмаркинга:

1. Бенчмаркинг показателей – деятельность по сопоставлению и изменению значений аналогичных показателей.

2. Бенчмаркинг процесса представляет собой поиск организаций, имеющих лучшие достижения в сфере деятельности, для их детального исследования. Изучение лучших процессов заключается, скорее, в понимании механизма функционирования интересующего процесса, нежели в сравнении его показателей с результатами аналогичного процесса в своей организации. Знания, получаемые в процессе подобного сопоставления, адаптируются и внедряются в собственные процессы организации. Процессный бенчмаркинг – это глубокое функциональное исследование деятельности как своей организации, так и анализируемой организации-партнера.

3. Стратегический бенчмаркинг (при сравнении как объектов, так и субъектов) – систематический процесс, направленный на оценку альтернатив,

Рисунок
Виды бенчмаркинга
Figure
Types of benchmarking



реализацию стратегий и усовершенствование характеристик производительности на основе изучения как успешных стратегий, так и слабых сторон организаций-партнеров.

В зависимости от субъектов сравнения бенчмаркинг обычно делится на внешний (при сопоставлении деятельности собственной организации с показателями конкурирующих) и внутренний (в случае сравнения деятельности разных подразделений одной организации).

Во внешнем бенчмаркинге принято выделять несколько направлений:

1. Синергетический – подразумевает внедрение положительного опыта из любой подходящей области.
2. Конкурентный – при сравнении деятельности своей организации с конкурирующими.
3. Отраслевой – при сравнении деятельности организаций из одной отрасли (в нашем случае – здравоохранение).

В свою очередь, во внутреннем бенчмаркинге можно выделить:

1. Анализ бизнес-процессов в собственных подразделениях с последующим внедрением лучших практик.
2. Общий бенчмаркинг – сравнение не только бизнес-процессов, но и показателей, результатов деятельности одного подразделения/филиала/отдела с последующим внедрением лучших из них в практику всех подразделений.
3. Исторический – сравнение показателей и результатов деятельности собственной организации в прошлом и настоящем.

Настоящая работа проведена в целях оценки внедрения бенчмаркинга и его методик в медицинские организации.

В рамках данной работы были рассмотрены исследования отечественных и зарубежных авторов. Было проанализировано 58 научных работ, не использованы в данном обзоре 34 публикации, как не имеющие отношения к тематике здравоохранения.

Существуют различные модели процесса бенчмаркинга, и практика показывает необходимость разработки общих стандартов внедрения технологии бенчмаркинга в медицинское учреждение [1–3]. А.В. Данилов и соавт. предложили использование расчетной модели бенчмаркинга на основе метода анализа среды функционирования в советующей системе, который позволяет существенно минимизировать участие руководителя при подготовке информации. Согласно приведенным данным, автоматизация процесса бенчмаркинга и нормирования численности медицинского персонала медицинской организации позволяет значительно повысить точность и качество управленческих решений [4].

Бенчмаркинг может применяться в системе здравоохранения на различных уровнях: от деятельности персонала и отделения до работы департаментов здравоохранения.

Кроме того, можно отметить, что широкое использование методики бенчмаркинга позволит медицинским организациям не только повысить собственную эффективность и конкурентоспособность, но и решить многочисленные проблемы в

сфере повышения качества медицинского обслуживания, уровня удовлетворенности потребителей представляемыми медицинскими услугами, а также сформирует предпосылки для развития всей системы здравоохранения по наиболее успешной траектории [1, 5–8]. В то же время группа зарубежных исследователей провела анализ и пришла к выводу, что в изученной литературе хоть и сообщается о положительном влиянии большинства проектов по бенчмаркингу, оно в основном проявляется на уровне структуры и процесса, но недостаточно данных о его влиянии на пользу для пациентов [8].

Министерство здравоохранения Великобритании официально рекомендует бенчмаркинг как эффективную маркетинговую технологию и технологию клинического управления в клинической психиатрии [9].

Внедрение госпитального бенчмаркинга способствует усилению конкурентоспособности лечебно-профилактических учреждений, но существуют проблемы, которые возникают при его формировании [10]. Они связаны с отсутствием знаний о бенчмаркинге как инструменте управления, этапах его планирования, организации и проведения, а также существует ряд специфических проблем, которые сопряжены непосредственно с особенностями деятельности медицинских организаций (сложности ресурсного обеспечения реализации бенчмаркинга; трудности, связанные с поиском и определением партнеров по бенчмаркингу; проблемы адаптации и внедрения полученных результатов к условиям среды функционирования конкретной медицинской организации) [10, 11].

Очень важным для бенчмаркинга является формирование системы показателей, наиболее полно характеризующих успешность работы «эталонной» организации и позволяющих разработать мероприятия по улучшению деятельности в других учреждениях [12].

Е.Н. Конопля в своей работе предложила алгоритм, который учитывает специфику деятельности медицинских организаций и позволяет смоделировать процесс проведения бенчмаркинга еще на этапе принятия решения, оценить финансовые и кадровые возможности организации, запланировать необходимое количество ресурсов для реализации бенчмаркинг-проекта [13].

С. Balch и соавт. (2016) провели исследование с использованием бенчмаркинга оказания медицинской помощи по профилю «онкология» в США и показали, что концепция обмена знаниями, анализа самооценки и конфиденциальности данных позволяет повысить эффективность использования финансовых и кадровых возможностей

медицинских организаций для оказания помощи пациентам [14].

В последующем А. Wind и соавт. (2018) разработали систему бенчмаркинга для оценки различий в эффективности и внедрения передового опыта в онкологической службе Европы в целях повышения качества междисциплинарного взаимодействия в онкологии [15]. Это исследование помогло лучше понять логику сравнительного анализа, представив онкологическим центрам общие определения, показатели и инструмент для фокусировки, сравнения и уточнения организационной эффективности. Результаты сравнительного анализа подчеркивают важность точного описания лежащих в основе процессов и понимания их обоснования. Бенчмаркинг позволил сравнить межорганизационную эффективность в широком диапазоне областей и определить возможности для улучшения [15].

В системе здравоохранения Российской Федерации отсутствует систематический подход к внедрению электронного бенчмаркинга, и данный процесс носит эпизодический характер. При осуществлении бенчмаркинга большинство медицинских организаций сталкивается с рядом трудностей (особенно на этапах планирования и адаптации полученных результатов), связанных с недостаточной осведомленностью о его инструментах, этапах, а также о важности достоверности данных, лежащих в основе этого метода. Информации по внедрению электронного бенчмаркинга в систему медицинских организаций в Российской Федерации по профилям «детская онкология» и «гематология» в анализируемых источниках обнаружено не было. Для внедрения процесса бенчмаркинга в медицинские организации по профилям «детская онкология» и «гематология» важны междисциплинарный подход и межсекторальное взаимодействие. Оценка медицинских показателей является сложным организационным процессом, поэтому крайне важны научно обоснованные и практически доказанные критерии оценки деятельности организаций по профилям «детская онкология» и «гематология».

Существует также и ряд специфических проблем, обусловленных особенностями деятельности медицинских организаций: сложная структура, слабо-регламентированные бизнес-процессы, трудности, связанные с поиском и определением партнеров по бенчмаркингу, проблемы адаптации и внедрения полученных результатов.

Система бенчмаркинга крайне важна для повышения эффективности работы и конкурентоспособности медицинских организаций, а также для улучшения качества оказания медицинской помощи.

Но стоит понимать, что организация и развитие электронного бенчмаркинга возможны только при поддержке на всех уровнях медицинской организации. Для улучшения ситуации, мы считаем, что необходимо шире информировать руководителей медицинских учреждений о системе бенчмаркинга, а также развивать данное направление на организационно-методическом уровне.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Slinin A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2021-0456>

Kostin F.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6438-1293>

Литература

1. Ellis J. All inclusive benchmarking. *J Nurs Manag* 2006; 14 (5): 377–83.
2. Шарафутдинова Н.С., Шафигуллина А.В. Бенчмаркинг: Учебное пособие. Казань: ООО «Издательский дом»; 2016. 138 с.
3. Садовой М.А., Бедорева И.Ю., Ставский А.Е. Технология бенчмаркинга в организации управления. *Медицина и образование в Сибири* 2013; (6): 63–6.
4. Данилов А.В. Технология электронного бенчмаркинга медицинских организаций региона. *Цифровое здравоохранение. Труды XX Международного конгресса «Информационные технологии в медицине»*, 2019 г.
5. Латуха О.А. Возможности применения бенчмаркинга в здравоохранении. *Вестник Новосибирского государственного педагогического университета* 2013; 6 (16): 90–5.
6. Бошкович Р., Иванов И.В. Самооценка медицинской организации при внедрении внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности. *Вестник Росздравнадзора* 2016; 6: 43–50.
7. Наджафова М.Н. Бенчмаркинг как инструмент повышения эффективности и конкурентоспособности российских медицинских организаций. *Иннов: электронный научный журнал* 2017; 3 (32). URL: <http://www.innov.ru/science/economy/benchmarking-kak-instrument-povyyshe/>. Дата обращения 28.02.2022.
8. Thonon F., Watson J., Saghatichian M. Benchmarking facilities providing care: An international overview of initiatives. *SAGE Open Medicine*, 2015; 3: 2050312115601692. DOI: 10.1177/2050312115601692
9. Bayney R. Benchmarking in mental health: an introduction for psychiatrists. *Adv Psychiatr Treat* 2005; 11 (4): 305–14. DOI: 10.1192/apt.11.4.305
10. Тарасенко Е.А. Госпитальный бенчмаркинг как маркетинговая технология для усиления конкурентоспособности ЛПУ. *Практический маркетинг* 2013; 3 (193): 23–8.
11. Конопля А.А., Квачахия Л.Л. К вопросу о трудностях реализации бенчмаркинг-проектов в медицинских организациях и направлениях их преодоления. *Иннов: электронный научный журнал* 2017; 4 (33). URL: <http://www.innov.ru/science/economy/k-voprosu-o-trudnostyakh-realizatsi/>. Дата обращения 28.02.2022.
12. Сафонова Н.С., Блажевич О.Г., Кирильчук Н.А. Процесс проведения бенчмаркинга и формирование системы показателей для его оценки. *Вестник науки и творчества* 2016; 9 (9): 51–7.
13. Конопля Е.Н. Методика проведения бенчмаркинг-исследования в медицинских организациях. *Иннов: электронный научный журнал* 2017; 4 (33). URL: <http://www.innov.ru/science/economy/metodika-provedeniya-benchmarkingov/>. Дата обращения 28.02.2022.
14. Balch C., Ogle J.D., Senese J.L. The National Practice Benchmark for Oncology: 2015 Report for 2014 Data. *J Oncol Pract* 2016; 12 (4): e437–75. DOI: 10.1200/JOP.2015.008458
15. Wind A., van Dijk J., Nefkens I., van Lent W., Nagy P., Janulionis E., et al. Development of a benchmark tool for cancer centers; results from a pilot exercise. *BMC Health Serv Res* 2018; 18 (1): 764. DOI: 10.1186/s12913-018-3574-z

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