

Ежеквартальный научно-практический  
рецензируемый журнал

Quarterly scientific-and-practical  
peer-reviewed journal

ISSN 2311-1267 (Print)  
ISSN 2413-5496 (Online)

# РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

**1'** **2026**  
TOM/VOL. 13

Издаётся с 2014 года

**ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ  
и ОНКОЛОГИИ**

Russian Journal of  
Pediatric Hematology and Oncology

Онлайн-версия журнала: <https://journal.nodgo.org>

**В НОМЕРЕ:**

**Оригинальные исследования**

Original studies

**Обзоры литературы**

Literature reviews

**Клинические наблюдения**

Clinical cases

**Новости нашего  
сообщества**

News of our community



Фото к материалу из рубрики «Наша история»



**РОДОГ**

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО  
ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ И ГЕМАТОЛОГОВ

# Лидирующая фармацевтическая компания\*



20 ЛЕТ

phs Фармстандарт

\* Среди отечественных производителей лекарственных средств и БАДов по объему реализуемой продукции в натуральном выражении. (IQVIA Databases: Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ по итогам 6 м. 2023 г.)

Ежеквартальный научно-практический  
рецензируемый журнал

1' 2026

# РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

## ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ (РЖДГиО)

**2014**

создание журнала

**2015**регистрация в CrossRef,  
идентификатор DOI**2015**

регистрация в РИНЦ

**2017**

включен в Перечень ВАК

**2020**включен в базу данных  
Scopus**Science Index**ИФ РИНЦ 0,516  
H-INDEX 8,3

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Варфоломеева Светлана Рафаэлевна**, д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Российского общества детских онкологов и гематологов (Москва, Россия)

### ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**Киргизов Кирилл Игоревич**, к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор Российского общества детских онкологов и гематологов (Москва, Россия)

### ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

**Шаманская Татьяна Викторовна**, д.м.н., врач-детский онколог, руководитель отдела изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

**Сагоян Гарик Барисович**, врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ответственный секретарь Российского общества детских онкологов и гематологов (Москва, Россия)

Журнал зарегистрирован  
в Федеральной службе по надзору  
в сфере связи, информационных технологий  
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)  
ПИ № ФС 77-57084 от 03 марта 2014 г.  
© РОО РОДОГ, 2026  
© ООО «Графика», 2026

ISSN 2311-1267 (Print)  
ISSN 2413-5496 (Online)

Статьи направлять по адресу:  
127055, Москва, ул. Новолесная, 5.  
Тел.: +7 964-584-62-41  
www.rodog.ru  
E-mail: info@rodog.ru

**Учредитель:**  
Национальное общество детских  
гематологов и онкологов (НОДГО)  
<https://nodgo.org/>

**Издатель:**  
ООО «Графика», 127055, Москва, ул. Новолесная, 5.  
<https://journal.nodgo.org/jour>

При полной или частичной  
перепечатке материалов ссылка на  
«Российский журнал детской гематологии  
и онкологии» обязательна.  
Редакция не несет ответственности  
за содержание публикуемых рекламных материалов.

*Руководитель проекта, размещение рекламы*  
**В.А. Клоковкин**  
E-mail: vak@rodog.ru

*Заведующая редакцией* **В.В. Сорокина**  
E-mail: tvk\_rodog@mail.ru  
*Дизайн* **Я.В. Свирикина**  
*Корректор* **Р.В. Журавлёва**

Российский журнал детской гематологии и онкологии.  
2026. Том 13. № 1. 1—136.Отпечатано в типографии ООО «Графика».  
Тираж 1000 экз.

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

- Атауллаханов Фазол Иноятович**, член-корреспондент РАН, д.б.н., профессор, научный руководитель Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, профессор ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (Москва, Россия)
- Белогурова Маргарита Борисовна**, д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», профессор кафедры педиатрии, медико-социальной экспертизы и реабилитации детей-инвалидов ФГБУ «Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации им. Г.А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, главный научный сотрудник Института онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
- Валиев Тимур Теймуразович**, д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)
- Володин Николай Николаевич**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделом неонатологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)
- Гончарова Ирина Викторовна**, врач-гематолог, врач-онколог высшей квалификационной категории, заведующая отделением онкологии и гематологии ГБУЗ «Детская областная больница Калининградской области», главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Министерства здравоохранения Калининградской области (Калининград, Россия)
- Ерега Елена Петровна**, заведующая отделением детской онкологии и гематологии КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича» Минздрава Хабаровского края (Хабаровск, Россия)
- Жарков Павел Александрович**, д.м.н., врач-педиатр, врач-гематолог консультативного отделения, руководитель отдела патологии гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)
- Зубаровская Людмила Степановна**, д.м.н., заместитель директора по трансплантации, руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
- Казанцев Илья Викторович**, к.м.н., врач-детский онколог, заведующий отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
- Казарян Гузель Рафаиловна**, заведующая детским онкологическим отделением БУ ХМАО – Югры «Нижневартовская окружная клиническая детская больница» (Нижневартовск, Россия)
- Качанов Денис Юрьевич**, д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины и заведующий отделением клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)
- Киселевский Михаил Валентинович**, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточного иммунитета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)
- Кулева Светлана Александровна**, д.м.н., профессор, заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга (Санкт-Петербург, Россия)
- Кушлинский Николай Евгеньевич**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клинической биохимии НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)
- Литвинов Дмитрий Витальевич**, д.м.н., заместитель генерального директора по лечебной работе – главный врач ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)
- Масчан Алексей Александрович**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор Института детской гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)
- Масчан Михаил Александрович**, д.м.н., заместитель генерального директора по науке – директор Института молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)
- Минкина Людмила Михайловна**, к.м.н., руководитель Краевого детского онкогематологического центра ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница № 1» (Владивосток, Россия)
- Мякова Наталья Валериевна**, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по лечебной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)
- Новичкова Галина Анатольевна**, д.м.н., профессор, научный руководитель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, главный внештатный детский специалист гематолог-онколог Минздрава России (Москва, Россия)
- Поляков Владимир Георгиевич**, академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора и врач-детский онколог детского онкологического отделения № 3 (химиотерапии опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)
- Рубанская Марина Владимировна**, к.м.н., заведующая детским онкологическим отделением № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)
- Румянцев Александр Григорьевич**, академик РАН, д.м.н., профессор, президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член правления Союза педиатров (Москва, Россия)
- Румянцев Сергей Александрович**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующий кафедрой трансляционной и регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)» (Москва, Россия)
- Скоробогатова Елена Владимировна**, д.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы – филиала ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)
- Тутельян Алексей Викторович**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, председатель проблемной комиссии «Внутрибольничные инфекции» научного совета РАН по эпидемиологии, инфекционным и паразитарным заболеваниям (Москва, Россия)
- Фечина Лариса Геннадьевна**, к.м.н., заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по онкологии и гематологии ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1», руководитель Межрегионального центра детской онкологии и гематологии (Екатеринбург, Россия)
- Юдина Наталья Борисовна**, к.м.н., заведующая онкогематологическим отделением химиотерапии БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1», главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Воронежской области (Воронеж, Россия)

## ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

- Виллих Норман**, профессор Университетской клиники (Мюнстер, Германия)
- Хенце Понтер**, профессор Клиники детской гематологии и онкологии госпиталя Шарите (Берлин, Германия)
- Липтон Джеффри**, профессор, руководитель службы детской гематологии и онкологии Университетской клиники Норт Шор (Калифорния, США)
- Накагавара Акира**, профессор, президент фонда SAGA HIMAT (Япония)
- Родригез-Галиндо Карлос**, исполнительный вице-президент Детского исследовательского Госпиталя Святого Иуды (Мемфис, США)

# ИНГИБИРОВАНИЕ ROCK2

Двойной механизм действия

Уменьшение воспаления благодаря иммуномодулирующему действию на фосфорилирование STAT3 и STAT5<sup>1-5</sup>

Подавление фиброза за счет снижения экспрессии профибротических генов<sup>1-5</sup>

**РЕЗТИРЕГ** — новая опция лечения для пациентов с хРТПХ, получавших как минимум 2 предшествующие линии системной терапии<sup>6-9</sup>.

## ЧАСТОТА ОБЩЕГО ОТВЕТА



Белумосудил 200 мг 1 р/сут (n = 66)  
(95% ДИ: 62-84)

## По данным исследования ROCKstar<sup>6</sup>:

При приеме РЕЗТИРЕГА были достигнуты клинически и статистически\* значимые показатели ЧОО.

Полный и частичный ответ наблюдался во всех исследуемых органах<sup>6-9</sup>.

**Эффективность применения препарата РЕЗТИРЕГ была показана на различных группах пациентов<sup>6-9</sup>**



Раннее  
назначение  
белумосудила

**86%\*\***

ЧОО (n/N = 30/35)



Тяжелая  
хРТПХ

**74%**

ЧОО (n/N = 34/46)



хРТПХ  
с вовлечением  
≥ 4 органов

**70%**

ЧОО (n/N = 23/33)



> 3 предшествующих  
линий системной  
терапии

**67%**

ЧОО (n/N = 20/30)

**Раннее начало терапии хРТПХ может обеспечить лучшие результаты за счет предотвращения повреждения органов-мишеней<sup>10</sup>.**

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ: ROCKstar — открытое рандомизированное многоцентровое исследование 2-й фазы, в котором оценивали эффективность и безопасность препарата белумосудил у пациентов с хРТПХ после предшествующих линий системной терапии (от 2 до 5). Основной конечной точкой была лучшая ЧОО в любое время, определяемая как доля пациентов, достигших полного ответа (ПО) или частичного ответа (ЧО) в соответствии с Консенсусными критериями NIH 2014 года<sup>6,9</sup>.

\* Статистическую значимость считали достигнутой, если нижняя граница 95% ДИ для ЧОО превышала 30%.

\*\* Определяется как ≤ 29-месячная продолжительность хРТПХ до включения в исследование.

хРТПХ — хроническая реакция «трансплантат против хозяина»; ROCK2 — Rho-ассоциированная спиральная киназа 2-го типа; STAT3/5 — сигнальный белок и активатор транскрипции семейства STAT, обеспечивающий ответ клетки на сигналы, поступающие через рецепторы интерлейкинов и факторов роста; ПО — полный ответ; ЧОО — частота объективного ответа; ДИ — доверительный интервал; ЧО — частичный ответ.

1. Zanin-Zhorov A. et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2014; 111. 2. Flynn R. et al. Blood. 2016; 127(17): 2144 – 2154. 3. Weiss J. M. et al. Science signaling. 2016; 9(437): ra73. 4. Chen W., Nyuydzefe M. S., Weiss J. et al. Sci Rep. 2018; 8(1): 16636. 5. Riches D. W. H., Backos D. S., Redente E. F. Am J Pathol. 2015; 185(4): 909 – 912. 6. Cutler C., Lee S. J. et al. Blood. 2021; 138(22): 2278 – 2289. 7. Lee S. J., Cutler C. et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more lines of systemic therapy: 5-year follow-up to the ROCKstar study. Poster presented at: Tandem Meetings; February 21, 2024; San Antonio. 8. Lee S. J. Transplantation and Cellular Therapy. 2024; 30(2S): S250 – S290. 9. Data on file. 10. Kitko C. L., White E. S., Baird K. Blood Marrow Transplant. 2012 Jan; 18(1 Suppl): S46 – 52.

**sanofi**

АО «Санofi Россия». 125375, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: +7 (495) 721-14-00.  
© 2025 г. Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением обратиться к полной версии общей характеристики лекарственного препарата.  
MAT-RU-2600519-1-0-02/2026



**РЕЗТИРЕГ**  
Белумосудил  
Belumosudil



"RUSSIAN SOCIETY OF PEDIATRIC ONCOLOGISTS AND HEMATOLOGISTS"

Quarterly scientific-and-practical  
peer-reviewed journal

1'2026

# RUSSIAN JOURNAL

OF PEDIATRIC HEMATOLOGY  
AND ONCOLOGY

**2014**

journal creation

**2015**

registration in CrossRef,  
DOI

**2015**

registration in the RSCI

**2017**

included in the List of the  
Higher Attestation Commission

**2020**

included in the database  
Scopus

**Science Index**

ИФ РИНЦ 0,516  
H-INDEXT 8,3

Journal registered in the Federal Service for Supervision  
in the Sphere of Communication, Information  
Technology and Mass Communications  
(Roskomnadzor)

ПИ № ФС 77-57084 from 03 March 2014

© NSPHO, 2026

© JSC "Graphica", 2026

ISSN 2311-1267 (Print)

ISSN 2413-5496 (Online)

**Manuscripts should be presented to:**

5 Novolesnaya St., Moscow, Russia, 127055

Tel.: +7 964-584-62-41

www.rodog.ru

E-mail: info@rodog.ru

## CHIEF EDITOR

**Varfolomeeva Svetlana R.**, *Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, President of Russian Society of Pediatric Oncologists and Hematologists (Moscow, Russia)*

## DEPUTY CHIEF EDITOR

**Kirgizov Kirill I.**, *Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Executive Director of Russian Society of Pediatric Oncologists and Hematologists (Moscow, Russia)*

## EXECUTIVE SECRETARIES

**Shamanskaya Tatyana V.**, *Dr. of Sci. (Med.), Physician, Children Oncologist, Head of the Department of Embryonic Tumors Research of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

**Sagoyan Garik B.**, *Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Executive Secretary of Russian Society of Pediatric Oncologists and Hematologists (Moscow, Russia)*

## Founder:

National Society of Pediatric Hematologists and  
Oncologists (NSPHO).  
<https://nodgo.org/>

## Publisher:

JSC "Graphica",  
5 Novolesnaya St., Moscow, Russia, 127055  
<https://journal.nodgo.org/jour>

In case of or partial reprint, reference to the  
"Russian Journal of Pediatric Hematology and  
Oncology" is mandatory.

The editorial board is not responsible  
for advertising content.

*Project Head, advertising V.A. Klyukovkin*

E-mail: vak@rodog.ru

*Managing Editor V.V. Sorokina*

E-mail: tvk\_rodog@mail.ru

*Designer Ya.V. Sviryakina*

*Corrector R.V. Zhuravleva*

Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology

2026. Vol. 13. № 1. 1—136.

Printed in JSC "Graphica".

Circulation: 1,000 copies.

**EDITORIAL BOARD**

**Ataullakhanov Fazoil I.**, Corresponding Members of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Scientific Director of the Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Professor of Moscow State University (Moscow, Russia)

**Belogurova Margarita B.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Children's Oncology Department at the Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological) named after N.P. Napalkov, Professor of the Department of Pediatrics, Medical and Social Expertise and Rehabilitation of Disabled Children at Federal Scientific and Educational Centre of Medical and Social Expertise and Rehabilitation named after G.A. Albreht of the Ministry of Labour and Social Protection of Russia, Chief Scientific Collaborator of Institution of Hematology of Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia (S.-Petersburg, Russia)

**Valiev Timur T.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Professor at the Pediatric Oncology Department named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Volodin Nicolay N.**, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department of Neonatology of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Goncharova Irina V.**, Hematologist, Oncologist of Highest Qualification Grade, Head of the Oncology and Hematology Department of the Children's Regional Hospital of the Kaliningrad Region, Chief Freelance Pediatric Oncologists and Hematologists at the Ministry of Health of Kaliningrad region (Kaliningrad, Russia)

**Erega Elena P.**, Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology at "Children's Regional Clinical Hospital named after A.K. Piotrovich" (Khabarovsk, Russia)

**Zharkov Pavel A.**, Dr. of Sci. (Med.), Pediatrician, Hematologist Outpatient Consultative Unit, Head of the Hemostasis Pathology Department of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Zubarovskaya Ludmila S.**, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Transplantation, Head of the Department of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation at Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanasyev at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (S.-Petersburg, Russia)

**Kazantsev Ilya V.**, Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Head of the 2<sup>nd</sup> Pediatric Transplant Department of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanasyev at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (S.-Petersburg, Russia)

**Kazaryan Gouzel R.**, Head of the Children's Oncology Department "Nizhnevartovsk District Children's Clinical Hospital" (Nizhnevartovsk, Russia)

**Kachanov Denis Yu.**, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine & Head of the Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Kiselevsky Mikhail V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Cellular Immunity of the Research Institute of Experimental Diagnostics and Tumor Therapy at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Kuliyova Svetlana A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Pediatric Oncology Department, Leading Researcher of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods, Professor of the Training and Methodology Department at N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiotherapy at Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Pediatric Specialist Oncologist of the Committee for Health of Saint-Petersburg (S.-Petersburg, Russia)

**Kushlinskii Nikolay E.**, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Litvinov Dmitry V.**, Dr. of Sci. (Med.), Deputy General Director for Medical Work – Chief Physician of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Maschan Alexey A.**, Corresponding Members of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Children Hematology, Immunology and Cell Technologies at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Maschan Mikhail A.**, Dr. of Sci. (Med.), Deputy General Director for Science of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Director of Institute of Molecular and Experimental Medicine of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Minkina Ludmila M.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Regional Children's Oncohematological Center of the "Regional Children's Clinical Hospital № 1" (Vladivostok, Russia)

**Myakova Natalya V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for Clinical Work at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Novichkova Galina A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Scientific Director at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Pediatric Oncologist and Hematologist of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Polyakov Vladimir G.**, Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Director and Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No. 3 (Chemotherapy for Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Pediatric Oncology Department named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of Pediatrics at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Rubanskaya Marina V.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Oncology Department No 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Rumyantsev Alexander G.**, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, President of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, a member of the Union of Pediatricians (Moscow, Russia)

**Rumyantsev Sergey A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Members of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy Faculty of Pediatrics at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of Translational and Regenerative Medicine Department of Moscow Institute of Physics and Technology (State University), (Moscow, Russia)

**Skorobogatova Elena V.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of Bone Marrow Transplantation Department at the Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Tutelyan Alexey V.**, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Infections Associated with Health Care, Central Research Institute of Epidemiology, Head of the Department of Molecular Immunology, Infectology and Pharmacotherapy, and the Laboratory of Molecular Imaging of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Chairman of the problem commission "Nosocomial infections" of the Scientific Council of the Russian Academy of Sciences on epidemiology, infectious and parasitic diseases (Moscow, Russia)

**Fechina Larisa G.**, Cand. of Sci. (Med.), Honored Doctor of the Russian Federation, Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology of Region Children's Clinical Hospital № 1, Head of the Interregional Center for Pediatric Oncology and Hematology (Yekaterinburg, Russia)

**Yudina Natalia B.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncohematology of Chemical Therapy at Voronezh Regional Children Clinical Hospital № 1, Chief Freelance Pediatric Oncologist and Hematologist of the Voronezh region (Voronezh, Russia)

**FOREIGN EDITORS**

**Willich Norman**, Professor, Munster University Clinic (Germany)

**Henze Gunter**, Professor, Clinic of Children Hematology and Oncology Charité (Berlin, Germany)

**Lipton Jeffrey**, Professor, Head of the Children Hematology and Oncology Service at North Shore University Clinic (USA)

**Nakagavara Akira**, Professor, President SAGA HIMAT Foundation (Heavy Carbon Ion Beam Radiation Cancer Therapy Center) (Japan)

**Rodriguez-Galindo Carlos**, Executive Vice President of St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, USA)

## ОТ РЕДАКЦИИ

10

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Клинико-генетические особенности пациентов с синдромом Ли–Фраумени: опыт НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова

12

*Т.П. Казубская, Е.Е. Зеленова, Е.И. Трофимов, В.М. Козлова, О.М. Романцова, М.В. Рубанская, В.В. Семенова, Т.С. Бельшева, П.А. Керимов, А.М. Сулейманова, Г.Б. Сагоян, Т.В. Наседкина, Е.С. Козорезова, С.Р. Варфоломеева*

### Место трансназальной эндоскопической хирургии в комплексном лечении детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации

24

*А.Д. Родина, О.А. Меркулов, В.Г. Поляков, Ю.В. Артеменко, В.В. Мигунова, Т.В. Горбунова, С.Р. Варфоломеева*

### Программа сохранения детской онкофертильности «Снежинка». Первые результаты

39

*С.А. Кулева, А.П. Карицкий, О.Е. Лавринович, И.В. Берлев, Ю.А. Татищева*

### Клинико-генетические особенности пациентов с нефробластомой, ассоциированной с мутацией гена *REST*

45

*Г.Б. Сагоян, В.В. Семенова, Т.В. Наседкина, А.М. Митрофанова, А.М. Сулейманова, М.В. Рубанская, С.Р. Варфоломеева*

### Применение белумосудила у детей со стероид-рефрактерной хронической реакцией «трансплантат против хозяина»: объединенный опыт девяти центров Российской Федерации

52

*Т.А. Быкова, К.И. Киргизов, И.О. Костарева, Е.А. Бурцев, Н.С. Климов, Ю.В. Скворцова, О.О. Молостова, М.М. Антошин, Л.Г. Фечина, Л.В. Вахонина, Ю.Г. Федюкова, Ю.В. Диникина, К.М. Голубева, Т.Г. Кадричева, Л.С. Зубаровская, А.Д. Кулагин*

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

### CAR-T- и CAR-NK-терапия в педиатрической онкологии: возможности и вызовы

60

*Ф.М. Аббасова, Р.Э. Алиева, К.Э. Киталаев, О.В. Полякова*

### Полипрагмазия в практике детского онколога

69

*Ю.В. Диникина, И.Л. Никитина*

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

### Редкая низкоккачественная астроцитома педиатрического типа с альтерацией *MYB/MYBL1*. Клинический случай и обзор литературы

80

*Э.В. Кумирова, М.А. Колчева, С.С. Озеров, Ж.Х. Кумыкова, Р.Х. Андерс, Е.В. Бондаренко, В.В. Горев*

<b>Юкстагломерулярноклеточная опухоль почки у ребенка 11 лет: описание клинического случая</b> <i>Д.Д. Кисурина, Л.А. Смирнова, А.М. Митрофанова, Н.Н. Меркулов, М.В. Телешова, А.П. Щербаков, Н.С. Грачев, Д.Ю. Качанов</i>	<b>91</b>
<b>Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль желудка у пациента 16 лет</b> <i>А.О. Богданова, Р.С. Савосин, Д.В. Рыбакова, Ю.П. Кувшинов, В.В. Делекторская, А.А. Маркович</i>	<b>98</b>
<b>Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при наследственной гемолитической анемии вследствие дефицита пируваткиназы. Клиническое наблюдение</b> <i>Б.М. Курманов, Е.А. Бурцев, И.О. Власова, Е.А. Журавель, Э.В. Кумирова, С.И. Валиева</i>	<b>104</b>

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ-ГЕМАТОЛОГИИ**

<b>Актуальные вопросы применения блинатумаба у детей с острыми лейкозами. Обзор по материалам сателлитного симпозиума «Лечение лейкозов. Вчера, сегодня, завтра»</b> <i>Е.А. Бурцев, Л.А. Цветкова, К.И. Киргизов</i>	<b>112</b>
--	------------

## **НАША ИСТОРИЯ**

<b>Десять лет направлению «детская онкология/гематология» в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России</b> <i>Ю.В. Диникина, М.Б. Белогурова</i>	<b>119</b>
---	------------

## **РЕЗОЛЮЦИИ**

<b>Резолюция VI объединенного Конгресса РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2025»</b>	<b>127</b>
<b>Сателлитный симпозиум «Классика и авангард в иммунотерапии нейробластомы высокого риска»</b>	<b>129</b>

## **НАШЕ СООБЩЕСТВО — ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РОДОГ**

<b>VII Дурновские чтения «Нейробластома у детей»</b>	<b>134</b>
<b>XXVII Конгресс педиатров России</b>	<b>134</b>
<b>15 февраля – Международный день борьбы с детским раком</b>	<b>134</b>
<b>Заседание Бюро Отделения медицинских наук РАН</b>	<b>134</b>
<b>Конференция «Достижения и перспективы развития детской онкологии, гематологии и иммунологии в ЦФО и РФ» (Красногорск)</b>	<b>135</b>
<b>Демидовская премия</b>	<b>135</b>

## **ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ**

**136**

**FROM EDITION**

10

**ORIGINAL STUDIES**

**Clinical and genetic features of patients with Li–Fraumeni syndrome: experience of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov**

12

*T.P. Kazubskaya, E.E. Zelenova, E.I. Trofimov, V.M. Kozlova, O.M. Romantsova, M.V. Rubanskaya, V.V. Semenova, T.S. Belysheva, P.A. Kerimov, A.M. Suleymanova, G.B. Sagoyan, T.V. Nasedkina, E.S. Kozorezova, S.R. Varfolomeeva*

**Transnasal endoscopic surgery in the complex treatment of children with parameningeal rhabdomyosarcoma**

24

*A.D. Rodina, O.A. Merkulov, V.G. Polyakov, E.V. Artemenko, V.V. Migunova, T.V. Gorbunova, S.R. Varfolomeeva*

**The preservation of children’s oncofertility program “Snowflake”. First results**

39

*S.A. Kulyova, A.P. Karitsky, O.E. Lavrinovich, I.V. Berlev, Yu.A. Tatishcheva*

**Clinical and genetic characteristics of patients with nephroblastoma associated with *REST* gene mutation**

45

*G.B. Sagoyan, V.V. Semenova, T.V. Nasedkina, A.M. Mitrofanova, A.M. Suleymanova, M.V. Rubanskaya, S.R. Varfolomeeva*

**Belumosudil in the treatment of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease in children: the combined experience of nine centers of the Russian Federation**

52

*T.A. Bykova, K.I. Kirgizov, I.O. Kostareva, E.A. Burtsev, N.S. Klimov, Yu.V. Skvortsova, O.O. Molostova, M.M. Antoshin, L.G. Fechina, L.V. Vakhonina, Yu.G. Fedyukova, Yu.V. Dinikina, K.M. Golubeva, T.G. Kadricheva, L.S. Zubarovskaya, A.D. Kulagin*

**LITERATURE REVIEWS**

**CAR-T and CAR-NK therapies in pediatric oncology: opportunities and challenges**

60

*F.M. Abbasova, R.E. Alieva, K.Z. Kitalev, O.V. Polyakova*

**Polypharmacy in pediatric oncologist practice**

69

*Yu.V. Dinikina, I.L. Nikitina*

**CLINICAL CASES**

**Rare low-grade pediatric-type astrocytoma with *MYB/MYBL1* alteration. A case report and literature review**

80

*E.V. Kumirova, M.A. Kolcheva, S.S. Ozerov, Zh.Kh. Kumykova, R.Kh. Anders, E.V. Bondarenko, V.V. Gorev*

<b>Juxtaglomerular cell tumor of the kidney in an 11-year-old child: case report</b>	<b>91</b>
<i>D.D. Kisurina, L.A. Smirnova, A.M. Mitrofanova, N.N. Merkulov, M.V. Teleshova, A.P. Shcherbakov, N.S. Grachev, D.Yu. Kachanov</i>	
<b>Highly differentiated gastric neuroendocrine tumor in a 16-year-old patient</b>	<b>98</b>
<i>A.O. Bogdanova, R.S. Savosin, D.V. Rybakova, Yu.P. Kuvshinov, V.V. Delektorskaya, A.A. Markovich</i>	
<b>Allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells in congenital pyruvate kinase deficiency. Case report</b>	<b>104</b>
<i>B.M. Kurmanov, E.A. Burtsev, I.O. Vlasova, E.A. Zhuravel, E.V. Kumirova, S.I. Valieva</i>	

## PRACTICAL ISSUES OF PEDIATRIC ONCOLOGY-HEMATOLOGY

<b>Current issues regarding the use of blinatumomab in children with acute leukemia. Review of materials from the satellite symposium “Treatment of Leukemia: Yesterday, Today, Tomorrow”</b>	<b>112</b>
<i>E.A. Burtsev, L.A. Tsvetkova, K.I. Kirgizov</i>	

## OUR HISTORY

<b>Ten years in the field of pediatric oncology/hematology at the Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia</b>	<b>119</b>
<i>Yu.V. Dinikina, M.B. Belogurova</i>	

## RESOLUTIONS

<b>Resolution of the VI Joint Congress of RSPOH “Actual problems and prospects for the development of pediatric oncology and hematology in the Russian Federation – 2025”</b>	<b>127</b>
<b>Satellite Symposium “Classic and avant-garde in immunotherapy of high-risk neuroblastoma”</b>	<b>129</b>

## OUR COMMUNITY - ACTIVITIES OF THE RSPOH

<b>VII Durnov’s Readings “Neuroblastoma in Children”</b>	<b>134</b>
<b>XXVII Congress of Pediatricians of Russia</b>	<b>134</b>
<b>February 15 – International Childhood Cancer Day</b>	<b>134</b>
<b>Meeting of the Bureau of the Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences</b>	<b>134</b>
<b>Conference “Achievements and Prospects for the Development of Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology in the Central Federal District and the Russian Federation” (Krasnogorsk)</b>	<b>135</b>
<b>Demidov Prize</b>	<b>135</b>

## INFORMATION FOR AUTHORS

136

### *Уважаемые коллеги!*

Поздравляем вас с Международным женским днем! Этот праздник, отмечаемый ежегодно 8 марта, является символом признания заслуг женщин во всех сферах общественной жизни, особенно в такой ответственной и благородной профессии, как медицина, в частности детская онкология.

Ваш вклад в сохранение здоровья нации неоценим. В условиях постоянной необходимости держать руку на пульсе последних научных достижений, овладевать новейшими методиками диагностики и лечения, а также проявлять высочайший уровень самоотдачи вы ежедневно демонстрируете профессионализм и гуманность. Согласно статистическим данным, представленным Министерством здравоохранения Российской Федерации, женщины составляют значительную долю медицинского персонала, занимая ключевые позиции в педиатрии, терапии, акушерстве и гинекологии, а также в научно-исследовательской деятельности.

Ваши эмпатия, терпение и способность находить индивидуальный подход к каждому пациенту зачастую становятся решающими факторами на пути к выздоровлению. В современной медицине, где персонализированный подход приобретает все большее значение, именно эти качества, присущие вам, помогают достигать наилучших результатов.

Желаем вам крепкого здоровья, неиссякаемой энергии, профессиональных успехов и личного счастья. Пусть каждый ваш рабочий день будет наполнен благодарностью пациентов, а дом – теплом и уютом.

*С уважением,  
редакция РЖДГО*



# СИЛА И ТОЧНОСТЬ В ОДНОЙ КАПСУЛЕ



Рецевмо™ – беспрецедентное преимущество  
в выживаемости без прогрессирования и частоте  
объективного ответа:

- при RET-позитивном раке щитовидной железы\*
- при RET-позитивном немелкоклеточном раке легкого\*\*



Ген RET (rearranged during transfection) локализуется на длинном плече 10-й хромосомы, является протоонкогеном, кодирует рецепторную тирозинкиназу RET.<sup>1</sup>

\*на основании результатов исследования LIBRETTO 531:<sup>1</sup>

- мВВП не была достигнута в группе селперкатиниба и составила 16,8 месяца в контрольной группе (ОР 0,28 (95% ДИ 0,16-0,48; P <0,001))

- ЧОО для группы селперкатиниба 69,4% против 38,8% для контрольной группы

\*\*на основании результатов исследования LIBRETTO 431:<sup>2,3</sup>

- мВВП в группе селперкатиниба составила 24,8 месяца, в группе сравнения (ХТ±пембролизумаб) 11,2 месяца (ОР 0,48 (95% ДИ: 0,33-0,70; P <0,001))

- ЧОО для группы селперкатиниба 84% против 65% для группы сравнения (ХТ±пембролизумаб)

мВВП – медиана выживаемости без прогрессирования, ЧОО – частота объективного ответа.

1. Hadoux J, et al, N Engl J Med. 2023 Nov 16;389(20):1851-1861; 2. Zhou et al. LIBRETTO-431 Trial Investigators. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC. N Engl J Med. 2023 Nov 16;389(20):1839-1850.; 3. Drilon A, et al. Selpercatinib in Patients With RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Safety and Efficacy From the Registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. J Clin Oncol. 2023 Jan 10;41(2):385-394

Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Рецевмо™ отсканируйте QR-код и перейдите по ссылке. Полная информация предоставлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Рецевмо™ ЛП-№(002482)-(ПГ-РУ) от 25.08.2025 г. Данный материал разработан компанией ООО «Свикс Хэлскава». Компания «Эли Лилли» не несет никакой ответственности в отношении содержания и использования любых таких материалов. Материал предназначен только для специалистов здравоохранения.



<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2026-13-1-12-23>



## Клинико-генетические особенности пациентов с синдромом Ли–Фраумени: опыт НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова

Т.П. Казубская<sup>1</sup>, Е.Е. Зеленова<sup>1,2</sup>, Е.И. Трофимов<sup>3</sup>, В.М. Козлова<sup>1</sup>, О.М. Романцова<sup>1</sup>, М.В. Рубанская<sup>1</sup>, В.В. Семенова<sup>1,2</sup>, Т.С. Бельшева<sup>1</sup>, П.А. Керимов<sup>1</sup>, А.М. Сулейманова<sup>1</sup>, Г.Б. Сагоян<sup>1</sup>, Т.В. Наседкина<sup>2</sup>, Е.С. Козорезова<sup>1</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук»; Россия, 119991, Москва, ул. Вавилова, 32;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 123182, Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2

**Контактные данные:** Татьяна Павловна Казубская [opcoen5@ronc.ru](mailto:opcoen5@ronc.ru)

**Введение.** Синдром Ли–Фраумени (СЛФ) ассоциирован с патогенными вариантами в гене TP53 и развитием злокачественных опухолей (ЗО) различных локализаций. При этом спектр ЗО отличается широкой вариабельностью даже в пределах одной семьи. Распределение и тип мутаций в гене TP53 также вариабельны, а пенетрантность гена неполная, что обуславливает наличие здоровых носителей патогенных вариантов. Генетическая диагностика СЛФ является крайне важной для раннего выявления неоплазий, а также выбора метода лечения первичной опухоли.

**Цель исследования** — поиск клинико-генетических корреляций между патогенными вариантами TP53 и особенностями связанных с ними возникающих ЗО (тяжестью клинических проявлений) для последующей классификации пациентов на основе индивидуального риска развития ЗО и формирования стратегии динамического наблюдения.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 25 детей с подтвержденным СЛФ в период с 2003 по 2025 г. Все пациенты получали лечение в условиях НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова. Молекулярно-генетическое исследование было выполнено методом секвенирования нового поколения (next-generation sequencing) с использованием кастомной панели онкоассоциированных генов. Анализ перестройки генов проводился с использованием мультиплексной лигазной пробозависимой амплификации (multiplex ligation-dependent probe amplification). Сегрегационный анализ для ЗО родственников из 16 семей осуществляли методом секвенирования по Ээнгеру.

**Результаты.** По данным генетического исследования выявлено 13 мутаций в пределах 3–8-го экзона, а также делеция с.(1195+1\_1196-1)\_(1302+1\_1303-1)del в 10-м экзоне гена TP53. Семейная форма СЛФ установлена в 13 из 16 семей. Пенетрантность составила 75,7 %, возраст манифестации первой ЗО — от 0 до 37 лет. При этом первично-множественные ЗО выявлены у 5 (20 %) детей и 7 (58 %) пациентов старше 18 лет.

Анализ пациентов с СЛФ детского возраста позволил выделить 2 клинико-генетические группы. В первой группе детей с патогенными вариантами Q165\*, R175H, R248W, R273C, R306\*, делецией 10-го экзона и мутацией сайта сплайсинга 3-го экзона были диагностированы ЗО мезенхимального происхождения с более ранним дебютом и высоким риском развития вторых опухолей. Все носители указанных вариантов, включая родителей и иных родственников, имели ЗО. Во второй группе детей с мутациями R110C, R196Q, R196P, S215I были выявлены агрессивные опухоли нервной системы с более поздней манифестацией и низким риском развития первично-множественных ЗО. Указанные патогенные варианты были выявлены и у клинически здоровых родителей в возрасте старше 30 лет. Вариант P47R\*fs76 встретился в одной семье у детей, которых можно отнести к 2 вышеуказанным клинико-генетическим группам.

Среди взрослых пациентов из 8 женщин — носителей мутаций в гене TP53 — у 6 был выявлен рак молочной железы, у 4 из них — билатеральное поражение. У 3 пациенток с билатеральным раком молочной железы и вариантами G108\_F109 del, R175H и R306\* позже были выявлены ЗО других локализаций. У мужчин СЛФ проявлялся развитием сарком после 18 лет (P47R\*fs76 и R306\*), а также более редкими неоплазиями — рак прямой кишки, лимфома и опухоль мозга (R248W).

**Заключение.** Генетическое исследование позволяет не только подтвердить диагноз СЛФ, но и стратифицировать пациентов по группам риска развития определенных ЗО, что может быть использовано для составления плана индивидуального наблюдения. Также для женщин с СЛФ может быть рассмотрена возможность профилактической мастэктомии.

Неполная пенетрантность и разнообразие клинических проявлений указывают на возможное влияние модифицирующих факторов, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения этого феномена и минимизации контакта с канцерогенными факторами для носителей патогенных вариантов в гене TP53.

**Ключевые слова:** синдром Ли–Фраумени, TP53, типы мутаций, злокачественные опухоли

**Для цитирования:** Казубская Т.П., Зеленова Е.Е., Трофимов Е.И., Козлова В.М., Романцова О.М., Рубанская М.В., Семенова В.В., Бельшева Т.С., Керимов П.А., Сулейманова А.М., Сагоян Г.Б., Наседкина Т.В., Козорезова Е.С., Варфоломеева С.Р. Клинико-генетические особенности пациентов с синдромом Ли–Фраумени: опыт НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(1):12–23.

**Информация об авторах**

Т.П. Казубская: д.м.н., научный консультант цитологической лаборатории НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: oncogen5@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5856-0017>, SPIN-код: 5224-5820, ResearcherID (WOS): F-9084-2019, Scopus Author ID: AGM-6216-2022

Е.Е. Зеленова: врач-генетик научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, старший лаборант лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта, e-mail: zelenovayeye@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2197-8863>, SPIN-код: 6823-6353

Е.И. Трофимов: д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, врач-онколог НИИЦ оториноларингологии ФМБА, e-mail: trofimov\_48@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8602-019>, SPIN-код: 2129-4456

В.М. Козлова: врач-генетик научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: valentina-mk2011@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>

О.М. Романцова, к.м.н., врач-детский онколог, заведующая детским онкологическим отделением № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dr.roma1986@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2310-0106>, SPIN-код: 4629-6784

М.В. Рубанская: к.м.н., заведующая детским онкологическим отделением № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: marishvescova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

В.В. Семенова: врач-генетик поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, старший лаборант лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта, e-mail: sulphiridum@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>, SPIN-код: 9014-2847

Т.С. Бельшева: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, SPIN-код: 2645-4049

П.А. Керимов: д.м.н., врач-детский онколог, заместитель главного врача по хирургии, заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: polad73@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>, SPIN-код: 1985-1699

А.М. Сулейманова: старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>, SPIN-код: 8535-1683

Г.Б. Сагоян: старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159

Т.В. Наседкина: д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, e-mail: tanased06@gambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>, SPIN-код: 3741-8214

Е.С. Козорезова: врач клинической лабораторной диагностики, заведующая цитологической лабораторией НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kozorezovaes@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3659-7510>

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-код: 5177-1073

**Вклад авторов**

Т.П. Казубская: идея исследования, написание текста статьи, критический пересмотр рукописи, окончательное одобрение статьи

Е.Е. Зеленова: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, критический пересмотр рукописи, подготовка иллюстраций, окончательное одобрение статьи

Е.И. Трофимов: первичная обработка материала, критический просмотр рукописи, научное редактирование статьи

В.М. Козлова: первичная обработка материала, дизайн и методология исследования, критический пересмотр рукописи

О.М. Романцова: ведение пациентов, получение данных для исследования, первичная обработка материала, научное редактирование статьи

М.В. Рубанская: ведение пациентов, критический пересмотр рукописи, окончательное одобрение статьи

В.В. Семенова: генетическое тестирование, первичная обработка материала

Т.С. Бельшева: обзор публикаций по теме статьи, систематизация данных, литературное редактирование текста статьи

П.А. Керимов: ведение пациентов, сбор и первичная обработка материала, научное редактирование статьи

А.М. Сулейманова: ведение пациентов, литературное редактирование статьи

Г.Б. Сагоян: ведение пациентов, научное редактирование статьи

Т.В. Наседкина: получение данных для исследования, литературное редактирование статьи, окончательное одобрение статьи

У.С. Козорезова: интерпретация данных, критический пересмотр рукописи, окончательное одобрение статьи

С.Р. Варфоломеева: руководитель проекта, разработка концепции исследования, научное редактирование статьи

## Clinical and genetic features of patients with Li–Fraumeni syndrome: experience of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov

T.P. Kazubskaya<sup>1</sup>, E.E. Zelеноva<sup>1,2</sup>, E.I. Trofimov<sup>3</sup>, V.M. Kozlova<sup>1</sup>, O.M. Romantsova<sup>1</sup>, M.V. Rubanskaya<sup>1</sup>, V.V. Semenova<sup>1,2</sup>, T.S. Belysheva<sup>1</sup>, P.A. Kerimov<sup>1</sup>, A.M. Suleymanova<sup>1</sup>, G.B. Sagoyan<sup>1</sup>, T.V. Nasedkina<sup>2</sup>, E.S. Kozorezova<sup>1</sup>, S.R. Varfolomeeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;

<sup>2</sup>Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32 Vavilova St., Moscow, 119991, Russia;

<sup>3</sup>National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; Bldg. 2, 30 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

**Introduction.** Li–Fraumeni syndrome (LFS) is associated with a pathogenic variant in the TP53 gene and the development of malignant tumors (MT) in various locations. Moreover, the spectrum of MT is characterized by wide heterogeneity even within a single family. The distribution, type, and position of mutations in the TP53 gene are also variable, and the gene penetrance is incomplete, leading to the presence of healthy carriers of pathogenic variants. Genetic diagnosis of LFS is crucial for the early detection of neoplasms, as well as for the selection of treatment for the primary tumor.

**The aim of the study** was to search for clinical and genetic correlations between pathogenic variants of TP53 and the characteristics of the associated malignant neoplasms (severity of clinical manifestations) for the subsequent classification of patients based on the individual risk of developing MT and the formation of a dynamic observation strategy.

**Materials and methods.** The study included 25 children with confirmed LFS between 2003 and 2025. All patients received treatment at the Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov. Molecular genetic testing was performed using the next-generation sequencing method using a panel of onco-associated genes. Gene rearrangement analysis was performed using multiplex ligation-dependent probe amplification. Segregation analysis for 30 relatives from 16 families was performed using the Sanger sequencing method.

**Results.** Genetic testing revealed 13 mutations within exons 3–8, as well as the I332Pfs\*14 deletion in exon 10 of the TP53 gene. Familial LFS was identified in 13 of 16 families. Penetrance was 75.7 %, with primary multiple tumors identified in 5 (20 %) children and 7 (58 %) patients over 18 years of age. Analysis of pediatric LFS patients allowed us to identify two clinical and genetic groups. The first group of children with highly penetrant pathogenic variants Q165\*, R175H, R248W, R273C, R306\*, exon 10 deletion, and exon 3 splice site mutation was associated with mesenchymal neoplasms of earlier onset and a high risk of developing second tumors. The second group includes low-penetrance variants R110C, R196Q, R196P, and S215I, identified in children with aggressive, late-onset, low-risk nervous system tumors. The high-penetrance variant P47R\*fs76 was found in one family in children who could be classified into the two aforementioned clinical and genetic groups.

Among adult patients, six out of eight women carrying mutations in the TP53 gene were diagnosed with breast cancer, four of them had bilateral tumors. Three patients with bilateral breast cancer and variants G108\_F109 del, R175H, and R306\* were later diagnosed with MT of other localizations. In men, LFS was manifested by the development of sarcomas after 18 years (P47R\*fs76 and R306\*), as well as rarer neoplasms such as rectal cancer, lymphoma, and brain tumor (R248W).

**Conclusion.** A genetic study allows not only to confirm the diagnosis of LFS, but also to stratify patients into risk groups for developing certain diseases, which can be used to draw up an individual follow-up plan. Preventive mastectomy may also be considered for women with LFS. Incomplete penetrance and a variety of clinical manifestations indicate the possible influence of modifying factors, which necessitates further investigation of this phenomenon and minimization of contact with carcinogenic factors for carriers of pathogenic variants in the TP53 gene.

**Key words:** Li–Fraumeni syndrome, TP53, types of mutations, malignant tumors

**For citation:** Kazubskaya T.P., Zelenova E.E., Trofimov E.I., Kozlova V.M., Romantsova O.M., Rubanskaya M.V., Semenova V.V., Belysheva T.S., Kerimov P.A., Suleymanova A.M., Sagoyan G.B., Nasedkina T.V., Kozorezova E.S., Varfolomeeva S.R. Clinical and genetic features of patients with Li–Fraumeni syndrome: experience of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(1):12–23.

#### Information about the authors

T.P. Kazubskaya: Dr. of Sci. (Med.), Scientific Consultant of Cytological Laboratory of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: oncogen5@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5856-0017>, SPIN-code: 5224-5820, Researcher ID (WOS): F-9084-2019, Scopus Author ID: AGM-6216-2022

E.E. Zelenova: Geneticist of the Scientific Advisory Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Senior Laboratory Assistant at the Laboratory of Biological Microchips of the Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: zelenovayeye@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2197-8863>, SPIN-code: 6823-6353

E.I. Trofimov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Senior Researcher, Oncologist at the National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, e-mail: trofimov\_48@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8602-019>, SPIN-code: 2129-4456

V.M. Kozlova: Geneticist of the Scientific Advisory Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: valentina-mk2011@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>

O.M. Romantsova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Head of the Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.roma1986@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2310-0106>, SPIN-code: 4629-6784

M.V. Rubanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Oncology Department No. 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

V.V. Semenova: Geneticist of the Polyclinic Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Senior Laboratory Assistant at the Laboratory of Biological Microchips of the Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: sulphiridum@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>, SPIN-code: 9014-2847

T.S. Belysheva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher Polyclinic Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, SPIN-code: 2645-4049

P.A. Kerimov: Dr. of Sci. (Med.) Pediatric Oncologist, Deputy Chief Physician for Surgery, Head of the Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: polad73@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>, SPIN-code: 1985-1699

A.M. Suleymanova: Senior Researcher, Pediatric Oncologist of the Pediatric Oncology Department No. 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>, SPIN-code: 8535-1683

G.B. Sagoyan: Senior Researcher, Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department No. 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-code: 6304-0159

T.V. Nasedkina: Dr. of Sci. (Biol.), Leading Researcher Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: tanased06@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>, SPIN-code: 3741-8214

E.S. Kozorezova: Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Head of the Cytological laboratory at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kozorezovaes@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3659-7510>

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-code: 5177-1073

#### Authors' contributions

T.P. Kazubskaya: research idea, writing the article, critical revision of the manuscript, final approval of the article  
E.E. Zelenova: design of the article, writing the article, preparation of illustrations, critical revision of the manuscript, final approval of the article  
E.I. Trofimov: primary processing of the material, critical review of the manuscript, editing of the draft data  
V.M. Kozlova: primary processing of material, design and methodology of the study, critical revision of the manuscript  
O.M. Romantsova: follow-up of the patients, collection of data for the study, editing of the draft article  
M.V. Rubanskaya: follow-up of the patients, critical revision of the manuscript, final approval of the article  
V.V. Semenova: genetic testing, primary processing of the material  
T.S. Belysheva: review of publications on the topic of the article, systematization of data, editing a draft article  
P.A. Kerimov: follow-up of the patients, collection and initial processing of material, editing of the draft article  
A.M. Suleymanova: follow-up of the patients, editing of the draft article  
G.B. Sagoyan: follow-up of the patients, editing of the draft article  
N.V. Nasedkina: obtaining data for the study, revising and editing the draft manuscript, final approval of the article  
E.S. Kozorezova: data's interpretation, critical review of the manuscript, final approval of the article  
S.R. Varfolomeeva: project supervisor, design of the article, editing a draft article

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was conducted without sponsorship.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Законные представители пациентов подписали информированное добровольное согласие на исследование и публикацию своих данных и данных своих детей. / **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The official representatives of the patients signed an informed consent to investigation and the publication of their data and data of their children.

## Введение

Синдром Ли–Фраумени (СЛФ, OMIM#151623) является редким наследственным заболеванием, ассоциированным с высоким риском развития злокачественных опухолей (ЗО) различных локализаций, что существенно ограничивает продолжительность жизни пациентов. Распространенность СЛФ составляет 1 на 4500 человек [1].

Предрасположенность к опухолям при СЛФ впервые была описана в 1969 г. американскими врачами Фредериком Ли (Frederic Li) и Джозефом Фраумени (Joseph Fraumeni) на примере 4 семей, охватывающих 3 поколения [2]. В статье авторы представили ассоциацию СЛФ с развитием рабдомиосаркомы (РМС), рака легких с ранним дебютом заболевания и двустороннего рака молочной железы (РМЖ), а также предположили аутомно-доминантный тип наследования.

На основании последующих исследований была предложена аббревиатура SBLA, отражающая спектр основных опухолей: S – саркомы, B – опухоли головного мозга и РМЖ, L – лейкоз, лимфома, рак гортани и легких, A – аденокортикальный рак (АКР) [3]. Значительно реже у пациентов с СЛФ встречаются рак желудка, кишечника, почек, яичников, яичек, поджелудочной, предстательной и щитовидной желез, а также меланома и опухоли головы и шеи [4]. При этом спектр неоплазий отличается в возрастных группах: до 15 лет преобладают АКР, РМС и медуллобластома, у пациентов от 16 до 50 лет чаще развиваются РМЖ, остеосаркома, саркома мягких тканей, лейкоз, астроцитомы, глиобластома, колоректальный рак и рак легких, в то время как после 50 лет наиболее распространены раки поджелудочной и предстательной желез [5].

Средний возраст манифестации первой опухоли при СЛФ составляет 31 и 46 лет для женщин и мужчин соответственно. При этом у 15 % пациентов вторая опухоль развивается в течение последующих 10 лет [6].

В случае, когда первая ЗО диагностирована в возрасте до 19 лет, вероятность первично-множественных ЗО (ПМЗО) увеличивается до 83 % [7].

В 1990 г. научной группой под руководством Malkin et al. во всех исследованных семьях с СЛФ были выявлены герминальные мутации в гене *TP53* (tumor protein, 17p13) [8]. Кодированный белок p53 является транскрипционным фактором и регулирует экспрессию генов, участвующих в аресте клеточного цикла, апоптозе, репарации ДНК, сенесценции, ингибировании ангиогенеза, клеточном метаболизме и иммунном ответе [9].

Ранее молекулярные механизмы канцерогенеза при СЛФ связывали с двухударной теорией Кнудсена [10], однако потеря гетерозиготности (loss of heterozygosity) была обнаружена менее чем в 50 % опухолей у пациентов с СЛФ [11]. Таким образом, наличие даже одной копии мутантного аллеля *TP53* является достаточным для злокачественной трансформации клеток [12].

На сегодняшний день в Международной базе данных (<http://p53.iarc.fr>, дата доступа – 06.08.2025) собрано более 25 000 соматических и 500 герминальных патогенных вариантов в гене *TP53* [13]. Большая часть мутаций затрагивает ДНК-связывающий домен (4–8-й экзоны), а 175, 245, 248, 249, 273 и 282-й кодоны являются «горячими точками» [14–16].

Каждая мутация *TP53* имеет свои особенности, связанные с нарушением регуляции p53. Кроме того, не только тип патогенного варианта *TP53*, но также и локализация могут быть причиной того, что некоторые виды опухолей встречаются чаще других [17].

Более того, тип и локализация мутации в гене *TP53* могут быть связаны с внутрисемейной вариабельностью неоплазий при СЛФ [18, 19], что определяет необходимость изучения особенностей их проявления.

Несмотря на доступность ДНК-тестирования, выявление СЛФ у пациентов в ряде случаев до сих пор

остается сложной задачей для клиницистов. Ранее для установления СЛФ большое внимание уделялось семейному анамнезу. Однако, учитывая неполную пенетрантность [20] и возможность возникновения патогенных вариантов в гене *TP53 de novo* (от 7 до 20 %) [21], в настоящее время используются расширенные диагностические критерии Шомпре (Chompret) [22].

**Цель исследования** – поиск клиничко-генетических корреляций между патогенными вариантами *TP53* и особенностями связанных с ними возникающих ЗО (тяжестью клинических проявлений) для последующей классификации пациентов на основе индивидуального риска развития ЗО и формирования стратегии динамического наблюдения.

**Материалы и методы**

Исследование проведено на базе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова. В ходе работы были изучены клиничко-генеалогические и молекулярно-генетические данные 25 детей с впервые диагностированным злокачественным заболеванием и их родственников из 16 семей. Пациенты проходили лечение и в дальнейшем наблюдались в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова в период с 2003 по 2025 г.

Молекулярно-генетическое исследование для пациентов осуществлялось методом секвенирования нового поколения (next-generation sequencing) и мультиплексной лигазной пробозависимой амплификации (multiplex ligation-dependent probe amplification) на образцах ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической венозной крови. Доступным для обследования родственникам (*n* = 30) был проведен сегрегационный анализ методом секвенирования по Сэнгеру.

**Результаты**

В ходе исследования были проанализированы 16 семей (табл. 1, рис. 1). Передача патогенных вариантов в гене *TP53* по материнской и отцовской линиям установлена в 8 и 3 семьях соответственно (см. рис. 1). В 1 случае мутация в гене *TP53* возникла *de novo* (семья 8), 2 семьи (10 и 16) от проведения сегрегационного анализа отказались. Еще в 2 семьях сегрегационный анализ выполнить не удалось ввиду гибели одного (семья 1) или обоих (семья 13) родителей от онкологического заболевания из спектра СЛФ в молодом возрасте, что тем не менее позволяет предположить передачу патогенных вариантов *TP53* по наследству. Таким образом, семейная форма СЛФ установлена в 11 из 16 семей и высоковероятна в 2 семьях.

Патогенные варианты в гене *TP53* выявлены у 37 человек – 25 детей и 12 их родственников (см. табл. 1). Пенетрантность составила 75,7 %: ЗО диагностированы у 19 (76 %) детей и 9 (75 %) взрослых. Возраст возникновения первой опухоли составил от 0 (врожденный АКР, пациент ID21) до 37 лет (РМЖ, пациент ID15).

У пациентов выявлено 13 мутаций в пределах 3–8-го экзонов, включая делецию p.I332Pfs\*14 в 10-м экзоне гена *TP53* в гетерозиготном состоянии (рис. 2). Патогенный вариант R175H встречался в 3 семьях, вариант R306\* – в 2 (см. рис. 1). Однонуклеотидная замена в 196-м кодоне представлена в 2 семьях – R196Q и R196P (см. рис. 1).

Большая часть патогенных вариантов (7/13) представлена миссенс-мутациями в ДНК-связывающем домене гена *TP53*. Также выявлено 3 варианта со сдвигом рамки считывания, 2 нонсенс-мутации и 1 мутация сайта сплайсинга (см. рис. 2).

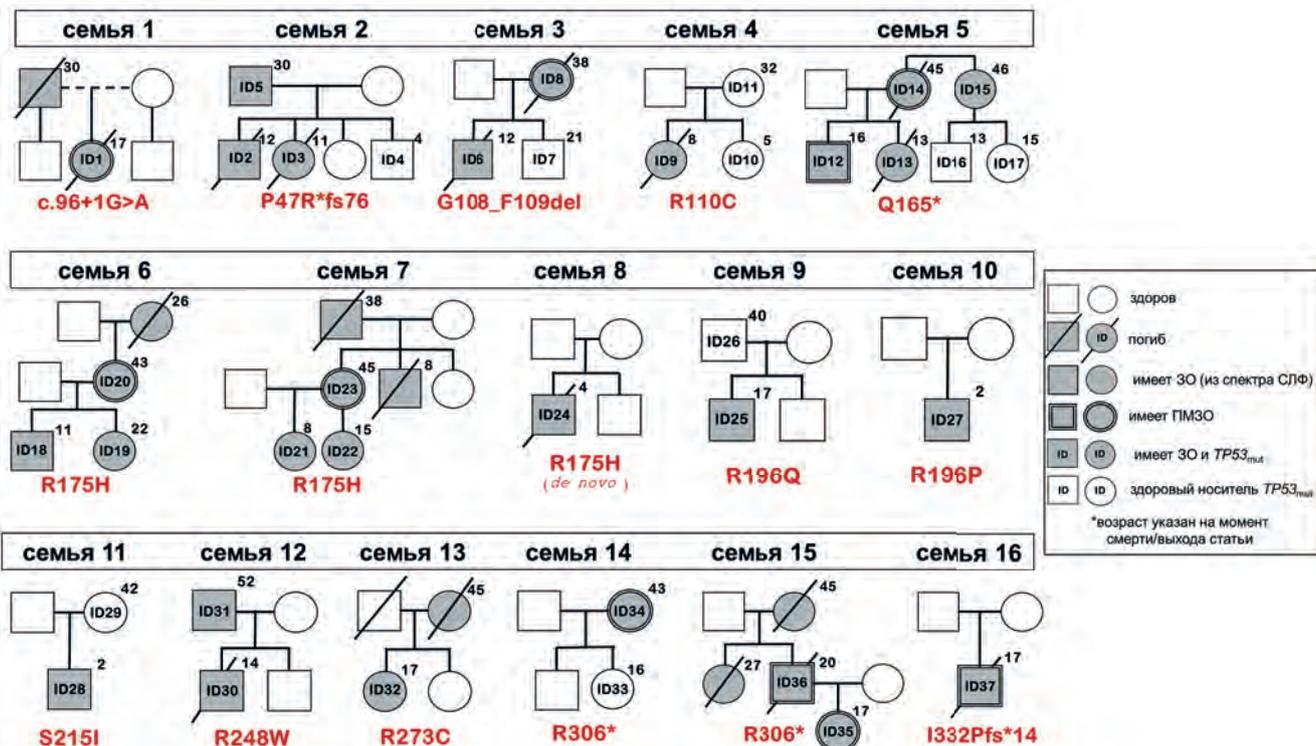


Рис. 1. Родословные пациентов исследуемой выборки

Fig. 1. Pedigrees of patients in the study sample

**Таблица 1.** Виды ЗО и связанные с ними патогенные варианты TP53 (NM\_000546.6, NP\_000537.3) у пациентов с СЛФ (начало)

**Table 1.** Types of malignant tumors (MT) and associated pathogenic variants of TP53 (NM\_000546.6, NP\_000537.3) in patients with Li–Fraumeni syndrome (LFS) (beginning)

Пациент, ID <i>Patient, ID</i>	ЗО <i>MT</i>	Возраст манифестации ЗО/здоровых носителей патогенных вариантов <i>Age of manifestation of MT/healthy carriers of pathogenic variants</i>
<b>Семья 1, с.96+1G&gt;A</b> <i>Family 1, с.96+1G&gt;A</i>		
ID1, дочь <i>ID1, daughter</i>	РМС орбиты <i>Rhabdomyosarcoma of the orbits</i> Холангиокарцинома <i>Cholangiocarcinoma</i>	9 месяцев <i>9 months</i> 16 лет <i>16 years</i>
<b>Семья 2, с.140delC (P47R*fs76)</b> <i>Family 2, с.140delC (P47R*fs76)</i>		
ID2, сын <i>ID2, son</i>	Здоров <i>Healthy</i>	4 года <i>4 years</i>
ID3, брат <i>ID3, brother</i>	Хориоидкарцинома <i>Choroid carcinoma</i>	10 лет <i>10 years</i>
ID4, сестра <i>ID4, sister</i>	Остеосаркома <i>Osteosarcoma</i>	9 лет <i>9 years</i>
ID5, отец <i>ID5, father</i>	Фибросаркома <i>Fibrosarcoma</i>	До 38 лет <i>Up to 38 years</i>
<b>Семья 3, с.322_327del (G108_F109del)</b> <i>Family 3, с.322_327del (G108_F109del)</i>		
ID6, сын <i>ID6, son</i>	Гепатобластома <i>Hepatoblastoma</i>	11 лет <i>11 years</i>
ID7, брат <i>ID7, brother</i>	Здоров <i>Healthy</i>	21 год <i>21 years</i>
ID8, мать <i>ID8, mother</i>	Билатеральный РМЖ <i>Bilateral breast cancer</i> Рак легкого <i>Lung cancer</i>	35 лет <i>35 years</i> 37 лет <i>37 years</i>
<b>Семья 4, с.328C&gt;T (R110C)</b> <i>Family 4, с.328C&gt;T (R110C)</i>		
ID9, дочь <i>ID9, daughter</i>	Хориоидкарцинома <i>Choroid carcinoma</i>	7 лет 9 месяцев <i>7 years 9 months</i>
ID10, сестра <i>ID10, sister</i>	Здорова <i>Healthy</i>	5 лет <i>5 years</i>
ID11, мать <i>ID11, mother</i>	Здорова <i>Healthy</i>	32 года <i>32 years</i>
<b>Семья 5, с.493C&gt;T (Q165*)</b> <i>Family 5, с.493C&gt;T (Q165*)</i>		
ID12, сын <i>ID12, son</i>	РМС мягких тканей лопатки <i>Rhabdomyosarcoma of the soft tissues of the scapula</i> Остеосаркома лопатки <i>Osteosarcoma of the scapula</i>	1 год 2 месяца <i>1 years 2 months</i> 12 лет <i>12 years</i>
ID13, сестра <i>ID13, sister</i>	Рак толстой кишки <i>Colon cancer</i>	13 лет <i>13 years</i>
ID14, мать <i>ID14, mother</i>	РМЖ (Педжета) <i>Breast cancer (Paget)</i> Лейомиосаркома матки <i>Uterine leiomyosarcoma</i>	28 лет <i>28 years</i> 43 года <i>43 years</i>
ID15, теть <i>ID15, aunt</i>	РМЖ <i>Breast cancer</i>	37 лет <i>37 years</i>
ID16, двою- родный брат <i>ID16, cousin</i>	Здоров <i>Healthy</i>	13 лет <i>13 years</i>
ID17, двою- родная сестра <i>ID17, cousin</i>	Здорова <i>Healthy</i>	15 лет <i>15 years</i>
<b>Семья 6, с.524G&gt;A (R175H)</b> <i>Family 6, с.524G&gt;A (R175H)</i>		
ID18, сын <i>ID18, son</i>	Остеосаркома <i>Osteosarcoma</i>	5 лет 5 месяцев <i>5 years 5 months</i>
ID19, сестра <i>ID19, sister</i>	Остеосаркома <i>Osteosarcoma</i>	15 лет 8 месяцев <i>15 years 8 months</i>
ID20, мать <i>ID20, mother</i>	Билатеральный РМЖ <i>Bilateral breast cancer</i> Рак сигмовидной кишки <i>Cancer of the sigmoid colon</i>	35 лет <i>35 years</i> 36 лет <i>36 years</i> 36 лет <i>36 years</i>

**Таблица 1.** Виды ЗО и связанные с ними патогенные варианты TP53 (NM\_000546.6, NP\_000537.3) у пациентов с СЛФ (продолжение)

**Table 1.** Types of malignant tumors (MT) and associated pathogenic variants of TP53 (NM\_000546.6, NP\_000537.3) in patients with Li–Fraumeni syndrome (LFS) (continuation)

Пациент, ID <i>Patient, ID</i>	ЗО <i>MT</i>	Возраст манифестации ЗО/здоровых носителей патогенных вариантов <i>Age of manifestation of MT/healthy carriers of pathogenic variants</i>
<b>Семья 7, с.524G&gt;A (R175H) Family 7, с.524G&gt;A (R175H)</b>		
ID21, дочь <i>ID21, daughter</i>	АКР <i>Adrenocortical cancer</i>	0
ID22, сестра <i>ID22, sister</i>	Менингиома <i>Meningioma</i>	14 лет <i>14 years</i>
ID23, мать <i>ID23, mother</i>	Билатеральный РМЖ <i>Bilateral breast cancer</i>	19 и 20 лет <i>19 and 20 years</i>
<b>Семья 8, с.524G&gt;A (R175H) Family 8, с.524G&gt;A (R175H)</b>		
ID24, сын <i>ID24, son</i>	РМС <i>Rhabdomyosarcoma</i>	3 года 4 месяца <i>3 years 4 months</i>
<b>Семья 9, с.587G&gt;A (R196Q) Family 9, с.587G&gt;A (R196Q)</b>		
ID25, сын <i>ID25, son</i>	Хориоидкарцинома <i>Choroid carcinoma</i>	15 лет <i>15 years</i>
ID26, отец <i>ID26, father</i>	Здоров <i>Healthy</i>	40 лет <i>40 years</i>
<b>Семья 10, с.587G&gt;C (R196P) Family 10, с.587G&gt;C (R196P)</b>		
ID27, дочь <i>ID27, daughter</i>	Хориоидкарцинома <i>Choroid carcinoma</i>	15 лет <i>15 years</i>
<b>Семья 11, с.644G&gt;T (S215I) Family 11, с.644G&gt;T (S215I)</b>		
ID28, дочь <i>ID28, daughter</i>	Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль III желудочка мозга <i>Atypical teratoid-rhabdoid tumor III of the ventricle of the brain</i>	2 года 5 месяцев <i>2 years 5 months</i>
ID29, мать <i>ID29, mother</i>	Здорова <i>Healthy</i>	42 года <i>42 years</i>
<b>Семья 12, с.742C&gt;T (R248W) Family 12, с.742C&gt;T (R248W)</b>		
ID30, сын <i>ID30, son</i>	Примитивная нейроэктодермальная опухоль <i>Primitive neuroectodermal tumor</i> Периваскулярная эпителиальноклеточная опухоль <i>Perivascular epithelial cell tumor</i> Остеосаркома <i>Osteosarcoma</i>	3 года 4 месяца <i>3 years 4 months</i> 10 лет <i>10 years</i> 10 лет 5 месяцев <i>10 years 5 months</i>
ID31, отец <i>ID31, father</i>	Рак прямой кишки <i>Rectal cancer</i> В-клеточная лимфома <i>B-cell lymphoma</i> Опухоль мозга неуточненная <i>Unspecified brain tumor</i>	34 года <i>34 years</i> 35 лет <i>35 years</i> 43 года <i>43 years</i>
<b>Семья 13, с.817C&gt;T (R273C) Family 13, с.817C&gt;T (R273C)</b>		
ID32, дочь <i>ID32, daughter</i>	Остеосаркома <i>Osteosarcoma</i>	17 лет <i>17 years</i>
<b>Семья 14, с.916C&gt;T (R306*) Family 14, с.916C&gt;T (R306*)</b>		
ID33, дочь <i>ID33, daughter</i>	Здорова <i>Healthy</i>	16 лет <i>16 years</i>
ID34, мать <i>ID34, mother</i>	РМЖ <i>Breast cancer</i> РМЖ <i>Breast cancer</i> Рак щитовидной железы <i>Thyroid cancer</i>	27 лет <i>27 years</i> 30 лет <i>30 years</i> 35 лет <i>35 years</i>

Таблица 1. Виды ЗО и связанные с ними патогенные варианты TP53 (NM\_000546.6, NP\_000537.3) у пациентов с СЛФ (окончание)

Table 1. Types of malignant tumors (MT) and associated pathogenic variants of TP53 (NM\_000546.6, NP\_000537.3) in patients with Li–Fraumeni syndrome (LFS) (end)

Пациент, ID Patient, ID	ЗО MT	Возраст манифестации ЗО/здоровых носителей патогенных вариантов Age of manifestation of MT/healthy carriers of pathogenic variants
<b>Семья 15, с.916C&gt;T (R306*) Family 15, с.916C&gt;T (R306*)</b>		
ID35, дочь ID35, daughter	Остеосаркома плечевой кости <i>Osteosarcoma of the humerus</i>	15 лет 15 years
	Зрелая тератома яичников <i>Mature ovarian teratoma</i>	17 лет 17 years
ID36, отец ID36, father	Саркома плечевой кости <i>Sarcoma of the humerus</i>	18 лет 18 years
	Саркома костей малого таза <i>Sarcoma of the pelvic bones</i>	20 лет 20 years
		20 лет 20 years
<b>Семья 16, с.(1195+1_1196-1)_(1302+1_1303-1)del (I332Pfs*14) Family 16, с.(1195+1_1196-1)_(1302+1_1303-1)del (I332Pfs*14)</b>		
ID37, сын ID37, son	РМС орбиты <i>Rhabdomyosarcoma of the orbits</i>	4 года 4 years
	В-клеточная лимфома <i>B-cell lymphoma</i>	9 лет 9 years
	Саркома ключицы <i>Sarcoma of the clavicle</i>	11 лет 11 месяцев 11 years 11 months
	РМС мягких тканей шеи <i>Rhabdomyosarcoma of the soft tissues of the neck</i>	15 лет 9 месяцев 15 years 9 months
	Саркома крестца <i>Sacral sarcoma</i>	16 лет 16 years
	Миелоидный лейкоз <i>Myeloid leukemia</i>	16 лет 3 месяца 16 years 3 months

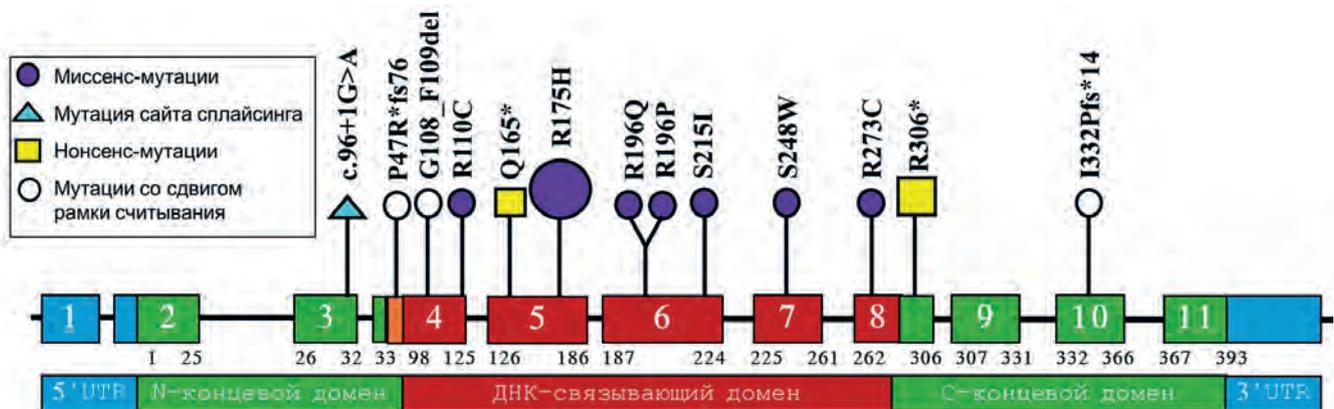


Рис. 2. Распределение выявленных патогенных вариантов в гене TP53

Fig. 2. Distribution of identified pathogenic variants in the TP53 gene

Для поиска возможных генофенотипических корреляций в дальнейший анализ были включены только пациенты с ЗО, среди которых – 19 детей и 9 их родственников старше 18 лет. В детском возрасте были выделены 2 генофенотипические группы.

К первой группе отнесены дети, у которых была диагностирована хотя бы 1 ЗО мезенхимального происхождения (остеосаркома, РМС), чаще как первая возникающая опухоль. Эта группа включала 10 детей: ID1, ID4, ID12, ID18, ID19, ID24, ID30, ID32, ID35, ID37. У пациентов данной группы были выявлены патогенные варианты Q165\*, R175H, R248W, R273C, R306\*, делеция 10-го экзона и мутация сайта сплайсинга 3-го экзона. Следует отметить, что во всех случаях мутация либо возникла *de novo*, либо была унаследована от родителя с ЗО из спектра СЛФ (см. рис. 1). Средний возраст манифестации ЗО составил 7,5 лет. В половине случаев ( $n = 5/10$ ; 50 %) у детей диагностированы ПМЗО.

Вторая группа включала редкие агрессивные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) (хориоидкарцинома, менигиома, атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль), которые были связаны с миссенс-мутациями R110C, R196Q, R196P, S215I и возникли у 6 детей (ID3, ID9, ID22, ID25, ID27, ID28). При этом в 3 из 6 семей родители были здоровыми носителями патогенных вариантов в гене TP53 (см. рис. 1), а средний возраст манифестации заболевания составил 10,7 года. ПМЗО не была выявлена ни у одного ребенка.

Другие редкие типы ЗО наблюдались у 3 детей: врожденный АКР, ассоциированный с самым распространенным вариантом – R175H (пациент ID21), гепатобластома в 11 лет у пациента ID6 с мутацией G108\_F109del и колоректальный рак в 13 лет у пациента ID13 с мутацией Q165\*.

Во взрослой группе выявлено небольшое различие спектра опухолей в зависимости от пола. Все 6 жен-

щин с клиническим проявлением СЛФ имели РМЖ с манифестацией в возрасте от 19 до 37 лет (средний возраст составил 30,2 года). Причем у 4 из них наблюдалось билатеральное поражение (ID8, ID20, ID23 и ID34). Также у 4 женщин с моно- или билатеральным РМЖ позже были выявлены 30 других локализаций – рак легкого (ID8), лейомиосаркома матки (ID14), колоректальный рак (ID20), рак щитовидной железы (ID34). Подобное агрессивное течение наблюдалось у женщин с вариантами G108\_F109 del, Q165\*, R175H и R306\*.

У мужчин с СЛФ и патогенными мутациями (P47R\*fs76 и R306\*) после 18 лет возникали саркомы, а также более редкие неоплазии – рак прямой кишки, лимфома и опухоль мозга (R248W). ПМЗО выявлены у 2 из 3 мужчин (ID31 и ID36), причем вторая 30 была диагностирована менее чем через 2 года после первой.

### Обсуждение

Поиски возможных ассоциаций между типом мутаций в гене *TP53* и спектром 30 проводились в разных странах, однако в России крупных исследований в этой области не представлено. Данная статья является первой работой, обобщающей данные детей и взрослых с СЛФ российской популяции. Учитывая различную частоту мутаций в гене *TP53* в разных странах [23], полученные выводы также могут отличаться от мировых в зависимости от преобладающих патогенных вариантов.

Так, например, в исследовании немецкой популяции, проведенном Penkert et al. (2022), показано, что у детей типичные опухоли из спектра СЛФ (РМС, остеосаркома, хориоидкарцинома, медуллобластома, лейкоз) были ассоциированы с мутациями сайта сплайсинга, нонсенс-мутациями, а также крупными делециями [24]. На основании наших результатов показано, что детская популяция не является однородной, и СЛФ проявляется разными видами опухолей в зависимости от выявленного варианта *TP53*.

В исследовании Montellier et al. (2024) авторы выделяют 4 генетические группы миссенс-мутаций в гене *TP53* (классы А, В, С, D), связанные с различным риском развития 30 [25]. У пациентов с мутациями класса А наблюдались характерные для СЛФ опухоли: АКР, хориоидкарцинома, РМС, медуллобластома, подростковая остеосаркома и ранние филоидные опухоли молочной железы. Патогенные варианты класса В ассоциированы с более поздним возрастом дебюта 30, а также с меньшей долей 30 детского возраста, за исключением АКР. В классе В также наблюдалась высокая доля здоровых носителей мутаций. Мутации класса С были связаны со сниженным риском всех видов 30 из спектра СЛФ, за исключением АКР и РМЖ.

Согласно предложенной классификации варианты R175H, R196P, R248W и R273C относятся к классу А, R110C и S215I – к классу В, R196Q – к классу С. Для пациентов нашей выборки с патогенными вариантами из класса А все носители мутаций имели

хотя бы 1 опухоль, а в случае мутаций R110C и S215I (класс В) в семьях выявлены здоровые носители, что соответствует классификации агрессивности течения СЛФ. В то же время 2 пациента из нашей выборки с вариантами R196P (класс А) и R196Q (класс С) имеют идентичное течение заболевания (хориодкарцинома в 15 лет), что противоречит предлагаемой концепции.

В работе Nichols (2015) все патогенные варианты в гене *TP53* поделены на 2 группы. К первой группе относят доминантно-негативные мутации (миссенс-мутации в ДНК-связывающем домене), приводящие к связыванию с белком p53 дикого типа, в результате чего образуются дефектные или нефункционирующие тетрамеры p53 и, соответственно, снижается его транскрипционная активность. Вторая группа представлена мутациями, приводящими к «выключению» функции белка p53 (мутации со сдвигом рамки считывания, нонсенс-мутации) [26]. Мутации первой группы чаще наблюдались у детей с остеосаркомой, опухолями ЦНС или РМС, в то время как вторая группа чаще встречалась у пациентов с АКР.

В нашей выборке все пациенты с миссенс-мутациями (доминантно-негативные мутации) R110C, R175H, R196Q, R196P, S215I, R248W и R273C также имели опухоли мезенхимального происхождения и агрессивные опухоли ЦНС. Однако часть пациентов с мутациями второй группы также имели остеосаркомы или РМС, кроме того, единственный случай АКР был выявлен у пациентки с миссенс-мутацией R175H.

Таким образом, ни одна из существующих на сегодняшний день концепций прогнозирования течения СЛФ в зависимости от выявленного варианта в гене *TP53* не является универсальной, что обуславливает необходимость дальнейшего поиска закономерностей на более крупных выборках. В своей работе мы предлагаем опираться на описания отдельных патогенных вариантов без объединения их в группы относительно локуса или типа мутации.

По данным литературы, риск развития РМЖ до 31 года у женщин с герминальными мутациями *TP53* чрезвычайно высок и к 60 годам составляет 85 % [27]. В нашей выборке 6 (75 %) из 8 женщин-носительниц патогенных вариантов имели данный вид неоплазии, причем средний возраст дебюта опухоли составил 30,2 года.

Для мужчин основные риски составляют саркомы мягких тканей, опухоли мозга и остеосаркомы (с преобладанием в детском возрасте), причем у 49 % пациентов в среднем через 10 лет может быть диагностирована вторая опухоль [28]. В нашей выборке 2 из 3 мужчин с клиническим СЛФ имели саркомы (ID5 и ID36), а у 1 была выявлена опухоль мозга. Более того, наибольшее количество 30 в случае ПМЗО было диагностировано у мужчин – 3 опухоли в 34, 35 и 43 года (ID31) и 6 опухолей у ребенка в период с 4 до 16 лет (ID37).

Согласно данным литературы, риск колоректального рака у пациентов с СЛФ составляет не менее

0,7 % в возрасте до 25 лет и не менее 2,8 % в возрасте до 50 лет при среднем возрасте начала заболевания 33–38 лет [28]. Ряд авторов предлагают начинать скрининг до 25 лет, особенно если у пациентов проводилась лучевая терапия в зоне брюшной полости [29]. В анализируемой выборке колоректальный рак был выявлен у 3 пациентов в возрасте 13, 36 и 34 лет. Это подтверждает актуальность выполнения ежегодной колоноскопии, а случай опухоли в подростковом возрасте указывает на необходимость смещения возраста начала диагностического исследования на более ранние сроки.

Неизвестно, что влияет на разную биологическую активность мутаций, состояние генотипа в его способности подавлять мутантный белок и возникновение ЗО. Тем не менее отсутствие неоплазий у детей и взрослых с патогенными вариантами в гене *TP53* можно связать с существованием модифицирующих факторов или защитных механизмов в процессе взаимодействия генотипа и среды [30]. В других исследованиях показано, что пенетрантность заболевания и риск развития вторых первичных опухолей зависят от типа мутаций [31]. На основании этих наблюдений можно предположить, что риск для конкретных видов ЗО в определенном возрасте, пенетрантность заболевания и риск развития последующих первичных опухолей зависят от типа и позиции мутации в гене *TP53*.

Согласно общепринятым рекомендациям пациенты с СЛФ должны находиться на динамическом наблюдении, направленном на своевременную диагностику ЗО (табл. 2) [32]. При этом обследование носителей вариантов патогенных вариантов в гене *TP53* требует междисциплинарного подхода с учетом разнообразия клинических проявлений и возраста их возникновения. Если пациент проходил лучевую терапию по поводу ЗО, то дополнительно необходим скрининг на рак кожи в зоне облучения.

На сегодняшний день не согласовано изменение рекомендаций по наблюдению за носителями низкопенетрантных вариантов. Описания пациентов с подобными вариантами, как правило, представлены на небольших сериях случаев и могут быть недостаточно убедительными для изменения рекомендаций, пока они не будут подтверждены в более крупных когортных исследованиях.

### Заключение

Генетическая диагностика СЛФ является крайне важной для раннего выявления неоплазий, а также выбора метода лечения первой опухоли с учетом резкого ограничения использования лучевой терапии. По результатам данного исследования, а также данным литературы, у женщин с СЛФ крайне высок риск развития РМЖ, что является предметом обсуждения возможности выполнения профилактической мастэктомии.

Разная пенетрантность выявленных вариантов в гене *TP53* при анализе семейного анамнеза указывает на существование модифицирующих факторов, что позволяет рекомендовать носителям мутаций избегать контакта с канцерогенами и указывает на необходимость дальнейшего изучения этого феномена. Также для семей с известным носителем патогенных вариантов в гене *TP53* рекомендовано планирование беременности с выполнением пренатальной или преимплантационной диагностики.

Выявленные генофенотипические корреляции у детей позволяют прогнозировать не только виды возможных опухолей, но и возраст их проявления, а также риск развития множественных опухолей. Однако, учитывая небольшой объем выборки, вопрос разнообразия клинических проявлений, связанных со статусом *TP53*, остается открытым, что определяет необходимость дальнейшего изучения факторов, влияющих на широкую фенотипическую изменчивость при СЛФ.

**Таблица 2.** Виды обследования, рекомендованные для носителей патогенных вариантов *TP53*

**Table 2.** Types of examination recommended for carriers of pathogenic *TP53* variants

ЗО MT	Вид обследования Type of examination	Кратность диагностики Frequency of diagnostics
Саркомы <i>Sarcomas</i>	Магнитно-резонансная томография всего тела <i>Magnetic resonance imaging of the total body</i>	Ежегодно <i>Every year</i>
Опухоли ЦНС <i>Tumors of the central nervous system</i>	Магнитно-резонансная томография головного мозга <i>Magnetic resonance imaging of the brain</i>	Ежегодно до 18 лет <i>Every year until age 18</i>
АКР <i>Adrenocortical cancer</i>	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости <i>Abdominal ultrasound</i> Измерение артериального давления <i>Blood pressure measurement</i> Стероидный профиль мочи <i>Urine steroid profile</i>	1 раз в 6 мес <i>1 time every 6 months</i> 1 раз в 6 мес до 18 лет <i>1 time every 6 months until age 18</i> 1 раз в 6 мес до 18 лет <i>1 time 6 months until age 18</i>
РМЖ <i>Breast cancer</i>	Самообследование молочных желез <i>Self-examination of the breasts</i> Ультразвуковое исследование или магнитно-резонансная томография молочных желез <i>Ultrasound, or magnetic resonance imaging of the breasts</i> Маммография <i>Mammography</i>	Еженедельно <i>Weekly</i> Ежегодно <i>Every year</i> Ежегодно с 30 лет <i>Every year until age 30</i>
Онкогематологические заболевания <i>Oncohematological diseases</i>	Общий анализ крови <i>Complete blood count</i>	1 раз в 3–4 мес <i>1 time every 3–4 months</i>
Колоректальный рак <i>Colorectal cancer</i>	Колоноскопия <i>Colonoscopy</i>	1 раз в 5 лет, начиная с 18 лет <i>1 time every 5 years, starting from the age of 18</i>

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- De Andrade K.C., Frone M.N., Wegman-Ostrosky T., Khincha P.P., Kim J., Amadou A., Santiago K.M., Fortes F.P., Lemonnier N., Mirabello L., Stewart D.R., Hainaut P., Kowalski L.P., Savage S.A., Achatz M.I. Variable population prevalence estimates of germline *TP53* variants: a gnomAD-based analysis. *Hum Mutat.* 2019;40:97–105.
- Li F.P., Fraumeni J.F. Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med.* 1969;71(4):747–52. doi: 10.7326/0003-4819-71-4-747.
- Lynch H.T., Guirgis H.A. Childhood cancer and the SBLA syndrome. *Med Hypotheses.* 1979;5(1):15–22. doi: 10.1016/0306-9877(79)90059-8.
- Varley J.M. Germline *TP53* mutations and Li–Fraumeni syndrome. *Hum Mutat.* 2003;21(3):313–20. doi: 10.1002/humu.10185.
- Shin S.J., Dodd-Eaton E.B., Peng G., Bojadzieva J., Chen J., Amos C.I., Frone M.N., Khincha P.P., Mai P.L., Savage S.A., Ballinger M.L., Thomas D.M., Yuan Y., Strong L.C., Wang W. Penetrance of different cancer types in families with Li–Fraumeni syndrome: a validation study using multicenter cohorts. *Cancer Res.* 2020;80(2):354–60. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0728.
- Mai P.L., Best A.F., Peters J.A., DeCastro R.M., Khincha P.P., Loud J.T., Bremer R.C., Rosenberg P.S., Savage S.A. Risks of first and subsequent cancers among *TP53* mutation carriers in the NCI LFS cohort. *Cancer.* 2016;122(23):3673–81. doi: 10.1002/ncr.30248.
- Hisada M., Garber J.E., Fung C.Y., Fraumeni J.F. Jr, Li F.P. Multiple primary cancers in families with Li–Fraumeni syndrome. *J Nat Cancer Inst.* 1998;90:606–11.
- Malkin D., Li F.P., Strong L.C., Fraumeni J.F. Jr, Nelson C.E., Kim D.H., Kassel J., Gryka M.A., Bischoff F.Z., Tainsky M.A. et al. Germ line *p53* mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science.* 1990;250(4985):1233–8. doi: 10.1126/science.1978757.
- Barnoud T., Indegliata A., Murphy M. E. Shifting the paradigms for tumor suppression: lessons from the *p53* field. *Oncogene.* 2021;40:4281–90. doi: 10.1038/s41388-021-01852-z.
- Varley J.M., Thorncroft M., McGown G., Appleby J., Kelsey A.M., Tricker K.J., Evans D.G., Birch J.M. A detailed study of loss of heterozygosity on chromosome 17 in tumours from Li–Fraumeni patients carrying a mutation to the *TP53* gene. *Oncogene.* 1997;14(7):86.
- Yoon H., Liyanarachchi S., Wright F.A., Davuluri R., Lockman J.C., de la Chapelle A., Pellegata N.S. Gene expression profiling of isogenic cells with different *TP53* gene dosage reveals numerous genes that are affected by *TP53* dosage and identifies CSPG2 as a direct target of *p53*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(24):15632–7. doi: 10.1073/pnas.242597299.
- Strano S., Dell’Orso S., di Agostino S., Fontemaggi G., Sacchi A., Blandino G. Mutant *p53*: an oncogenic transcription factor. *Oncogene.* 2007;26:2212–9.
- Leroy B., Fournier J.L., Ishioka C., Monti P., Inga A., Fronza G., Soussi T. The *TP53* website: an integrative resource centre for the *TP53* mutation database and *TP53* mutant analysis. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(Database issue):D962–9. doi: 10.1093/nar/gks1033. Epub 2012 Nov 17. PMID: 23161690; PMCID: PMC3531172.
- Leroy B., Anderson M., Soussi T. *TP53* mutations in human cancer: database reassessment and prospects for the next decade. *Hum Mutat.* 2014;35(6):672–88. doi: 10.1002/humu.22552.
- Xiaohua C., Zhang T., Su W., Dou Z., Zhao D., Jin X., Lei H., Wang J., Xie X., Cheng B., Li Q., Zhang H., Di C. Mutant *p53* in cancer: from molecular mechanism to therapeutic modulation. *Cell Death Dis.* 2022;13(11):974. doi: 10.1038/s41419-022-05408-1.
- Chiang Y.T., Chien Y.C., Lin Y.H., Wu H.H., Lee D.F., Yu Y.L. The function of the mutant *p53-R175H* in Cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(16):4088. doi: 10.3390/cancers13164088. PMID: 34439241; PMCID: PMC8391618.
- Aubrey B.J., Strasser A., Kelly G.L. Tumor-suppressor functions of the *TP53* pathway. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(5):a026062. doi: 10.1101/cshperspect.a026062.
- Olivier M., Goldgar D.E., Sodha N., Ohgaki H., Kleihues P., Hainaut P., Eeles R.A. Li–Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and *TP53* genotype. *Cancer Res.* 2003;63(20):6643–50.
- Hiroko N., Kinga S., Hidetaka Y., Yuji I., Gedeck M., Šuto J., Ishino K., Kasajima R., Matsuda T., Manirakiza F., Nzitakera A., Wu Y., Xiao N., He Q., Guo W., Cai Z., Ohta T., Szekely T., Kadar Z., Sekiyama A., Oshima T., Yoshikawa T., Tsuburaya A., Kurono N., Wang Y., Miyagi Y., Gurzu S., Sugimura H. Non-CpG sites preference in G:C > A:T transition of *TP53* in gastric cancer of Eastern Europe (Poland, Romania and Hungary) compared to East Asian countries (China and Japan). *Genes Environ.* 2023;45(1):1. doi: 10.1186/s41021-022-00257-y
- Gonzalez K.D., Buzin C.H., Noltner K.A., Gu D., Li W., Malkin D., Sommer S.S. High frequency of *de novo* mutations in Li–Fraumeni syndrome. *J Med Genet.* 2009;46:689–93.
- Renaux-Petel M., Charbonnier F., Théry J.C., Fermeijer P., Lienard G., Bou J., Coutant S., Vezain M., Kasper E., Fourneaux S., Manase S., Blanluet M., Leheup B., Mansuy L., Champigneulle J., Chappé C., Longy M., Sévenet N., Bressac-de Paillerets B., Guerrini-Rousseau L., Brugières L., Caron O., Sabourin J.-C., Tournier I., Baert-Desurmont S., Frébourg T., Bougeard G. Contribution of *de novo* and mosaic *TP53* mutations to Li–Fraumeni syndrome. *J Med Genet.* 2018;55:173–8.
- Chompert A., Brugières L., Ronsin M., Gardes M., Dessarps-Freichay F., Abel A., Hua D., Ligot L., Dondon M.G., Bressac-de Paillerets B., Frébourg T., Lemerle J., Bonaïti-Pellié C., Feunteun J. *P53* germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer.* 2000;82(12):1932–7. doi: 10.1054/bjoc.2000.1167.
- Feitosa J.A.D.S., das Chagas P.F., de Sousa G.R., Queiroz R.G.P., Cruzeiro G.A.V., Tone L.G., Borges K.S., Valera E.T. Frequency of the *TP53* p.R337H mutation in a Brazilian cohort of pediatric patients with solid tumors. *Mol Biol Rep.* 2020;47(8):6439–43. doi: 10.1007/s11033-020-05655-5. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32671623.
- Penkert J., Strüwe F.J., Dutzmann C.M., Doergeloh B.B., Montellier E., Freycon C., Keymling M., Schlemmer H.-P., Sängler B., Hoffmann B., Gerasimov T., Blattmann C., Fetscher S., Frühwald M., Hettmer S., Kordes U., Ridola V., Kroiss Benninger S., Mastronuzzi A., Schott S., Nees J., Prokop A., Redlich A., Seidel M.G., Zimmermann S., Pajtlar K.W., Pfister S.M., Hainaut P., Kratz C.P. Genotype-phenotype associations within the Li–Fraumeni spectrum: a report from the German Registry. *J Hematol Oncol.* 2022;15:107. doi: 10.1186/s13045-022-01332-1.
- Montellier E., Lemonnier N., Penkert J., Freycon C., Blanchet S., Amadou A., Chuffart F., Fischer N.W., Achatz M.I., Levine A.J., Goudie C., Malkin D., Bougeard G., Kratz C.P., Hainaut P. Clustering of *TP53* variants into functional classes correlates with cancer risk and identifies different phenotypes of Li–Fraumeni syndrome. *iScience.* 2024;27(12):111296. doi: 10.1016/j.isci.2024.111296. PMID: 39634561; PMCID: PMC11615613.
- Nichols K.E., Malkin D. Genotype versus phenotype: the Yin and Yang of germline *TP53* mutations in Li–Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol.* 2015;33(21):2331–3. doi: 10.1200/JCO.2015.61.5757.
- Schon K., Tischkowitz M. Clinical implications of germline mutations in breast cancer: *TP53*. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167(2):417–23. doi: 10.1007/s10549-017-4531-y. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29039119; PMCID: PMC5790840.
- Mai P.L., Best A.F., Peters J.A., DeCastro R.M., Khincha P.P., Loud J.T., Bremer R.C., Rosenberg P.S., Savage S.A. Risks of first and subsequent cancers among *TP53* mutation carriers in the National Cancer Institute Li–Fraumeni syndrome cohort. *Cancer.* 2016;122(23):3673–81. doi: 10.1002/ncr.30248. Epub 2016 Aug 6. PMID: 27496084; PMCID: PMC5115949.
- MacFarland S.P., Zelle K., Long J.M., McKenna D., Mamula P., Domchek S.M., Nathanson K.L., Brodeur G.M., Rustgi A.K., Katona B.W., Maxwell K.N. Earlier colorectal cancer screening may

- be necessary in patients with Li–Fraumeni syndrome. *Gastroenterology* 2019;156(1):273–4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.09.036. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30243621; PMCID: PMC6309491.
30. Senol-Cosar O., Schmidt R.J., Qian E., Hoskinson D., Mason-Suares H., Funke B., Lebo M.S. Considerations for clinical curation, classification, and reporting of low-penetrance and low effect size variants associated with disease risk. *Genet Med*. 2019;21(12):2765–73. doi: 10.1038/s41436-019-0560-8.
31. Bougeard G., Renaux-Petel M., Flaman J.-M., Charbonnier C., Fermey P., Belotti M., Gauthier-Villars M., Stoppa-Lyonnet D., Consolino E., Brugières L., Caron O., Benusiglio P.R., Bressac-de Paillerets B., Bonadona V., Bonaïti-Pellié C., Tinat J., Baert-Desurmont S., Frebourg T. Revisiting Li–Fraumeni syndrome from *TP53* mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2015;33:2345–52. doi: 10.1200/JCO.2014.59.5728.
32. Frebourg T., Bajalica Lagercrantz S., Oliveira C., Magenheim R., Evans D.G.; European Reference Network GENTURIS. Guidelines for the Li–Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(10):1379–86. doi: 10.1038/s41431-020-0638-4. Epub 2020 May 26. PMID: 32457520; PMCID: PMC7609280.
33. Achatz M.I., Villani A., Bertuch A.A., Bougeard G., Chang V.Y., Doria A.S., Gallinger B., Godley L.A., Greer M.C., Kamihara J., Khincha P.P., Kohlmann W.K., Kratz C.P., MacFarland S.P., Maese L.D., Maxwell K.N., Mitchell S.G., Nakano Y., Pfister S.M., Wasserman J.D., Woodward E.R., Garber J.E., Malkin D. Update on cancer screening recommendations for individuals with Li–Fraumeni syndrome. *Clin Cancer Res*. 2025;31(10):1831–40. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-3301. PMID: 40072304.

Статья поступила в редакцию: 10.01.2026. Принята в печать: 12.02.2026.

Article was received by the editorial staff: 10.01.2026. Accepted for publication: 12.02.2026.

## Место трансназальной эндоскопической хирургии в комплексном лечении детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации

А.Д. Родина<sup>1</sup>, О.А. Меркулов<sup>1</sup>, В.Г. Поляков<sup>1-3</sup>, Ю.В. Артеменко<sup>1</sup>, В.В. Мигунова<sup>1</sup>, Т.В. Горбунова<sup>1,3</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

**Контактные данные:** Анастасия Дмитриевна Родина [dr.rodinaAD@yandex.ru](mailto:dr.rodinaAD@yandex.ru)

**Введение.** Злокачественные опухоли параменингеальной локализации различны по своей морфологии. Наиболее частыми являются рабдомиосаркома, эстезионейробластома и недифференцированный рак. Рабдомиосаркома — самый распространенный вариант сарком мягких тканей. Показатель заболеваемости составляет 0,9 на 100 тыс. детского населения. Согласно данным Детской онкологической группы (COG), применение комплексного интенсивного противоопухолевого лечения, включающего в себя многокомпонентную химиотерапию, лучевую терапию, современные хирургические технологии, привело к увеличению показателей общей 5-летней выживаемости до 70 %. Развиваясь в этих анатомических структурах, рабдомиосаркома вовлекает в процесс несколько прилежащих анатомических зон, в том числе орган зрения и головной мозг. Лечение детей с параменингеальной рабдомиосаркомой требует не только достижения онкологического радикализма, но и минимизации отдаленных последствий терапии, влияющих на качество жизни. В этом контексте выбор хирургической хирургией приобретает особое значение. Открытые доступы, несмотря на свою эффективность, сопряжены с риском повреждения зон роста лицевого скелета и значительными косметическими дефектами. В то же время трансназальная эндоскопическая хирургия позволяет избежать этих недостатков, обеспечивая при этом адекватный онкологический контроль, что делает ее более предпочтительным методом в педиатрической практике.

**Цель исследования** — продемонстрировать возможности и преимущества трансназальной эндоскопической хирургии в лечении детей с параменингеальной рабдомиосаркомой.

**Материалы и методы.** В исследование включены 36 пациентов в возрасте от 9 месяцев до 14 лет с диагнозом рабдомиосаркомы параменингеальной локализации, которым проводилось специальное лечение в период с 2017 по 2022 г. Среди них преобладали мальчики — 20 (56 %). Всем пациентам проводилось хирургическое лечение в условиях в НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Результаты.** При медиане наблюдения 60 мес в исследуемой группе живы 25 (68 %) пациентов. Зарегистрировано 10 (29 %) летальных исходов, из них 9 (26 %) были обусловлены прогрессированием основного заболевания, 1 (3 %) — осложнениями проведенной терапии. Один (3 %) пациент выбыл из дальнейшего наблюдения.

**Выводы.** Расширение применения трансназальной эндоскопической хирургии в лечении детей с параменингеальной рабдомиосаркомой обусловлено уникальным сочетанием преимуществ: превосходной интраоперационной визуализацией, обеспечивающей радикальность вмешательства, и минимальной травматичностью, что позволяет сохранить интактные анатомические структуры. Дальнейшее развитие этой методики, в свою очередь, стимулируется технологическими инновациями и тесным междисциплинарным взаимодействием.

**Ключевые слова:** дети, рабдомиосаркома головы и шеи, трансназальная эндоскопическая хирургия, лучевая терапия, химиотерапия

**Для цитирования:** Родина А.Д., Меркулов О.А., Поляков В.Г., Артеменко Ю.В., Мигунова В.В., Горбунова Т.В., Варфоломеева С.Р. Место трансназальной эндоскопической хирургии в комплексном лечении детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(1):24–38.

### Информация об авторах

А.Д. Родина: научный сотрудник, врач-детский онколог онкологического отделения № 3 (химиотерапии опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [dr.rodinaAD@yandex.ru](mailto:dr.rodinaAD@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-8356-0625>, SPIN-код: 5915-0784

О.А. Меркулов: д.м.н., старший научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [9166718244@mail.ru](mailto:9166718244@mail.ru); <https://orcid.org/000-0002-8533-0724>

В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова, профессор кафедры последипломного образования врачей департамента профессионального образования НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, профессор кафедры ЛОР-болезней педиатрического факультета ДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: [vgp-04@mail.ru](mailto:vgp-04@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

Ю.В. Артеменко: врач-рентгенолог, врач ультразвуковой диагностики рентгенодиагностического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: jul.artko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8827-748X>, SPIN-код: 5956-7279

В.В. Мигунова: врач-детский онколог онкологического отделения № 3 (химиотерапии опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; <https://orcid.org/0000-0003-3982-3066>

Т.В. Горбунова: к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения № 3 (химиотерапии опухолей головы и шеи), главный врач НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова, сотрудник кафедры последипломного образования врачей департамента профессионального образования НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ассистент кафедры ЛОР-болезней педиатрического факультета ДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: wasicsol@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-код: 9740-368

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова, профессор кафедры последипломного образования врачей департамента профессионального образования НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

#### Вклад авторов

А.Д. Родина: участие в лечении, подготовка обзора тематической литературы, формирование статьи и ее написание

О.А. Меркулов: хирургическое сопровождение пациента, формирование статьи и ее написание

В.Г. Поляков: участие в концепции лечения, научное руководство и литературное редактирование статьи

Ю.В. Артеменко: интерпретация описания МРТ при первичной диагностике, в ходе лечения и катамнезе, коллекция иллюстративного материала с комментариями

В.В. Мигунова: подготовка обзора тематической литературы

Т.В. Горбунова, С.Р. Варфоломеева: участие в концепции лечения, научное и литературное редактирование

## Transnasal endoscopic surgery in the complex treatment of children with parameningeal rhabdomyosarcoma

A.D. Rodina<sup>1</sup>, O.A. Merkulov<sup>1</sup>, V.G. Polyakov<sup>1-3</sup>, E.V. Artemenko<sup>1</sup>, V.V. Migunova<sup>1</sup>, T.V. Gorbunova<sup>1,3</sup>, S.R. Varfolomeeva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

**Introduction.** Malignant tumors of the parameningeal region are neoplasms with varying morphologies. The most common malignant tumors of this location are rhabdomyosarcoma, esthesioneuroblastoma, and undifferentiated carcinoma. Rhabdomyosarcoma is the most common soft tissue sarcoma. The incidence rate of rhabdomyosarcoma is 0.9 per 100,000 children. According to the Children's Oncology Group, comprehensive, intensive antitumor treatment, including multiagent chemotherapy, radiation therapy, and modern surgical technologies, has increased overall 5-year survival rates to 70 %. Developing in these anatomical structures, rhabdomyosarcoma involves several adjacent anatomical areas, including the visual system and the brain. Treatment of children with parameningeal rhabdomyosarcoma requires not only achieving oncological radicality but also minimizing the long-term consequences of therapy that impact quality of life. In this context, the choice of surgical approach – between traditional open surgeries and transnasal endoscopic surgery – takes on particular importance. Open approaches, despite their effectiveness, carry the risk of damaging the facial growth plates and causing significant cosmetic defects. However, transnasal endoscopic surgery avoids these drawbacks while ensuring adequate oncologic control, making it an increasingly preferred method in pediatric practice.

**The aim of the study** – demonstration of the capabilities and advantages of transnasal endoscopic surgery in the treatment of children with parameningeal rhabdomyosarcoma.

**Materials and methods.** The study included 36 patients aged 9 months to 14 years diagnosed with parameningeal rhabdomyosarcoma who underwent specialized treatment between 2017 and 2022. Boys predominated – 20 (56 %). All patients underwent surgical treatment at the Research Institute of Preschool Education and Gynecology, N.N. Blokhin National Medical Research Center, Ministry of Health, Russia.

**Results.** After a median follow-up of 60 months, 25 patients (68 %) in the study group are alive. Deaths occurred in 10 patients (29 %), of which 9 (26 %) were due to disease progression, and 1 (3 %) was due to complications of the treatment. One patient (3 %) was lost to follow-up.

**Conclusions.** The expanded use of transnasal endoscopic surgery in the treatment of children with parameningeal rhabdomyosarcoma is driven by a unique combination of advantages: excellent intraoperative visualization, ensuring radical intervention, and minimal trauma, preserving intact anatomical structures. Further development of this technique, in turn, is stimulated by technological innovations and close interdisciplinary collaboration.

**Key words:** children, head and neck rhabdomyosarcoma, transnasal endoscopic surgery, radiation therapy, chemotherapy

**For citation:** Rodina A.D., Merkulov O.A., Polyakov V.G., Artemenko E.V., Migunova V.V., Gorbunova T.V., Varfolomeeva S.R. Transnasal endoscopic surgery in the complex treatment of children with parameningeal rhabdomyosarcoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(1):24–38.

#### Information about the authors

A.D. Rodina: Researcher, Pediatric Oncologist of Oncology Department No. 3 (Chemotherapy for Head and Neck Tumors) at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.rodinaAD@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8356-0625>, SPIN-code: 5915-0784

O.A. Merkulov: Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher of Pediatrics Oncology Department of Surgical Treatment Methods at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 9166718244@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8533-0724>

V.G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov, Professor of the Department of Postgraduate Education of Physicians, Department of Professional Education at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of ENT Diseases of the Faculty of Pediatrics of the Faculty of Continuing Professional Education of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-code: 8606-3120

*Yu.V. Artemenko: Radiologist, Ultrasound Diagnostics Physician of Department of X-ray Diagnostics at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: jul.artko@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-8827-748X, SPIN-code: 5956-7279*

*V.V. Migunova: Pediatric Oncologist, Oncology Department No. 3 (Chemotherapy for Head and Neck Tumors) of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russia; https://orcid.org/0000-0003-3982-3066*

*T.V. Gorbunova: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Oncology Department No. 3 (Chemotherapy of Head and Neck Tumors), Chief Physician of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov, Employee of the Department of Postgraduate Education of Physicians of the Department of Professional Education of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Assistant of the Department of ENT Diseases of the Faculty of Pediatrics of the Faculty of Continuing Professional Education of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, e-mail: wasicol@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-5805-726X, SPIN-код: 9740-368*

*S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov, Professor of Department of Postgraduate Education of Physicians of Department of Professional Education at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor of Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; https://orcid.org/0000-0001-6131-1783*

#### Authors' contributions

*A.D. Rodina: participation in treatment, preparation of a review of thematic literature, formation of the article and its writing*

*O.A. Merkulov: surgical support of the patient, preparation of the article and its writing*

*V.G. Polyakov: participation in the treatment concept, scientific supervision, and edition of the article*

*Yu.V. Artemenko: interpretation of the MRI data during initial diagnosis, treatment, and follow-up, compiled illustrative material with commentary*

*V.V. Migunova: review of the relevant literature*

*T.V. Gorbunova, S.R. Varfolomeeva: participation in the treatment concept, scientific and literary editing*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

#### Введение

Рабдомиосаркома — злокачественное новообразование из эмбриональных мезенхимальных клеток, частота заболеваемости составляет 0,9 на 100 тыс. детского населения [1].

В 40 % случаев рабдомиосаркома локализуется в области головы и шеи, при этом на случаи параменингеального (граничащего с основанием черепа) распространения опухоли приходится до 15 %, что считается неблагоприятным прогностическим фактором. В эту группу мы относим опухоли полости носа и околоносовых пазух (40 %), носоглотки (25 %), крылонебной и подвисочной ямок (25 %), среднего уха (15 %), а также образования орбиты с интракраниальным распространением (15 %). Развиваясь в этих анатомических структурах, новообразования вовлекают в процесс несколько прилежащих анатомических зон [2, 3].

Клинические проявления разнообразны и неспецифичны. Пациенты предъявляют жалобы на затруднение носового дыхания, заложенность носа, выделения из полости носа различного характера, слезотечение, головную боль и головокружение, субфебрилитет. При большей распространенности опухолевого процесса присоединяются симптомы вовлечения черепно-мозговых нервов, а также опухолевые изменения мягких тканей лица.

До начала 1960-х годов основным методом лечения детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации было хирургическое удаление первичной опухоли с последующей лучевой терапией (в случае нерадикальной операции). Общая выживаемость составляла 5 % [4].

Настоящим прорывом в лечении данной группы детей стал комплексный подход, включающий использование многокомпонентной химиотерапии,

лучевой терапии и хирургического вмешательства, что значительно улучшило показатели выживаемости [5]. Так, общая 5-летняя выживаемость, по данным зарубежных коллег, составляет 73 % [6]. К сожалению, в 25 % случаев при инициальной диагностике выявляются отдаленные метастазы в легких, костях, костном мозге, в 8 % — лептоменингеальное метастазирование [7]. Общая 5-летняя выживаемость данной группы пациентов составляет всего 5–10 %.

Хирургическое лечение детей с рабдомиосаркомой является неотъемлемой частью в комплексе противоопухолевых мероприятий, поскольку пациенты с полным удалением опухоли (R0 — с краем не менее 1 см, микроскопически свободным от опухолевых клеток) имеют наилучший прогноз.

Основным стандартом хирургического лечения опухолей основания черепа являлась открытая краниофациальная резекция. Однако, согласно результатам крупнейшего международного мультицентрового исследования, данный подход ассоциирован с высоким уровнем послеоперационных осложнений, достигающим 36,3 % [8].

Опухоли, распространяющиеся в крылонебную и подвисочную ямки, традиционно считаются одними из самых сложных для хирургического доступа. Классические работы отечественных нейрохирургов детально описывают технику открытых краниофациальных доступов к этим анатомическим областям [9].

В отечественной детской онкологии подход к хирургическому лечению рабдомиосаркомы параменингеальной локализации претерпел значительную эволюцию, схожую с общемировыми тенденциями. Ведущие российские центры смещают акцент с агрессивных открытых краниофациальных резекций в сторону органосохраняющих функциональных методик, реализуемых в рамках мультимодальной терапии.

Отечественные исследователи в своих работах подчеркивают, что трансназальная эндоскопическая хирургия перестала быть методом исключительно биопсии. Наши коллеги из НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (И.Н. Ворожцов и соавт., 2019) представили опыт эндоскопического лечения 6 пациентов с параменингеальной рабдомиосаркомой. В их серии случаев R0-резекция была достигнута у 50 % больных, что сопоставимо с нашими данными. Авторы также подчеркивают, что трансназальный доступ является эффективной альтернативой открытым операциям, обеспечивая лучший эстетический результат [10].

В медицинской литературе за последние два десятилетия накоплен опыт эндоскопической трансназальной хирургии для взрослых больных со злокачественными опухолями полости носа, околоносовых пазух и основания черепа. Исследователи отметили снижение частоты осложнений, связанных с эндоскопическими подходами при правильно выбранных группах больных.

В ретроспективном исследовании P. Nicolai et al. (1996–2006 гг.) сообщается о серии наблюдений из 134 пациентов, которым проведено трансназальное эндоскопическое удаление злокачественных новообразований носоглотки с распространением на основание черепа. Общая 5-летняя выживаемость достигла 85 %. Авторы предположили, что метод эндоскопической хирургии при правильном планировании может быть альтернативой стандартным хирургическим подходам при лечении этой группы пациентов [11].

В исследовании, опубликованное R. Rawal et al., вошли 952 взрослых пациента с опухолями синусоназального тракта [12]. Всем пациентам на разных этапах противоопухолевого лечения выполнялось эндоскопическое удаление злокачественной опухоли. Общая 2- и 5-летняя выживаемость пациентов составила 87,5 % и 72,3 % соответственно (медиана наблюдения –  $43,0 \pm 19,5$  мес).

В исследовании, опубликованном G. Carrabba et al., отмечено, что при одинаковых хирургических возможностях открытых и эндоскопических трансназальных подходов применение последних способствовало достоверному снижению количества рецидивов [13].

Накопление значительного опыта применения эндоскопической хирургии у взрослых пациентов стимулировало интерес к трансляции этой технологии для решения аналогичных задач в детской онкологии. Интеграция трансназальной эндоскопической хирургии в протоколы лечения детей с параменингеальной рабдомиосаркомой рассматривается как решающий шаг в оптимизации комплексной терапии данной группы пациентов [14, 15]. Анализ зарубежной медицинской литературы показал, что трансназальная эндоскопическая хирургия является безопасным и эффективным методом лечения детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации [8].

Недавнее исследование отечественных авторов подтверждает, что внедрение малоинвазивных эндоскопических методик в структуру риск-адаптированной терапии достоверно улучшает прогноз у детей с параменингеальной рабдомиосаркомой [16].

Современные лечебные протоколы для злокачественных опухолей параменингеальной локализации, разработанные ведущими кооперативными группами (IRSG и COG), четко определяют роль и место трансназальной эндоскопической хирургии в рамках комплексной терапии [17].

Адекватный интраоперационный гемостаз является наиболее важным фактором успеха при эндоназальном удалении параменингеальной рабдомиосаркомы у детей, поскольку он обеспечивает оптимальную визуализацию операционного поля. Неконтролируемое кровотечение не только повышает риск нерадикального удаления, но и может привести к жизнеугрожающим осложнениям. В связи с этим предоперационная оценка с помощью магнитно-резонансной и компьютерной томографии с контрастированием имеет двойную цель: во-первых, определить точные границы опухоли, а во-вторых, идентифицировать питающие сосуды для планирования их возможной предоперационной эмболизации.

Выполнение радикальных резекций (R0) в условиях сложной анатомии детского черепа требует высокой точности. Отечественные исследователи подчеркивают ключевую роль компьютер-ассистированной навигационной системы. Использование навигации позволяет безопасно работать в непосредственной близости к основанию черепа и орбите, контролируя границы резекции в реальном времени, что является необходимым условием современной эндоскопической онкохирургии [18].

Стандарт лечения параменингеальной рабдомиосаркомы – химиолучевая терапия, однако ее обратной стороной является тяжелый мукозит. Воспалительные изменения, потенцируемые химиотерапией, становятся необратимыми при дозах более 40 Гр, приводя к некрозу и рефрактерному к медикаментам риносинуситу [19]. Для решения этой клинической проблемы в детской онкологии был успешно адаптирован современный хирургический подход. Сегодня функциональная эндоскопическая хирургия околоносовых пазух (functional endoscopic sinus surgery, FESS) является новым стандартом, позволяющим эффективно контролировать воспалительные осложнения и обеспечивать непрерывность основного противоопухолевого лечения.

В данной статье представлены результаты лечения пациентов с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации, получавших комплексное противоопухолевое лечение с применением трансназальной эндоскопической хирургии в условиях отделения опухолей головы и шеи НИИ ДООиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

### Материалы и методы

В исследование были включены 36 пациентов в возрасте от 9 месяцев до 14 лет, которые наблюдались и лечились в НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2017 по 2022 г. Критериями включения являлись морфологически подтвержденный диагноз рабдомиосаркомы параменингеальной локализации у пациентов в возрасте до 18 лет, а также согласие пациента и его законных представителей на все виды противоопухолевого лечения. Регистрация исходов исследования осуществлялась лечащими врачами в медицинских картах больных и обрабатывалась авторами данной статьи. Использован метод статистического наблюдения. Результаты обрабатывались программой SPSS-15.

Заболевание несколько чаще встречалось у мальчиков – 20 (56 %) случаев. Медиана возраста пациентов на момент установления диагноза – 6 лет. Анамнез заболевания (от появления первых признаков болезни до постановки диагноза) в нашем исследовании составил в среднем 7 мес.

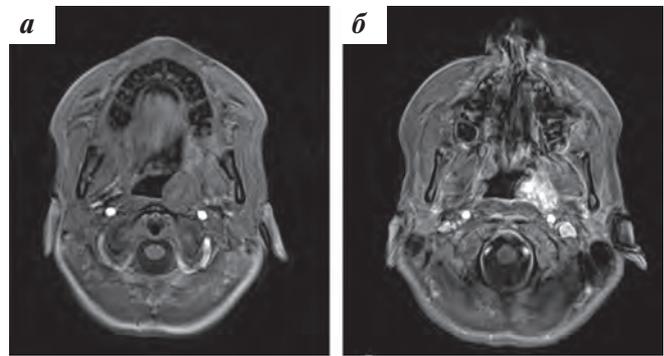
Распространенность опухолевого процесса оценивалась на основании проведения комплексного обследования, включающего магнитно-резонансную томографию основания черепа, головы и шеи, головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием, ультразвуковую томографию мягких тканей шеи и органов брюшной полости, компьютерную томографию органов грудной полости, радиоизотопные исследования (рис. 1).

У всех 36 (100 %) пациентов опухоль располагалась параменингеально, однако среди анатомических зон распространения первичной опухоли следует отметить полость носа – 22 (62 %) случая, верхнечелюстную пазуху – 21 (58 %), крыловидно-небную и подвисочную ямки – 20 (56 %), носоглотку – 19 (53 %), клетки решетчатого лабиринта – 18 (50 %), основную пазуху и орбиту – 14 (39 %). Распространение в полость черепа отмечено в 14 (39 %) случаях, в основном в переднюю и заднюю черепные ямки (рис. 2).

Всем пациентам проведена биопсия опухоли и/или регионарного метастатического лимфатического узла. Диагноз рабдомиосаркомы подтвержден гистологически и иммуногистохимически у всех пациентов. Наибольшую долю среди обследованных составляли пациенты с эмбриональной рабдомиосаркомой – 22 (60 %).

Определение стадии заболевания проводилось по TNM-классификации (8-й пересмотр, 2017 г.). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В соответствии с данной классификацией мы наблюдали преобладание пациентов с местно-распространенной стадией заболевания. У 29 (79 %) пациентов выявлена опухоль более 5 см (T2), причем T2a – только в 3 (10 %) случаях, а в остальных 26 (90 %) случаях – с инвазией в соседние мышцы или органы (T2b). Метастазы в регионарных лимфатических узлах



**Рис. 1.** Магнитно-резонансная томография пациента Р., 12 лет, с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации, T2aN1M0, стадия III: а – в режиме T1-взвешенного изображения (ВИ) в аксиальной проекции; б – в режиме T1-ВИ в аксиальной проекции после введения контрастного препарата. Опухоль прилежит к слуховой трубе, небной миндалине, задние отделы образования расположены вблизи левой внутренней сонной артерии, отмечается интенсивное неравномерное накопление контрастного препарата в структуре опухоли

**Fig. 1.** Magnetic resonance imaging of patient R., 12 years old, diagnosed with paranasal rhabdomyosarcoma, T2aN1M0, stage III: a – T1-weighted image in axial projection; б – T1-weighted image in axial projection after contrast agent administration. The tumor is adjacent to the auditory tube and palatine tonsil; the posterior portions of the tumor are located near the left internal carotid artery, intense, uneven accumulation of contrast agent is observed within the tumor structure

(N1) определялись у 8 (22 %) пациентов. Отдаленные метастазы (M1) в легких при первичной диагностике выявлены у 5 (14 %) пациентов, метастатическое поражение костей – у 1 (3 %), лептоменингеальные метастазы (подтвержденные при цитологическом исследовании ликвора) – у 1 (3 %). Клиническая группа 3 установлена у 29 (81 %), а клиническая группа 4 – у 7 (19 %) пациентов.

При ретроспективном анализе историй болезни пациентов установлено, что все (100 %) они получили от 5 до 18 курсов химиотерапии. Основной режим химиотерапии, согласно протоколу лечения больных с саркомами мягких тканей, утвержденному в 2015 г., проведен 13 (35 %) пациентам.

У 11 (29 %) пациентов использовался протокол риск-адаптированного лечения Европейской кооперативной исследовательской группы Общества детских онкологов и гематологов (GPOH) по мягкотканым саркомам (CWS 2009). В 4 (11 %) случаях проведено противоопухолевое лечение по протоколу CWS 2002. Трех (8 %) пациентам проводились курсы химиотерапии по протоколу RMS 2005. В 1 (3 %) случае проводилась терапия по протоколу для больных рабдомиосаркомой среднего риска (ДОРМС-06). Индивидуальные программы лечения проводились у 4 (11 %) больных, которые поступили в НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с рецидивом рабдомиосаркомы.

Пациенту с лептоменингеальным метастазированием рабдомиосаркомы параменингеальной локализации дополнительно проводилась интратекальная химиотерапия в рамках лечения по протоколу CWS 2009.

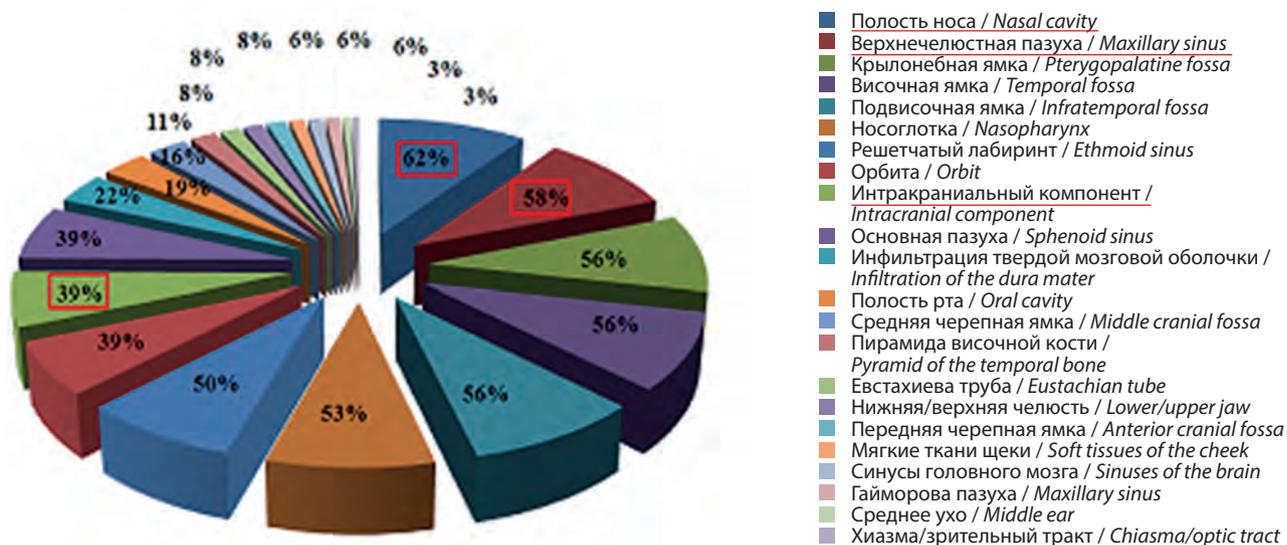


Рис. 2. Результаты исследования 36 пациентов с рабдомиосаркомой параменнгеальной локализации — частота вовлечения в опухолевый процесс различных анатомических зон при инициальной диагностике

Fig. 2. Results of research on 36 patients diagnosed with rhabdomyosarcoma of parameningeal localization — the frequency of involvement of various anatomical zones in the tumor process at initial diagnosis

Лучевая терапия (3D-конформное облучение в режиме 1,8 Гр/сут 5 дней/нед) проведена 35 (98 %) пациентам — облучение первичной опухоли выполнено в суммарной очаговой дозе (СОД) 50,4 Гр, дополнительно облучались лимфатические узлы шеи у 8 (22 %) больных в СОД 45,0 Гр, а также 1 (3 %) пациенту подведена лучевая терапия на краниоспинальную область в СОД 36,0 Гр.

Хирургическое лечение получили все (100 %) пациенты на различных этапах противоопухолевой терапии. Проведено 50 хирургических вмешательств у 36 пациентов.

#### Эндоскопическая трансназальная хирургия как этап диагностики

Эндоскопические трансназальные биопсии опухоли проведены у 8 (22 %) пациентов на диагностическом этапе, из них у 3 (37 %) — для подтверждения рецидива заболевания. Во всех случаях получен материал для гистологического и иммуногистохимического исследований. Среднее время проведения биопсии составило  $52 \pm 17$  мин. Средняя кровопотеря —  $22 \pm 4$  мл.

Интраоперационная навигация играет основную роль на данном этапе, обеспечивая точную ориентацию относительно анатомических ориентиров, границ опухоли и нейрососудистых структур, гарантирует точность локализации при заборе материала для гистологического исследования, что критически важно для верификации диагноза. Мы использовали электромагнитную навигационную систему Stelth Station S8, что повысило точность хирургических манипуляций и позволило объединить результаты компьютерного томографического исследования с внутривенным контрастированием и магнитно-резонансного томографического исследования, которые дополняют друг друга и помогают хирургу

сформировать целостную анатомическую картину операционной области. Следует отметить, что изображения, на которых основана навигация, являются предоперационными, поэтому они не отражают хирургические изменения в реальном времени.

#### Эндоскопическая трансназальная хирургия как этап комплексного лечения

Первоочередной задачей хирургического этапа является достижение радикального удаления опухоли с гистологически чистыми (отрицательными) краями. Техника удаления — единым блоком (en bloc) или по частям (piecemeal) — является вторичной по отношению к основной цели — онкологическому радикализму. Для достижения этой цели необходим непрерывный эндоскопический контроль над операционным полем, позволяющий точно идентифицировать границы опухоли. Неотъемлемым условием успешной эндоскопической операции является поддержание чистого операционного поля. Это достигается за счет тщательного гемостаза с применением адекватной аспирации и коагуляции. Обеспечение хорошей визуализации необходимо не только для тотального удаления опухоли, но и для качественной одномоментной реконструкции дефекта основания черепа. Такой подход является важным фактором профилактики продолженного роста, местного рецидива и диссеминации опухоли, связанных с неполным удалением. Стандартная хирургическая техника эндоскопической передней резекции основания черепа включает в себя резекцию средних носовых раковин с последующей двусторонней антростомией, сфеноидотомией и у детей старше 14 лет — фронтальной синусотомией. Эти этапы необходимы для создания широкого хирургического коридора, экспозиции основания черепа, идентификации основных анатомических ориентиров и контроля над краями решетчатой пластинки.

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации (начало)  
**Table 1.** Characteristics of patients with parameningeal rhabdomyosarcoma (beginning)

Пациент <i>Patient</i>	Пол <i>Sex</i>	Возраст, годы <i>Age, years</i>	Морфологический вариант <i>Morphological</i>	Стадия <i>Stage</i>	Хирургический этап <i>Surgery</i>				Эффект лечения <i>Effect of treatment</i>	Статус <i>Status</i>
					биопсия опухоли <i>biopsy</i>	циторе- дуктивное удаление <i>cytoreductive</i>	second-look- операция <i>second-look surgery</i>	FESS		
№ 1	Муж- ской <i>Male</i>	7,7	Эмбриональная рабдомиосаркома <i>Embryonal rhabdomyosarcoma</i>	T2bN0M0	—	—	Piecemeal R0	—	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив <i>Alive</i>
№ 2	Муж- ской <i>Male</i>	3,0	Альвеолярная рабдомиосаркома <i>Alveolar rhabdomyosarcoma</i>	T2bN0M1 (легкие/ <i>lungs</i> )	—	Piecemeal R1	—	—	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив <i>Alive</i>
№ 3	Муж- ской <i>Male</i>	6,6	Эмбриональная рабдомиосаркома <i>Embryonal rhabdomyosarcoma</i>	T2bN0M0	—	—	Piecemeal R0	—	Полный ответ <i>Complete response</i>	Умер, развитие ок- клюзионной гидроцефали <i>Died, development of occlusive hydrocephalus</i>
№ 4	Муж- ской <i>Male</i>	12,7	Эмбриональная рабдомиосаркома <i>Embryonal rhabdomyosarcoma</i>	T2bN0M0	—	—	En bloc R0	—	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив <i>Alive</i>
№ 5	Муж- ской <i>Male</i>	12,0	Альвеолярная рабдомиосаркома <i>Alveolar rhabdomyosarcoma</i>	T2bN0M0	—	Piecemeal R1	—	—	Прогрессирование (метастазы в серд- це, лептоменинге- альные метастазы) на фоне лечения <i>Progression (heart metastases, leptomeningeal metastases) during treatment</i>	Жив <i>Alive</i>
№ 6	Жен- ский <i>Female</i>	4,1	Эмбриональная рабдомиосаркома <i>Embryonal rhabdomyosarcoma</i>	T2bN0M0	—	Piecemeal R1	En bloc R0	—	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив <i>Alive</i>
№ 7	Жен- ский <i>Female</i>	3,0	Эмбриональная рабдомиосаркома <i>Embryonal rhabdomyosarcoma</i>	T2bN0M1 (легкие/ <i>lungs</i> )	—	—	En bloc R0	—	Метастатический рецидив (лептоменинге- альные метастазы) через 2 мес <i>Metastatic relapse (leptomeningeal metastases) after 2 months</i>	Умер <i>Died</i>
№ 8	Муж- ской <i>Male</i>	2,7	Эмбриональная рабдомиосаркома <i>Embryonal rhabdomyosarcoma</i>	T2aN0M0	—	—	Piecemeal R0	—	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив <i>Alive</i>
№ 9	Муж- ской <i>Male</i>	8,0	Эмбриональная рабдомиосаркома <i>Embryonal rhabdomyosarcoma</i>	T2bN0M0	Да <i>Yes</i>	Piecemeal R1	En bloc R0	—	Метастатический рецидив (кости) через 19 мес <i>Metastatic relapse (bones) after 19 months</i>	В процессе противореци- дивного лечения <i>In the process of anti-relapse treatment</i>
№ 10	Муж- ской <i>Male</i>	0,9	Альвеолярная рабдомиосаркома <i>Alveolar rhabdomyosarcoma</i>	T1bN0M0	—	—	—	—	Локальный реци- див через 6 мес <i>Local relapse after 6 months</i>	Жив <i>Alive</i>
№ 11	Жен- ский <i>Female</i>	5,4	Эмбриональная рабдомиосаркома <i>Embryonal rhabdomyosarcoma</i>	T2bN1M0	Да <i>Yes</i>	—	Piecemeal R1	—	Локальный реци- див через 6 мес <i>Local relapse after 6 months</i>	Умер <i>Died</i>
№ 12	Жен- ский <i>Female</i>	4,0	Недифференци- рованная рабдо- миосаркома <i>Undifferentiated rhabdomyosarcoma</i>	T2bN0M1 (легкие/ <i>lungs</i> )	—	Piecemeal R1	Piecemeal R1	—	Прогрессирование (лептоменингеаль- ные метастазы) на фоне лечения <i>Progression (leptomeningeal metastases) during treatment</i>	Умер <i>Died</i>

Таблица 1. Характеристика пациентов с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации (продолжение)  
Table 1. Characteristics of patients with parameningeal rhabdomyosarcoma (continuation)

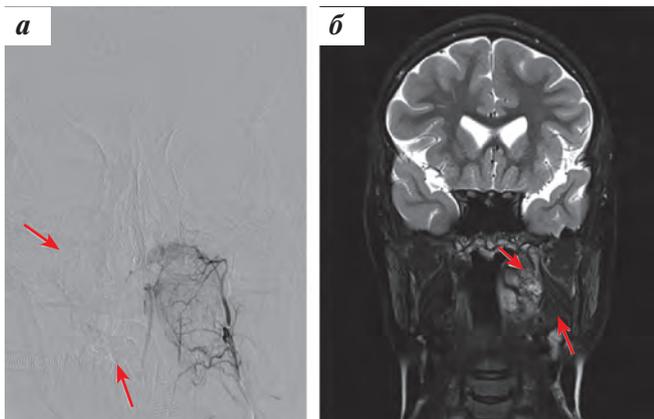
Пациент <i>Patient</i>	Пол <i>Sex</i>	Возраст, годы <i>Age, years</i>	Морфологический вариант <i>Morphological</i>	Стадия <i>Stage</i>	Хирургический этап <i>Surgery</i>				Эффект лечения <i>Effect of treatment</i>	Статус <i>Status</i>
					биопсия опухоль <i>biopsy</i>	циторе- дуктивное удаление <i>cytoreductive</i>	second-look- операция <i>second-look surgery</i>	FESS		
№ 13	Жен- ский <i>Female</i>	12,0	Альвеолярная рабдомиосаркома <i>Alveolar rhabdomyosarcoma</i>	T2bN0M0	–	Piecemeal R1	En bloc R1	–	Метастатический рецидив (лимфатические узлы шеи) через 16 мес <i>Metastatic relapse (neck lymph nodes) after 16 months</i>	В процессе противоре- цидивного лечения <i>In the process of anti-relapse treatment</i>
№ 14	Муж- ской <i>Male</i>	3,9	Эмбриональная рабдомиосаркома <i>Embryonal rhabdomyosarcoma</i>	T2aN0M0	–	–	En bloc R0	Да <i>Yes</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив <i>Alive</i>
№ 15	Муж- ской <i>Male</i>	1,0	Альвеолярная рабдомиосаркома <i>Alveolar rhabdomyosarcoma</i>	T1aN0M0	–	Piecemeal R1	En bloc R0	–	Локальный реци- див через 6 мес <i>Local relapse after 6 months</i>	Умер <i>Died</i>
№ 16	Муж- ской <i>Male</i>	8,0	Эмбриональная рабдомиосаркома <i>Embryonal rhabdomyosarcoma</i>	T2bN0M0	–	–	–	Да <i>Yes</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив <i>Alive</i>
№ 17	Жен- ский <i>Female</i>	2,6	Эмбриональная рабдомиосаркома <i>Embryonal rhabdomyosarcoma</i>	T1bN0M0	–	Piecemeal R1	En bloc R0	Да <i>Yes</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив <i>Alive</i>
№ 18	Жен- ский <i>Female</i>	4,0	Эмбриональная рабдомиосаркома <i>Embryonal rhabdomyosarcoma</i>	T2bN0M0	–	–	Piecemeal R1	–	Метастатический рецидив (лептоменинге- альные метастазы, метастазы в сердце, легкие) через 6 мес <i>Metastatic relapse (leptomeningeal metastases, heart, lungs) after 6 months</i>	Умер <i>Died</i>
№ 19	Жен- ский <i>Female</i>	7,6	Альвеолярная рабдомиосаркома <i>Alveolar rhabdomyosarcoma</i>	T2bN0M1 (легкие/ <i>lungs</i> )	Да <i>Yes</i>	–	–	–	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив <i>Alive</i>
№ 20	Жен- ский <i>Female</i>	4,0	Эмбриональная рабдомиосаркома <i>Embryonal rhabdomyosarcoma</i>	T2bN0M0	Да <i>Yes</i>	–	–	–	Выбыл из наблюдения <i>Dropped out of observation</i>	
№ 21	Муж- ской <i>Male</i>	1,1	Альвеолярная рабдомиосаркома <i>Alveolar rhabdomyosarcoma</i>	T1bN1M0	–	–	En bloc R0	–	Метастатический рецидив (лимфатические узлы шеи) через 8 мес <i>Metastatic relapse (neck lymph nodes) after 8 months</i>	Умер <i>Died</i>
№ 22	Муж- ской <i>Male</i>	9,3	Альвеолярная рабдомиосаркома <i>Alveolar rhabdomyosarcoma</i>	T2bN0M0	Да <i>Yes</i>	–	En bloc R0	–	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив <i>Alive</i>
№ 23	Жен- ский <i>Female</i>	13,7	Альвеолярная рабдомиосаркома <i>Alveolar rhabdomyosarcoma</i>	T2bN1M1 (кости, костный мозг/ <i>bones, bone marrow</i> )	Да <i>Yes</i>	–	Piecemeal R1	–	Метастатический рецидив (лептоменинге- альные метастазы, метастазы в молочную железу) через 6 мес <i>Metastatic relapse (leptomeningeal metastases, mammary gland) after 6 months</i>	Умер <i>Died</i>

Таблица 1. Характеристика пациентов с рабдомиосаркомой параменнгеальной локализации (окончание)  
Table 1. Characteristics of patients with parateningeal rhabdomyosarcoma (end)

Пациент <i>Patient</i>	Пол <i>Sex</i>	Возраст, годы <i>Age, years</i>	Морфологический вариант <i>Morphological</i>	Стадия <i>Stage</i>	Хирургический этап <i>Surgery</i>				Эффект лечения <i>Effect of treatment</i>	Статус <i>Status</i>
					биопсия опухоли <i>biopsy</i>	циторе- дуктивное удаление <i>cytoreductive</i>	second-look- операция <i>second-look surgery</i>	FESS		
№ 24	Жен- ский <i>Female</i>	3,9	Эмбриональная рабдомиосаркома <i>Embryonal rhabdomyosarcoma</i>	T2bN1M1 (лепто- менин- геальные метастазы/ <i>leptomeningeal metastases</i> )	–	–	–	–	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив <i>Alive</i>
№ 25	Муж- ской <i>Male</i>	6,1	Альвеолярная рабдомиосаркома <i>Alveolar rhabdomyosarcoma</i>	T2bN0M1 (легкие/ <i>lungs</i> )	–	–	En bloc R0	–	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив <i>Alive</i>
№ 26	Жен- ский <i>Female</i>	4,8	Эмбриональная рабдомиосаркома <i>Embryonal rhabdomyosarcoma</i>	T2bN0M0	–	–	Piecemeal R0	–	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив <i>Alive</i>
№ 27	Муж- ской <i>Male</i>	12,1	Эмбриональная рабдомиосаркома <i>Embryonal rhabdomyosarcoma</i>	T2aN1M0	–	–	En bloc R0	Да <i>Yes</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив <i>Alive</i>
№ 28	Жен- ский <i>Female</i>	4,2	Альвеолярная рабдомиосаркома <i>Alveolar rhabdomyosarcoma</i>	T2bN0M0	–	–	Piecemeal R0	–	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив <i>Alive</i>
№ 29	Муж- ской <i>Male</i>	8,9	Эмбриональная рабдомиосаркома <i>Embryonal rhabdomyosarcoma</i>	T2aN0M0	–	–	En bloc R0	Да <i>Yes</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив <i>Alive</i>
№ 30	Муж- ской <i>Male</i>	4,3	Эмбриональная рабдомиосаркома <i>Embryonal rhabdomyosarcoma</i>	T2bN0M0	Да <i>Yes</i>	Piecemeal R1	En bloc R0	–	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив <i>Alive</i>
№ 31	Муж- ской <i>Male</i>	11,5	Эмбриональная рабдомиосаркома <i>Embryonal rhabdomyosarcoma</i>	T2bN0M0	–	–	Piecemeal R0	–	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив <i>Alive</i>
№ 32	Жен- ский <i>Female</i>	4,1	Эмбриональная рабдомиосаркома <i>Embryonal rhabdomyosarcoma</i>	T1bN0M0	–	–	En bloc R0	–	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив <i>Alive</i>
№ 33	Жен- ский <i>Female</i>	3,0	Альвеолярная рабдомиосаркома <i>Alveolar rhabdomyosarcoma</i>	T2bN1M0	–	Piecemeal R0	–	–	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив <i>Alive</i>
№ 34	Муж- ской <i>Male</i>	4,3	Эмбриональная рабдомиосаркома <i>Embryonal rhabdomyosarcoma</i>	T2bN1M0	Да <i>Yes</i>	–	Piecemeal R1	–	Локальный реци- див через 25 мес <i>Local relapse after 25 months</i>	Умер <i>Died</i>
№ 35	Жен- ский <i>Female</i>	7,7	Эмбриональная рабдомиосаркома <i>Embryonal rhabdomyosarcoma</i>	T2bN0M0	–	–	En bloc R0	–	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив <i>Alive</i>
№ 36	Муж- ской <i>Male</i>	5,0	Альвеолярная рабдомиосаркома <i>Alveolar rhabdomyosarcoma</i>	T2bN0M0	–	–	–	–	Прогрессирование (лептоменингеаль- ные метастазы) на фоне лечения <i>Progression (leptomeningeal metastases) during treatment</i>	Умер <i>Died</i>

В нашем исследовании мы применили тактику промежуточного хирургического вмешательства. Десять (27 %) пациентов подверглись эндоскопическому удалению опухоли после 9 нед индукционной химиотерапии. Это позволило нам не только получить материал для оценки степени лечебного патоморфоза, но и на основе этих данных более точно стратифицировать пациентов, определяя показания к послеоперационной лучевой и адъювантной химиотерапии.

У 6 (17 %) пациентов на этапе предоперационной подготовки по результатам магнитно-резонансной и компьютерной томографии выявлена гипертансуляция опухоли. Большое количество развитых сосудов обуславливает высокий риск массивного кровотечения при попытке ее удаления. В целях исключения риска развития интраоперационного кровотечения выполнялась предоперационная эмболизация питающих опухоль сосудов (рис. 3). Средний объем кровопотери составил  $56 \pm 18$  мл.



**Рис. 3.** Результаты исследования пациента Р., 12 лет, с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации, T2aN1M0, стадия III: а – селективная ангиография в прямой проекции с применением рентгеноконтрастного препарата. Отмечается локализованное увеличение количества сосудов в области левой крылонебной ямки с нарушением дихотомического деления; б – магнитно-резонансная томография в режиме T2-ВИ во фронтальной проекции с подавлением сигнала от жировой ткани. Отмечается усиленное накопление контрастного препарата опухолью солидной структуры параменингеальной локализации слева

**Fig. 3.** Patient R., 12 years old, diagnosed with parameningeal rhabdomyosarcoma, T2aN1M0, stage III: a – selective arteriography in a frontal projection using a radiocontrast agent. A localized increase in the number of vessels in the left pterygopalatine fossa with a violation of dichotomous division is noted; б – magnetic resonance imaging in T2-weighted mode in a frontal projection with signal suppression from fat tissue. Increased accumulation of the contrast agent by a solid tumor of the parameningeal localization on the left is noted

У 27 (75 %) пациентов было выполнено повторное хирургическое вмешательство (second-look-операция) в целях удаления резидуальной опухоли и оценки лечебного патоморфоза в удаленном материале. Анализ лекарственного патоморфоза показал высокую эффективность проведенной неoadъювантной терапии. У подавляющего большинства пациентов (24 (89 %) из 27) был достигнут хороший ответ (III–IV степень). Из них полный патоморфоз

(IV степень), характеризующийся отсутствием жизнеспособных опухолевых клеток, был зафиксирован у 14 (52 %) пациентов. Выраженный патоморфоз (III степень, < 10 % жизнеспособных клеток) наблюдался у 10 (37 %) пациентов. Неудовлетворительный ответ на терапию (I–II степень) был отмечен лишь у 3 (11 %) пациентов, в том числе II степени – у 2 (7 %), и I степени – у 1 (4 %).

Применение данной методики позволило в 58 % случаев выполнить удаление опухоли en bloc, при этом радикальность вмешательства верифицировалась интраоперационным гистологическим исследованием маркированных замороженных срезов с краев удаленной опухоли.

В 11 (31 %) случаях была выполнена piecemeal-резекция. При этом полное удаление опухоли в группе en bloc составило 94 %, а в группе piecemeal – 55 %.

Следует подчеркнуть, что эндоскопическая хирургия не является универсальным методом для всех злокачественных новообразований основания черепа. Успех лечения напрямую зависит от тщательного отбора пациентов, который должен основываться на комплексной оценке распространенности опухолевого процесса и соматического статуса, включая наличие и степень компенсации сопутствующих заболеваний. Противопоказанием к селективному эндоскопическому доступу является значительное местное распространение опухоли, включая прорастание в орбиту, мягкие ткани лица, твердую мозговую оболочку, за пределы срединно-орбитального свода или в боковые отделы лобной пазухи. Относительным противопоказанием является распространение опухоли с вовлечением паренхимы головного мозга. Эндоскопическая краниофациальная резекция с ассистированием – вариант лечения опухолей с такими характеристиками.

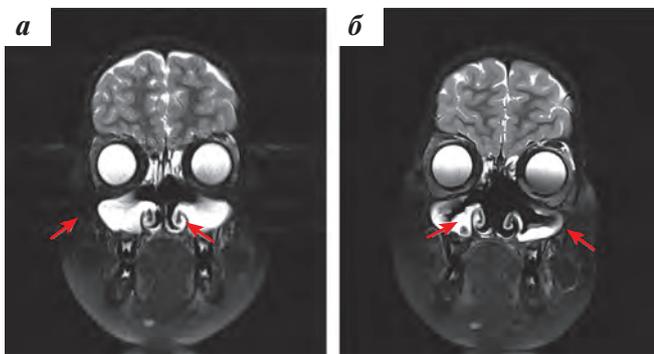
Даже в случаях, когда радикальное удаление опухоли невозможно, трансназальная эндоскопическая хирургия сохраняет свою актуальность как метод функциональной и циторедуктивной хирургии. Основным показанием в таких ситуациях является декомпрессия нейроваскулярных структур, в первую очередь зрительного нерва, для предотвращения необратимой потери зрения у пациентов с неоперабельными новообразованиями.

Эндоскопические подходы обладают рядом существенных преимуществ по сравнению с традиционной открытой хирургией. Наиболее существенным отличием является отказ от наружных разрезов, краниотомии и остеотомий, что минимизирует хирургическую травму. Отсутствие необходимости в ретракции головного мозга значительно снижает риск его ушиба, отека и последующей энцефаломалиции. Эти факторы в совокупности способствуют сокращению сроков госпитализации и ускорению реабилитации пациента. Кроме того, эндоскопический доступ часто позволяет обойтись без таких вспомогательных процедур, как трахеостомия и установка люмбального дренажа.

### Эндоскопическая трансназальная хирургия как реконструктивно-пластический этап лечения

Хирургия данного этапа основывается на принципах FESS с учетом изменений архитектоники операционной зоны, вызванной болезнью и предшествующими операциями.

Реконструктивно-пластические операции потребовалось выполнить в 5 (14 %) случаях. Основными показаниями для выполнения данной манипуляции были симптомы хронического воспаления с нарушением эвакуации патологического отделяемого из околоносовых пазух, ликвидация которых привела к восстановлению нормальных функций носовых структур. Необходимо отметить, что реконструктивно-пластические операции проведены спустя 3 года после завершения противоопухолевого лечения (рис. 4).



**Рис. 4.** Результаты исследования пациента Б., 11 лет, с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации, T2bN1M1, стадия IV, хронический двусторонний риносинусит: а – предоперационная магнитно-резонансная томография в режиме T2-ВИ во фронтальной проекции с подавлением сигнала от жировой ткани. Верхнечелюстные пазухи, ячейки решетчатой кости с обеих сторон тотально заполнены жидкостным содержимым (стрелки); б – магнитно-резонансная томография после операции в режиме T2-ВИ во фронтальной проекции с подавлением сигнала от жировой ткани. Отмечается снижение уровня жидкости (стрелки) в верхнечелюстных пазухах и ячейках решетчатой кости

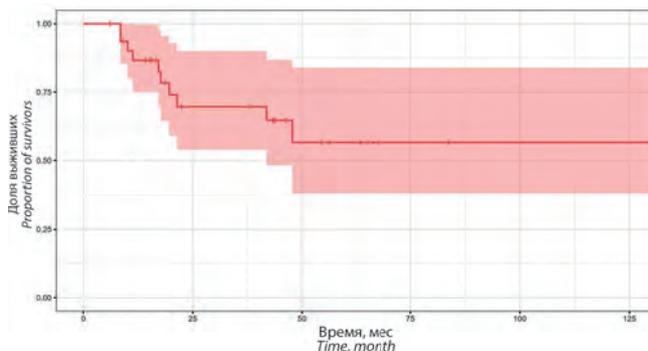
**Fig. 4.** The results of the patient B.'s study, 11 years old, with the diagnosis of parameningeal rhabdomyosarcoma T2bN1M1 stage IV, chronic bilateral rhinosinusitis: а – preoperative magnetic resonance imaging in T2-weighted mode in the frontal projection with suppression of the signal from fat tissue. The maxillary sinuses and ethmoid cells on both sides are totally filled with fluid content (arrows); б – postoperative magnetic resonance imaging in T2-weighted mode in the frontal projection with suppression of the signal from fat tissue. A decrease in the fluid level (arrows) is noted in the maxillary sinuses and ethmoid cells

### Результаты

Из общего числа включенных в наше исследование детей живы 24 (66 %), период наблюдения – от 1 мес до 5 лет. Выбыл из исследования 1 (2 %) пациент. Умерли от прогрессии опухоли 11 (30 %) пациентов, из них на фоне проведения лечения – 3 (27 %), в ранние сроки после окончания лечения (до 3 мес) – 1 (9 %), в период 5-летнего наблюдения – 5 (45 %). Один (2 %) пациент погиб от развития окклюзионной гидроцефалии.

График общей выживаемости (рис. 5) демонстрирует, что период наивысшего риска летальности приходится на первые 24–30 мес от момента вери-

фикации диагноза. В дальнейшем кривая выживаемости стабилизируется, выходя на плато после 4-го года наблюдения. Итоговая 5-летняя общая выживаемость в исследуемой когорте составила 55 % (95% доверительный интервал 38–75), что сопоставимо с данными ведущих мировых исследовательских групп (COG, CWS).



**Рис. 5.** Показатели общей 5-летней выживаемости у детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации

**Fig. 5.** Overall five-year survival rates in children with parameningeal rhabdomyosarcoma

Полный объем запланированных хирургических вмешательств – от первичной биопсии до FESS – был выполнен в 3 (8 %) случаях. У 1 (33 %) пациента из данной подгруппы в отдаленном периоде был диагностирован поздний диссеминированный рецидив заболевания, что подчеркивает системный характер заболевания и ограниченные возможности локального контроля, даже самого агрессивного, в предотвращении отдаленного метастазирования.

Хирургическая тактика у 5 пациентов заключалась в проведении 2 последовательных этапов: первичного циторедуктивного удаления опухоли и отсроченной second-look-операции.

Прогрессирование заболевания на фоне проводимой терапии первой линии было отмечено у 3 (8 %) пациентов. Несмотря на начало терапии второй линии, у всех пациентов было констатировано рефрактерное течение заболевания.

Гистологическое подтверждение локального рецидива с помощью повторной эндоскопической трансназальной биопсии было выполнено у 2 из 4 пациентов. Прогноз в группе рецидива был крайне неблагоприятным: несмотря на проведение комплексного противорецидивного лечения, летальный исход был зафиксирован у 9 (90 %) из 10 пациентов.

Анализ подгруппы пациентов с прогрессированием или рецидивом заболевания ( $n = 13$ ) показал, что она была представлена случаями с исходно крайне неблагоприятными прогностическими факторами. Так, у 8 (62 %) из 13 пациентов были выявлены гистологические подтипы высокого риска: альвеолярная ( $n = 7$ ) и недифференцированная ( $n = 1$ ) рабдомиосаркомы. Кроме того, у 3 (23 %) пациентов на момент постановки диагноза имелось отдаленное метастатическое поражение легких ( $n = 2$ ) и костей ( $n = 1$ ).

Рецидив заболевания после завершения первичного лечения был диагностирован у 10 (28 %) пациентов (табл. 2): в 4 (40 %) случаях он носил локальный характер, а в 6 (60 %) – характер диссеминированного процесса (регионарное и/или отдаленное метастазирование). Анализ показал четкую зависимость типа рецидива от качества проведенного хирургического вмешательства.

У 6 из 10 пациентов была выполнена радикальная операция en bloc (R0). Несмотря на локальный контроль, у 5 (83 %) из 6 пациентов этой группы развился метастатический рецидив (кости, легкие, лимфатические узлы, молочная железа), только у 1 (17 %) – изолированный локальный рецидив. К сожалению, все пациенты в этой подгруппе погибли от прогрессирования заболевания, что свидетельствует об агрессив-

ной биологии опухоли, превалирующей над локальным контролем.

У 4 пациентов операция носила нерадикальный характер (piecemeal R1). В этой группе у 3 (75 %) из 4 пациентов развился локальный рецидив, в 1 (25 %) случае зафиксирован отдаленный метастатический рецидив. Два пациента погибли, 1 находится на этапе противорецидивного лечения и 1 (альвеолярная рабдомиосаркома, T1bN0M0) с локальным рецидивом – в ремиссии после противорецидивного лечения.

Данные результаты подтверждают фундаментальную роль биологии опухоли и стадии заболевания в определении исхода. Этот факт подчеркивает необходимость разработки стратифицированных подходов и поиска новых терапевтических стратегий именно для этой группы больных.

**Таблица 2.** Характеристика пациентов с рецидивом рабдомиосаркомы параменингеальной локализации

**Table 2.** Characteristics of patients with recurrent rhabdomyosarcoma of parameningeal localization

Пациент Patient	Пол Sex	Возраст, годы Age, years	Морфологический вариант Morphological	Стадия Stage	Циторедуктив- ное удаление Cytoreductive surgery	Second-look- операция Second-look surgery	Вид рецидива, время возникновения Type of relapse, time of occurrence	Статус Status
№ 1	Жен- ский Female	5,4	Эмбриональная рабдомиосаркома Embryonal rhabdomyosarcoma	T2bN1M0	–	Piecemeal R1	Локальный рецидив через 6 мес Local relapse after 6 months	Умер Died
№ 2	Муж- ской Male	4,3	Эмбриональная рабдомиосаркома Embryonal rhabdomyosarcoma	T2bN1M0	–	Piecemeal R1	Локальный рецидив через 25 мес Local relapse after 25 months	Умер Died
№ 3	Жен- ский Female	4,0	Эмбриональная рабдомиосаркома Embryonal rhabdomyosarcoma	T2bN0M0	–	Piecemeal R1	Метастатический рецидив (легкие, кости) через 6 мес Metastatic relapse (lungs, bones) after 6 months	Умер Died
№ 4	Жен- ский Female	13,7	Альвеолярная рабдомиосаркома Alveolar rhabdomyosarcoma	T2bN1M1 (кости/ bones)	–	En bloc R0	Метастатический рецидив (лептоменингеальные метастазы, метастазы в молочную железу) через 6 мес Metastatic relapse (leptomeningeal metastases, mammary gland) after 6 months	Умер Died
№ 5	Муж- ской Male	8,0	Эмбриональная рабдомиосаркома Embryonal rhabdomyosarcoma	T2bN0M0	Piecemeal	En bloc R0	Метастатический рецидив (кости) через 19 мес Metastatic relapse (bones) after 19 months	В процессе противорецидивного лечения In the process of anti-relapse treatment
№ 6	Муж- ской Male	1,1	Альвеолярная рабдомиосаркома Alveolar rhabdomyosarcoma	T1bN1M0	–	En bloc R0	Метастатический рецидив (лимфатические узлы шеи) через 8 мес Metastatic relapse (neck lymph nodes) after 8 months	Умер Died
№ 7	Жен- ский Female	12,0	Альвеолярная рабдомиосаркома Alveolar rhabdomyosarcoma	T2bN0M0	Piecemeal	En bloc R0	Метастатический рецидив (молочная железа) через 16 мес Metastatic relapse (mammary gland) after 16 months	Умер Died
№ 8	Жен- ский Female	3,0	Эмбриональная рабдомиосаркома Embryonal rhabdomyosarcoma	T2bNxM1 (легкие/ lungs)	–	En bloc R0	Метастатический рецидив (лептоменингеальные метастазы) через 2 мес Metastatic relapse (leptomeningeal metastases) after 2 months	Умер Died
№ 9	Муж- ской Male	1,0	Альвеолярная рабдомиосаркома Alveolar rhabdomyosarcoma	T1aN0M0	Piecemeal	En bloc R0	Локальный рецидив через 6 мес Local relapse after 6 months	Умер Died
№ 10	Муж- ской Male	0,9	Альвеолярная рабдомиосаркома Alveolar rhabdomyosarcoma	T1bN0M0	–	Piecemeal R1	Локальный рецидив через 6 мес Local relapse after 6 months	Жив Alive

### Обсуждение результатов

Наше исследование подтверждает, что трансназальная эндоскопическая хирургия является универсальным инструментом, применимым на всех этапах лечения детей с параменингеальной рабдомиосаркомой: от первичной диагностики (биопсия) и основного лечебного этапа (циторедуктивная или second-look-операция) до отсроченных реконструктивно-пластических вмешательств. Важным преимуществом метода является возможность его безопасного повторного применения, в том числе при рецидивах заболевания или после ранее проведенных открытых операций.

Нами была выявлена отчетливая связь между радикальным характером операции и развитием локальных рецидивов. В группе пациентов, которым была выполнена операция методом кускования (piecemeal) с микроскопически положительными краями резекции (R1), частота локальных неудач была выше (75 % случаев).

Достижение радикальности (R0) позволило обеспечить локальный контроль в большинстве случаев, однако не всегда гарантировало высокую общую выживаемость, особенно при агрессивных подтипах опухоли. В группе пациентов с радикальными вмешательствами (полное удаление en bloc или piecemeal) основные потери были связаны не с локальным рецидивом, а с гематогенным метастазированием. Так, у ряда пациентов, несмотря на достижение статуса R0, развились отдаленные метастатические рецидивы (в костях, легких, лимфатических узлах, молочной железе), которые привели к летальному исходу, что, вероятно, обусловлено агрессивной биологией опухоли, преодолевающей даже радикальный локальный контроль. Это свидетельствует о том, что при альвеолярном подтипе и распространенных стадиях прогноз определяется системным контролем над заболеванием. Достижение радикальности хирургического вмешательства (R0) в сочетании с эффективным системным контролем позволило добиться долгосрочной выживаемости у 47 % пациентов ( $n = 17$ ). Сроки наблюдения за данной группой составляют от 3 до 8 лет, что свидетельствует о стойкости полученного эффекта. Сравнительный анализ показал, что техника операции является значимым предиктором радикальности: частота достижения статуса R0 в группе en bloc составила 94 %, тогда как в группе piecemeal – лишь 55 %.

Наши результаты, полученные на большей выборке пациентов ( $n = 36$ ), согласуются с выводами коллег и демонстрируют, что эндоскопическая хирургия позволяет достичь высокого процента радикальности (R0) при минимизации хирургической травмы [16].

Показания к различным видам хирургического вмешательства были четко стратифицированы. Так, показанием к основной циторедуктивной операции являлось достижение максимальной регрессии опухоли на фоне неoadьювантной химио- и/или лучевой терапии.

Показаниями к выполнению second-look-операции являлись наличие резидуальной опухоли по завершении индукционной терапии или подозрение на ее химиорезистентность. Основной целью вмешательства была гистологическая верификация жизнеспособности остаточной опухолевой ткани с оценкой степени лечебного патоморфоза. Полученные данные служили основанием для принятия решения о необходимости назначения второй линии химиотерапии в соответствии с протоколом. Анализ лечебного патоморфоза после second-look-операций ( $n = 28$ ) продемонстрировал высокую эффективность неoadьювантной терапии: хороший ответ (III–IV степень) был достигнут у 86 % пациентов, в том числе полный патоморфоз – у 50 %.

Главным достоинством эндоскопической техники является качественная визуализация, обеспечивающая прецизионную работу хирурга в глубоких отделах лицевого скелета и основания черепа, что критически важно для достижения локального контроля над заболеванием. Именно она обеспечивает возможность достижения онкологического радикализма (удаление опухоли в пределах здоровых тканей) и надежного контроля над гемостазом. В совокупности эти факторы определяют данный метод как безопасный и эффективный компонент комплексного лечения детей с параменингеальной рабдомиосаркомой, способный обеспечить оптимальные клинические результаты.

Химиолучевая терапия является неотъемлемым компонентом лечения детей с параменингеальной рабдомиосаркомой, однако ее проведение сопряжено с развитием значительной локальной токсичности. Эта токсичность проявляется в виде выраженной воспалительной реакции окружающих тканей, в основе которой лежат отек слизистой оболочки и повреждение реснитчатого эпителия [19]. В свете неэффективности консервативного лечения этих осложнений в последние годы стандартом для купирования данной воспалительной патологии у детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации стала FESS [20].

Главным выводом нашего исследования является то, что включение трансназальной эндоскопической хирургии в комплексное лечение детей с параменингеальной рабдомиосаркомой позволяет достичь 5-летней общей выживаемости, равной 55 %. Этот результат сопоставим с данными литературы по открытой хирургии, что позволяет считать эндоскопический подход онкологически эквивалентным, но при этом значительно менее травматичным и более предпочтительным в педиатрической практике.

### Выводы

Исторически основным методом в хирургии параменингеальной рабдомиосаркомы являлись открытые (краниофациальные) доступы, основанные на принципе максимальной визуализации опухоли. Такие подходы, как срединная максиллэктомия,

краниофациальная резекция или доступ по Веберу-Фергюсону, требуют широких наружных разрезов, остеотомий и зачастую краниотомии с ретракцией головного мозга. Хотя эти методики обеспечивают широкий прямой обзор и возможность удаления очень крупных опухолей с латеральным распространением, они сопряжены со значительной хирургической травмой. Последствиями являются высокая кровопотеря, длительный период госпитализации, выраженный болевой синдром, а также высокий риск повреждения зон роста лицевого скелета и неудовлетворительные косметические и функциональные результаты, что крайне неблагоприятно сказывается на психосоциальной адаптации ребенка. Открытая краниофациальная резекция ассоциирована с высокой частотой осложнений, что диктует необходимость внедрения менее травматичных эндоскопических методик [8].

Проблема достижения негативных краев резекции (R0) в условиях сложной анатомии основания черепа остается краеугольным камнем хирургии синоназальных злокачественных опухолей. Как справедливо отмечают отечественные авторы, анатомическая близость орбиты, головного мозга и крупных сосудов существенно ограничивает возможности абластики. Однако, если для радиорезистентных опухолей (таких, как аденокистозный рак) расширенная открытая резекция часто безальтернативна, то при рабдомиосаркоме у детей, обладающей высокой химио- и радиочувствительностью, эндоскопический подход позволяет достичь необходимого баланса между радикальностью и функциональностью [21].

Трансназальная эндоскопическая хирургия представляет собой принципиально иной подход, основанный на концепции «хирургии через замочную скважину» с использованием естественных анатомических путей. Результаты исследования подтверждают, что эндоскопическая трансназальная хирургия благодаря отличной визуализации операционного поля позволяет безопасно выполнять радикальное удаление опухоли даже при сложной параменингеальной локализации. Это делает данный метод обоснованной альтернативой открытым доступам в рамках комплексного лечения рабдомиосаркомы у детей. HD-эндоскоп, введенный через полость носа непосредственно к основанию черепа, обеспечива-

ет увеличенное изображение высокого разрешения, а использование угловых оптик (30°, 45°, 70°) позволяет визуализировать и удалять фрагменты опухоли, скрытые за анатомическими структурами и недоступные для прямого обзора при открытой хирургии. Такой уровень визуального контроля позволяет добиться онкологического радикализма при минимальной инвазивности, сохраняя интактными нейрососудистые структуры и кости лицевого скелета, минимальной кровопотери, короткого госпитального периода, отсутствия наружных разрезов.

Трансназальная эндоскопическая хирургия является методом выбора для параменингеальных опухолей с центральной и парамедианной локализацией, не имеющих массивного распространения в подвижную, крылонебную ямки. Открытые доступы, в свою очередь, сохраняют актуальность для удаления гигантских опухолей с обширным латеральным ростом, где возможности эндоскопического контроля ограничены.

Критерии отбора пациентов для включения эндоскопической трансназальной хирургии в протоколы лечения основываются на двух важных принципах: возможность достижения адекватного локального контроля над опухолью и возможность выполнения операции в строгом соответствии с таймингом системной химиотерапии.

Полученные нами данные, которые согласуются с мнением авторов публикаций, посвященных лечению пациентов с опухолями параменингеальной локализации, показывают перспективность и эффективность трансназальной эндоскопической хирургии в комплексе с другими современными методами лечения. Таким образом, в онкопедиатрии, где минимизация травмы и сохранение качества жизни имеют первостепенное значение, преимущества трансназальной эндоскопической хирургии становятся особенно весомыми. Быстрое восстановление пациента после минимально инвазивного вмешательства позволяет в кратчайшие сроки начать следующий этап комбинированного лечения (химио- или лучевая терапия), что напрямую влияет на итоговый прогноз заболевания. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования для оптимизации протоколов лечения и повышения уровня доказательности медицинских рекомендаций.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ognjanovic S., Linabery A.M., Charbonneau B., Ross J.A. Trends in childhood rhabdomyosarcoma incidence and survival in the United States (1975–2005). *Cancer*. 2009;115(18):4218–26.
- Поляков В.Г. Злокачественные опухоли ЛОР-органов у детей. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1980. 175 с. [Polyakov V.G. Malignant tumors of ENT organs in children. Dissertation for the degree of Cand. of Sci. (Med.). Moscow, 1980. 175 p. (In Russ.)].
- Radzikowska J., Kukwa W., Kukwa A., Czarnecka A., Krzeski A. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2015;19(2):98–107.
- Miller R.W., Young J.L. Jr, Novakovic B. Childhood cancer. *Cancer*. 1995;75(1 Suppl):395–405.
- Поляков В.Г. Клинические аспекты диагностики и лечения детей с саркомами мягких тканей головы и шеи. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1992. 242 с. [Polyakov V.G. Clinical aspects of diagnosis and treatment of children with sarcomas of the soft tissues of the head and neck. Dissertation for the degree of Dr of Sci. (Med.). Moscow, 1992. 242 p. (In Russ.)].
- Carroll W., Finlay J. *Cancer in children and adolescents*. Sudbury, MA: Jones and Bartlett Publishers, 2009. 702 p.

7. Родина А.Д., Поляков В.Г., Горбунова Т.В., Крылов А.С., Кашанина А.Л., Меркулов О.А., Варфоломеева С.Р. Риск лептоменингеального метастазирования у детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2022;9(4):27–36. [Rodina A.D., Polyakov V.G., Gorbunova T.V., Krylov A.S., Kashanina A.L., Merkulov O.A., Varfolomeeva S.R. Risk of leptomeningeal metastasis in children with parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial spread. *Rossiiskiy zhurnal detskoj gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(4):27–36. (In Russ.)].
8. Patel S.G., Singh B., Polluri A., Bridger P.G., Cantu G., Cheesman A.D., deSa G.M., Donald P., Fliiss D., Gullane P., Janecka I., Kamata S.-E., Kowalski L.P., Kraus D.H., Levine P.A., dos Santos L.R.M., Pradhan S., Schramm V., Snyderman C., Wei W.I., Shah J.P. Craniofacial surgery for malignant skull base tumors: report of an international collaborative study. *Cancer*. 2003;98(6):1179–87.
9. Черкаев В.А., Кадашева А.Б., Гольбин Д.А., Белов А.И., Козлов А.В., Решетов И.В., Spallone A., Ласунин Н.В., Спириин Д.С. Хирургия опухолей основания черепа, распространяющихся в глазницу, околоносовые пазухи, полость носа, крылонебную и подвисочную ямки: принципы лечения отдельных видов новообразований. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко*. 2014;78(2):12–21. [Cherekaev V.A., Kadasheva A.B., Gol'bin D.A., Belov A.I., Kozlov A.V., Reshetov I.V., Spallone A., Lasunin N.V., Spirin D.S. Surgery of skull base tumors extending into the orbit, paranasal sinuses, nasal cavity, pterygopalatine and infratemporal fossas: treatment principles in certain types of tumors. *Zhurnal "Voprosy neirokhirurgii" im. N.N. Burdenko* = Burdenko's Journal of Neurosurgery. 2014;78(2):12–21. (In Russ.)].
10. Ворожцов И.Н., Грачев Н.С., Фролов С.В., Качанов Д.Ю., Варфоломеева С.Р. Трансназальная эндоскопическая хирургия параменингеальных рабдомиосарком у детей. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2019;6(S1):126–7. [Vorozhtsov I.N., Grachev N.S., Frolov S.V., Kachanov D.Yu., Varfolomeeva S.R. Transnasal endoscopic surgery of parameningeal rhabdomyosarcomas in children. *Rossiiskiy zhurnal detskoj gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2019;6(S1):126–7. (In Russ.)].
11. Nicolai P., Battaglia P., Bignami M., Bolzoni Villaret A., Delù G., Khrais T., Lombardi D., Castelnovo P. Endoscopic surgery for malignant tumors of the sinonasal tract and adjacent skull base: a 10-year experience. *Am J Rhinol*. 2008;22(3):308–16.
12. Rawal R.B., Farzal Z., Federspiel J.J., Sreenath S.B., Thorp B.D., Zanation A.M. Endoscopic resection of sinonasal malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;155(3):381–91.
13. Dehdashti A.R., Ganna A., Witterick I., Gentili F. Expanded endoscopic endonasal approach for anterior cranial base and suprasellar lesions: indications and limitations. *Neurosurgery*. 2009;64(4):677–89.
14. Меркулов О.А. Трансназальная эндоскопическая хирургия объемных новообразований параменингеальной локализации и основания черепа у детей. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2019. 242 с. [Merkulov O.A. Transnasal endoscopic surgery of volumetric neoplasms of parameningeal localization and the base of the skull in children. Dissertation for the degree of Dr of Sci. (Med.) Moscow, 2019. 242 p. (In Russ.)].
15. Меркулов О.А., Паныкина М.А. Планирование оптимальной стратегии эндоназальных эндоскопических подходов к хирургическому лечению опухолей основания черепа в педиатрической практике. *Российская оториноларингология*. 2012;2(57):100–4. [Merkulov O.A., Panyakina M.A. Planning the optimal strategy of endonasal endoscopic approaches to surgical treatment of tumors of the base of the skull in pediatric practice. *Rossiiskaya otorinolaringologiya* = Russian Otorhinolaryngology. 2012;2(57):100–4. (In Russ.)].
16. Шевцов Д.В., Ворожцов И.Н., Качанов Д.Ю., Грачев Н.С. Эволюция подходов к хирургическому лечению детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации: влияние малоинвазивной хирургии на прогноз по основному заболеванию в структуре мультимодальной риск-адаптированной терапии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2022;101(3):217–25. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-217-225. [Shevtsov D.V., Vorozhtsov I.N., Kachanov D.Yu., Grachev N.S. Evolution of approaches to surgical treatment of children with parameningeal rhabdomyosarcoma: the impact of minimally invasive surgery on the main disease prognosis in the structure of multimodal risk-adapted therapy. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = Pediatrics. Journal n. a. G.N. Speransky. 2022;101(3):217–25. (In Russ.)].
17. Chawla S., Tapp H., Schembri M. Para-meningeal rhabdomyosarcoma with critical airway compromise: role of endoscopic debulking surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol Extra*. 2007;2(4):243–9.
18. Ворожцов И.Н., Грачев Н.С., Наседкин А.Н. Эндоскопическая хирургия новообразований околоносовых пазух и основания черепа с использованием компьютер-ассистированной навигационной системы (КАНС) в детской практике. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(7):809–13 [Vorozhtsov I.N., Grachev N.S., Nasedkin A.N. Endoscopic surgery of the paranasal sinuses and skull base neoplasms with the use of the computer-assisted navigation system (CANS) in pediatric practice. *Almanakh klinicheskoy meditsiny* = Almanac of Clinical Medicine. 2016;4(2):27–32. (In Russ.)].
19. Родина А.Д., Горбунова Т.В., Меркулов О.А., Иванова Н.В., Поляков В.Г. Клинические наблюдения изменений микробиома полости носа у детей со злокачественными опухолями параменингеальной локализации во время химиолучевой терапии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021;100(1):144–53. [Rodina A.D., Gorbunova T.V., Merkulov O.A., Ivanova N.V., Polyakov V.G. Clinical observations of changes in the microbiome of the nasal cavity in children with malignant tumors of parameningeal localization during chemoradiotherapy. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = Pediatrics. Journal n. a. G.N. Speransky. 2021;100(1):144–53. (In Russ.)].
20. Lund V., Stammberger H., Nicolai P., Castelnovo P., Beal T., Beham A., Bernal-Sprekelsen M., Braun H., Cappabianca P., Carrau R., Cavallo L., Clarici G., Draf W., Esposito F., Fernandez-Miranda J., Fokkens W., Gardner P., Gellner V., Hellquist H., Hermann P., Hosemann W., Howard D., Jones N., Jorissen M., Kassam A., Kelly D., Kurschel-Lackner S., Leong S., McLaughlin N., Maroldi R., Minovi A., Mokry M., Onerci M., Kwang Ong Y., Prevedello D., Saleh H., Sehti D.S., Simmen D., Snyderman C., Solares A., Spittle M., Stamm A., Tomazic P., Trimarchi M., Unger F., Wormald P.-J., Zanation A.; European Rhinologic Society Advisory Board on Endoscopic Techniques in the Management of Nose, Paranasal Sinus and Skull Base Tumours. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl*. 2010;22:1–143.
21. Спириин Д.С., Решетов И.В., Черкаев В.А., Чернов И.В., Кобяков Г.Л., Голанов А.В., Тлисова М.Н., Донской А.Д., Ветлова Е.Р., Иванов В.В., Калинин П.Л. Хирургическое лечение аденокистозных карцином синоназальной локализации. *Нейрохирургия*. 2022;24(4):22–31. doi: 10.17650/1683-3295-2022-24-4-22-31. [Spirin D.S., Reshetov I.V., Cherekaev V.A., Chernov I.V., Kobayakov G.L., Golanov A.V., Tlisova M.N., Donskoy A.D., Vetlova E.R., Ivanov V.V., Kalinin P.L. Surgical treatment of adenoid cystic carcinomas of sinonasal localization. *Nejrokhirurgiya* = Neurosurgery. 2022;24(4):22–31. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 31.10.2025. Принята в печать: 26.01.2026.

Article was received by the editorial staff: 31.10.2025. Accepted for publication: 26.01.2026.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2026-13-1-39-44>



## Программа сохранения детской онкофертильности «Снежинка». Первые результаты

С.А. Кулева<sup>1,2</sup>, А.П. Карицкий<sup>1</sup>, О.Е. Лавринович<sup>1</sup>, И.В. Берлев<sup>1,3</sup>, Ю.А. Татищева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени академика И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

**Контактные данные:** Светлана Александровна Кулева [kulevadoc@yandex.ru](mailto:kulevadoc@yandex.ru)

**Введение.** Противоопухолевая терапия с использованием химиотерапевтических препаратов различных классов в детском возрасте оказывает негативное влияние на «препубертатные» и «пубертатные» гонады. Санкт-петербургская группа по сохранению фертильности у детей с онкологическими заболеваниями НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (руководитель группы – А.П. Карицкий) разработала программу «Снежинка», первичной целью которой является сохранение фертильности у онкологических пациентов до 17 лет, конечной – создание криобанка биологического материала.

**Цель работы** – представить первые результаты таргетного набора пациентов в программу «Снежинка», а также проанализировать скорость этого набора.

**Материалы и методы.** В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России инициированы протоколы клинического исследования по сохранению фертильности у девочек и мальчиков препубертатного и пубертатного возраста. Запланированное число участников исследования – 125 человек. Прогноз набора – 5 пациентов в месяц, или 60 пациентов в год.

**Результаты.** За время работы программы на предмет риска развития гонадотоксичности после противоопухолевого лечения были скринированы 28 первичных пациентов в возрасте от 1 года до 17 лет. Четырнадцать пациентов не соответствовали критериям включения в программу, в финальный отчет были включены 14 детей. Причинами исключения стали низкий риск гонадотоксичности ( $n = 9$ ), отказ от инвазивного вмешательства ( $n = 5$ ), для семьи одного мальчика генетическое отцовство не являлось приоритетным. В 6 случаях диагностированы герминогенноклеточные опухоли гонад, 3 пациента были с саркомами мягких тканей и 2 – с лимфомами, по 1 – с остеосаркомой, опухолью Вильмса и медуллобластомой. Криоконсервация ткани яичника выполнена 6 девочкам, ткани яичка – 4 мальчикам и еще 4 подросткам – извлечение спермы с помощью мастурбации. Задержки начала противоопухолевого лечения не было ни в одном случае.

**Выводы.** Необходимы дальнейшие исследования гонадотоксичности, поскольку в ближайшие годы число выживших пациентов, перенесших рак в детском возрасте, будет расти.

**Ключевые слова:** дети, подростки, злокачественные опухоли, сохранение фертильности

**Для цитирования:** Кулева С.А., Карицкий А.П., Лавринович О.Е., Берлев И.В., Татищева Ю.А. Программа сохранения детской онкофертильности «Снежинка». Первые результаты. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(1):39–44.

### Информация об авторах

С.А. Кулева: д.м.н., профессор, заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, главный внештатный детский специалист-онколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, e-mail: [kulevadoc@yandex.ru](mailto:kulevadoc@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4820

А.П. Карицкий: к.м.н., заместитель директора по лечебной работе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: [9515321@mail.ru](mailto:9515321@mail.ru); <https://orcid.org/0009-0002-0216-2727>, ResearcherID: 338551

О.Е. Лавринович: к.м.н., научный сотрудник отделения онкогинекологии, заведующая лабораторией онкофертильности и отделением малой хирургии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: [olgalav1973@mail.ru](mailto:olgalav1973@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1886-3993>, SPIN-код: 7239-5933

И.В. Берлев: д.м.н., профессор, заведующий отделением онкогинекологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова и кафедрой акушерства и гинекологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова; <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>

Ю.А. Татищева: к.б.н., врач-эмбриолог НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: [jul\\_taty@mail.ru](mailto:jul_taty@mail.ru); <https://orcid.org/0009-0000-9472-5704>, ResearcherID: 120594

### Вклад авторов

С.А. Кулева, О.Е. Лавринович: обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование

А.П. Карицкий: идея публикации, написание текста статьи

И.В. Берлев, Ю.А. Татищева: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## The preservation of children's oncofertility program "Snowflake". First results

S.A. Kulyova<sup>1,2</sup>, A.P. Karitsky<sup>1</sup>, O.E. Lavrinovich<sup>1</sup>, I.V. Berlev<sup>1,3</sup>, Yu.A. Tatishcheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia; <sup>2</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia; <sup>3</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., S.-Petersburg, 191015, Russia

**Background.** Antitumor therapy using various different classes chemotherapy drugs in childhood has a negative impact on prepubertal and pubertal gonads. One of the groups dealing with the problems of pediatric oncofertility was the St. Petersburg Group for the Preservation of Oncofertility in Children with Cancer. The primary goal of the "Snowflake" program (N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, leader A.P. Karitsky) is to preserve fertility in patients under 17 years old with tumors, the end point is the creation of a cryobank of biological material.

**The purpose of the work** is to present the first results of targeted recruitment of patients to the "Snowflake" program, as well as to analyze the speed of this recruitment.

**Materials and methods.** The N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology initiated clinical study protocols for preserving fertility in prepubescent and puberty girls and boys. The planned number of study participants is 125 people. The recruitment forecast is 5 patients per month, or 60 patients per year.

**Results.** During the program, 28 primary children aged one to 17 years were screened for the risk of developing gonadotoxicity after anticancer treatment. Fourteen patients did not meet the inclusion criterias, 14 children were included in the final report. The reasons for exclusion were low risk of gonadotoxicity ( $n = 9$ ), refusal of invasive intervention ( $n = 5$ ), genetic paternity was not a priority for the family of one boy. In 6 cases, germ cell tumors were diagnosed, 3 cases were patients with soft tissue sarcomas and 2 were patients with lymphomas, one each with osteosarcoma, Wilms tumor and medulloblastoma. Cryopreservation of ovarian tissue was performed for 6 girls, testicular tissue for 4 boys, 4 more teenagers performed sperm extraction using masturbation. There was no delay in initiating anticancer treatment in either case.

**Conclusions.** Further studies of gonadotoxicity are needed as the number of survivors with childhood cancer will increase in the coming years.

**Key words:** children, adolescents, malignant tumors, fertility preservation

**For citation:** Kulyova S.A., Karitsky A.P., Lavrinovich O.E., Berlev I.V., Tatishcheva Yu.A. The preservation of children's oncofertility program "Snowflake". First results. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(1):39–44.

### Information about the authors

S.A. Kulyova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Pediatric Oncology Department, Leading Researcher of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods, Professor of the Training and Methodology Department at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy at the St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Children's Specialist Oncologist of Saint-Petersburg Health Committee, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-code: 3441-4820

A.P. Karitsky: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Medical Work of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 9515321@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0002-0216-2727>, ResearcherID: 338551

O.E. Lavrinovich: Cand. of Sci. (Med.), Research Associate of the Department of Oncogynecology, Head of the Laboratory of Oncofertility, Head of the Department of Minor Surgery at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: olgalav1973@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1886-3993>, SPIN-code: 7239-5933

I.V. Berlev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Oncogynecology Department at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>

Yu.A. Tatishcheva: Cand. of Sci. (Biol.), Embryologist of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: jul\_taty@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-9472-5704>, ResearcherID: 120594

### Authors' contributions

S.A. Kulyova, O.E. Lavrinovich: reviewing of publications of the article's theme, technical editing

A.P. Karitsky: idea of publication, article writing

I.V. Berlev, Yu.A. Tatishcheva: reviewing of publications of the article's theme, scientific editing

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проводится при поддержке Благотворительного фонда Константина Хабенского. / **Funding.** The study will be performed with the support of the Konstantin Khabensky Charitable Foundation.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протоколы исследования одобрены локальным комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 16 от 21.03.2023. / **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocols were approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 16 dated 21.03.2023.

### Введение

У детей с онкологическими заболеваниями в приоритете всегда были эффективность лечения и показатели выживаемости. Одним из факторов, влияющих на качество жизни, является наличие возможностей для будущего отцовства или материнства, особенно это касается полностью излеченных в детстве пациентов. Лечение злокачественных опухолей всегда было

токсичным, особенно для гонад [1]. Учитывая сложившуюся эпидемиологическую панораму, с увеличением продолжительности жизни выживших после лечения злокачественных опухолей людей, репродуктивное будущее которых находится под угрозой, возникла необходимость создания нового направления на стыке репродуктивной медицины и онкологии — онкофертильности.

Онкофертильность, т. е. изучение взаимосвязи между раком, противораковой терапией, фертильностью и репродуктивным здоровьем, является новой областью, которая решает проблемы онкологических пациентов относительно их будущей репродуктивной способности. Во многих странах были предприняты шаги по решению вопросов сохранения фертильности и у детей [2, 3]. Россия не является исключением: детально к этой проблеме подошла Санкт-Петербургская группа по сохранению фертильности у детей с онкологическими заболеваниями НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (руководитель группы – А.П. Карицкий). Данной группой была разработана программа «Снежинка», первичной целью которой стало сохранение фертильности у несовершеннолетних онкологических пациентов, конечной – создание криобанка биологического материала [4].

**Цель работы** – представить первые результаты целевого набора пациентов в программу «Снежинка», а также проанализировать скорость этого набора.

### Материалы и методы

Программа «Снежинка» начала свою деятельность в ноябре 2024 г. В рамках программы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России инициированы протоколы клинического исследования по сохранению фертильности у девочек и мальчиков препубертатного и пубертатного возраста. При создании программы были учтены следующие моменты:

- дискомфорт при обсуждении репродуктивного здоровья с пациентом и его родителями;
- сексуальная неопытность подростков;
- недостаточное время для разработки программы из-за других клинических/академических обязанностей;
- недостаточный доступ к репродуктивной эндокринологии/урологии.

Запланированное число участников исследования – 125 человек. Прогноз набора – 5 пациентов в месяц, или 60 пациентов в год.

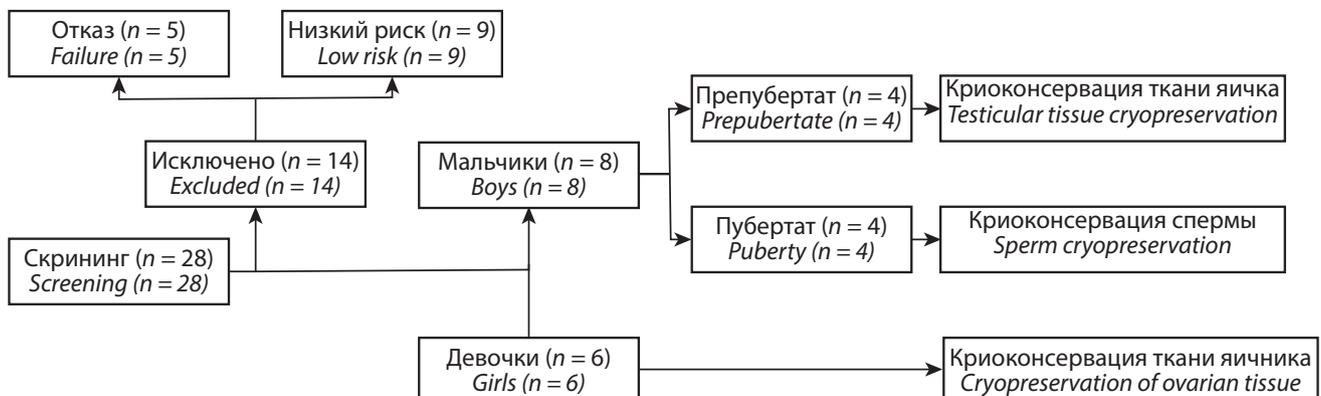
### Результаты

#### Первые результаты программы «Снежинка»

За время существования программы «Снежинка» разработаны 3 протокола исследования: «Сохранение фертильности у мальчиков с онкологическими заболеваниями препубертатного и пубертатного возраста», «Сохранение фертильности у мальчиков-подростков с онкологическими заболеваниями» и «Сохранение фертильности у девочек препубертатного и пубертатного возраста с онкологическими заболеваниями» [4–6].

За время работы программы были скринированы 28 пациентов: 14 из них не соответствовали критериям включения, в финальный отчет были включены 14 детей (рисунок). Причинами исключения стали низкий риск гонадотоксичности ( $n = 9$ ), отказ от инвазивного вмешательства ( $n = 5$ ), для семьи одного мальчика генетическое отцовство не являлось приоритетным.

Среди пациентов, включенных в исследование, в 6 (43 %) случаях были диагностированы герминогенноклеточные опухоли гонад, 3 (21 %) пациента были с саркомами мягких тканей, 2 (14 %) – с лимфомами, по 1 (7 %) – с остеосаркомой, опухолью Вильмса и медуллобластомой (таблица). Биопсия ткани яичка с сохранением фрагментов размерами 6–20 мм<sup>3</sup> была проведена 4 (29 %) мальчикам, 1 из них – в связи с азооспермией. Забор ткани яичников выполнен у 6 (43 %) девочек, при этом 2 пациенткам резекция яичника была осуществлена одновременно с лапаротомным удалением опухоли. У 1 девочки 9 лет выполнено извлечение ооцитов из антральных фолликулов иссеченной ткани яичника, их количество составило 6. Ей была проведена комбинированная стратегия сохранения фертильности с витрификацией ооцитов и криоконсервацией самой ткани яичника. Четыре (29 %) подростка предоставили сперму путем сбора эякулята после самостимуляции (см. таблицу, рисунок). Осложнений процедур не было. Во всех случаях в целях исключения наличия атипичных клеток проведен патоморфологический контроль материала. Образцы тканей после специальной подготовки



Дизайн исследования, первые результаты  
Study design, first results

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Characteristics of patients included in the study

№	Пол Sex	Возраст, годы Age, years	Диагноз Diagnosis	Стадия Stage	Объем вмешательства Intervention scope
1	Женский Female	9	Герминогенная опухоль яичника Germ cell ovarian tumor	III	Срединная лапаротомия, ревизия брюшной полости, правосторонняя аднексэктомия, клиновидная резекция левого яичника Median laparotomy, abdominal revision, right adnexectomy, left ovarian wedge resection
2	Мужской Male	1	Герминогенная опухоль яичка Germ cell testicular tumor	IC	Орхифунгулэктомия справа, клиновидная резекция левого яичка Right orchifuniculectomy, left testicular wedge resection
3	Женский Female	12	Герминогенная опухоль яичника Germ cell ovarian tumor	III	Срединная лапаротомия. Тубаднексэктомия справа. Резекция левого яичника. Ревизия брюшной полости и малого таза Median laparotomy. Tubadnexectomy on the right. Resection of the left ovary. Abdominal and pelvic revision
4	Мужской Male	15	Герминогенная опухоль яичка Germ cell testicular tumor	III	Криоконсервация спермы Sperm cryopreservation
5	Женский Female	17	Эмбриональная рабдомиосаркома Embryonic rhabdomyosarcoma	III	Лапароскопическая клиновидная резекция левого яичника Laparoscopic wedge-shaped resection of the left ovary
6	Мужской Male	11	Остеосаркома Osteosarcoma	IIIB	Клиновидная резекция правого яичка Right testicular resection
7	Мужской Male	7	Нефробластома Nephroblastoma	II	Клиновидная резекция левого яичка Left testicular resection
8	Женский Female	14	Альвеолярная рабдомиосаркома Alveolar rhabdomyosarcoma	II	Лапароскопическая краевая резекция левого яичника Laparoscopic marginal resection of the left ovary
9	Мужской Male	17	Герминогенная опухоль яичка Germ cell testicular tumor	IA	Криоконсервация спермы Sperm cryopreservation
10	Мужской Male	7	Неходжкинская лимфома Non-Hodgkin's lymphoma	III	Клиновидная резекция яичка Testicular resection
11	Женский Female	17	Эмбриональная рабдомиосаркома Embryonic rhabdomyosarcoma	III	Лапароскопическая краевая резекция левого яичника Laparoscopic marginal resection of the left ovary
12	Мужской Male	15	Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	IIIS	Криоконсервация спермы Sperm cryopreservation
13	Мужской Male	17	Герминогенная опухоль яичка Germ cell testicular tumor	IIIC	Криоконсервация спермы Sperm cryopreservation
14	Женский Female	14	Медуллобластома Medulloblastoma	R0M0	Лапароскопическая клиновидная резекция яичника Laparoscopic wedge-shaped ovarian resection

(фиксации и проводки) пропитывались парафином с формированием блоков, из которых на специальных устройствах (микротоммах) приготавливались тонкие срезы толщиной 4–5 мк. Полученные срезы помещались на стекла, подвергавшиеся различным методам окраски в целях выделения различий в клеточных структурах. Криоконсервация выполнялась путем медленного замораживания.

Задержки начала противоопухолевого лечения не было ни в одном случае.

Изначальный прогноз набора, составляющий 5 пациентов в месяц, или 60 пациентов в год (что являлось целевым показателем), расценивался как умеренный и вполне достижимый. Однако на дан-

ный момент выполнение плана набора чуть превысило 30 %, а фактическая скорость набора составляет 1,6 в месяц. Несмотря на репутацию Центра как активно рекрутирующего, данные показатели указывают на некоторое отставание от намеченных целей [7].

### Обсуждение

Противоопухолевая терапия с использованием химиотерапевтических препаратов различных классов в детском возрасте оказывает негативное влияние на «препубертатные» и «пубертатные» гонады. Результирующий ущерб зависит от используемых соединений химиопрепаратов, кумулятивной дозы, режима введения и возраста/степени полового созревания во время лечения [1].

Потенциал фертильности и репродуктивное здоровье являются основными проблемами для излеченных от рака пациентов. Так как первоочередная цель противоопухолевой терапии заключается в достижении полной ремиссии, к сожалению, в детской практике до начала лечения не всегда обсуждается и профилактируется репродуктивное здоровье пациентов.

Кроме того, существует несколько препятствий для широкого внедрения программ онкофертильности, в том числе недостаточные осведомленность и опыт медицинских работников, а также этические или мировоззренческие аспекты как у родителей, так и у пациентов.

Одобренным методом сохранения фертильности у детей и подростков с онкологическими заболеваниями является криоконсервация спермы. Методики криоконсервации ткани яичников, доразвивания ооцитов из нее с их последующей криоконсервацией, а также криоконсервации незрелой тестикулярной или овариальной ткани пока носят экспериментальный характер [2, 3]. Современная наука стремится разработать методы, которые могли бы быть доступными для детей препубертатного возраста [8]. В некоторых странах пациентам, перенесшим онкологическое заболевание в подростковом возрасте, государством финансируются или софинансируются процедуры экстракорпорального оплодотворения. К сожалению, это капля в море, поскольку правительства большинства стран даже не регулируют потребность в информировании о возможности сохранения репродуктивной функции у детей и подростков до начала гонадотоксической терапии. В Российской Федерации в данном вопросе наибольший опыт имеет НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, где решают проблемы онкофертильности, в том числе детской, уже многие годы. С получением опыта и знаний по этой теме становится проще принимать и популяризировать системные решения по сохранению фертильности у детей и подростков с онкологическими заболеваниями. Огромную ценность имеет опыт общения на эту тему с самими подростками и их родителями, а также изучение их точки зрения на данную проблему [9].

Одной из проблем настоящего исследования стал набор пациентов. Разработка и проведение клинических исследований с участием детей – это сфера, требующая не просто знаний, а глубокого понимания специфики молодого организма и огромного опыта.

Здесь необходимы не только высококвалифицированные специалисты, но и сотрудники, прошедшие специальную подготовку. Схожий уровень компетенции требуется и от тех, кто берет на себя ответственность за экспертизу протоколов исследований, анализ информации о пациентах, а также проверку форм согласия и процедур одобрения.

Литературные исследования показывают, что в целом процент набранных участников ниже ожидаемого (даже в успешных исследованиях) [10]. По-видимому, исследователи часто слишком оптимистично оценивают число подходящих пациентов, а также время и возможности врачей по набору пациентов [11]. Согласно закону Лазаньи они переоценивают доступность пациентов [12]. Это связано с тем, что ученым сложно прогнозировать число участников, особенно в исследованиях со сложными критериями отбора и анализах, требующих выявления случаев злокачественных опухолей [13]. Для будущих исследований, прежде чем приступать к полномасштабному проекту, следует провести пилотный разбор, в ходе которого могут быть проверены критерии включения/исключения [14]. В качестве альтернативы, как предлагает А.В. Haidich et al. (2001), можно проанализировать динамику набора пациентов в течение первых 2 мес, что часто позволяет спрогнозировать, сможет ли исследование достичь целевого размера выборки [15].

В нашем Центре набор пациентов идет средними темпами с небольшим отставанием от намеченных целей. Однако, учитывая цифры таргетного набора в первые 2 мес исследования, предполагается, что намеченный размер выборки будет достигнут в плановые сроки [15].

### Выводы

Сохранение фертильности становится все более важной задачей в педиатрии и подростковой медицине, поскольку современными методами можно полностью излечить большинство злокачественных заболеваний.

Целью программы «Снежинка» было создание основы для текущей клинической практики, включая критерии отбора пациентов, логистику транспортировки и криоконсервации тканей, протоколы обеспечения качества тканей гонад и долгосрочное клиническое наблюдение.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Колыгин Б.А., Кулева С.А. Последствия противоопухолевой терапии у детей. СПб.: Гиппократ, 2011. 184 с. [Kolygin B.A., Kulyova S.A. Consequences of antitumor therapy in children. St. Petersburg: Gipppokrat, 2011. 184 p. (In Russ.).]
2. Ono M., Matsumoto K., Boku N., Fujii N., Tsuchida Y., Furui T., Harada M., Kanda Y., Kawai A., Miyachi M., Murashima A., Nakayama R., Nishiyama H., Shimizu C., Sugiyama K., Takai Y., Fujio K., Morishige K.-I., Osuga Y., Suzuki N. Indications for fertility preservation not included in the 2017 Japan Society of Clinical Oncology Guideline for Fertility Preservation in Pediatric, Adolescent, and Young Adult Patients treated with gonadal toxicity, including benign diseases. *Int J Clin Oncol.* 2022;27:301–9. doi: 10.1007/s10147-021-02082-9.
3. Ataman L.M., Laronda M.M., Gowett M., Trotter K., Anvari H., Fei F., Ingram A., Minette M., Suebthawinkul C., Taghvaei Z., Torres-Vélez M., Velez K., Adiga S.K., Anazodo A., Appiah L., Bourlon M.T., Daniels N., Dolmans M.M., Finlayson C., Gilchrist R.B., Gomez-Lobo V., Greenblatt E., Halpern J.A., Hutt K., Johnson E.K., Kawamura K., Khrouf M., Kimelman D., Kristensen S., Mitchell R.T., Moravek M.B., Nahata L., Orwig K.E., Pavone M.E., Pépin D., Pesce R., Quinn G.P., Rosen M.P., Rowell E., Smith K., Venter C., Whiteside S., Xiao S., Zelinski M., Goldman K.N., Woodruff T.K., Duncan F.E. A synopsis of global frontiers in fertility preservation. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(8):1693–712. doi: 10.1007/s10815-022-02570-5.
4. Кулева С.А., Карицкий А.П., Лавринович О.Е., Татищева Ю.А. Предпосылки к созданию программы по сохранению фертильности у детей с онкологическими заболеваниями. *Вопросы онкологии.* 2024;6:1017–26. [Kulyova S.A., Karitsky A.P., Lavrinovich O.E., Tatishcheva Yu.A. Prerequisites for establishing a fertility preservation programme for children with cancer. *Voprosy onkologii = Issues in Oncology.* 2024;6:1017–26. (In Russ.).]
5. Лавринович О.Е., Карицкий А.П., Татищева Ю.А., Кулева С.А. Сохранение фертильности у девочек с онкологическими заболеваниями препубертатного и пубертатного возраста. *Вопросы онкологии* 2025;71(4):29–38. [Lavrinovich O.E., Karitsky A.P., Tatishcheva Yu.A., Kulyova S.A. Fertility preservation in pre-pubertal and pubertal cancer female patients. *Voprosy onkologii = Issues in Oncology.* 2025;71(4):29–38. (In Russ.).]
6. Карицкий А.П., Лавринович О.Е., Татищева Ю.А., Кулева С.А. Сохранение фертильности у мальчиков с онкологическими заболеваниями препубертатного и пубертатного возраста. *Voprosy onkologii = Вопросы онкологии* 2025;71(4):162–72. [Karitsky A.P., Lavrinovich O.E., Tatishcheva Yu.A., Kulyova S.A. Fertility preservation in pre-pubertal and pubertal cancer male patients. *Voprosy onkologii = Issues in Oncology.* 2025;71(4):162–72. (In Russ.).]
7. Милованов С.С. Факторы, влияющие на набор пациентов в международных мультицентровых клинических исследованиях II–III фаз. *Качественная клиническая практика.* 2022;(4):13–23. [Milovanov S.S. Factors influencing the recruitment of patients in international multicenter clinical phase II–III studies. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Quality clinical practice.* 2022;(4):13–23. (In Russ.).]
8. Sehring J., Hussain A., Grimm L., Elisabeth R., Esguerra J., Matevossian K., Loudon E., Beltsos A., Jeelani R. A call to action: unified clinical practice guidelines for oncofertility care. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(7):1745–54. doi: 10.1007/s10815-021-02142-z.
9. Mulder R.L., Font-Gonzalez A., van Dulmen-den Broeder E., Quinn G.P., Ginsberg J.P., Loeffen E.A.H., Hudson M.M., Burns K.C., van Santen H.M., Berger C., Diesch T., Dirksen U., Giwercman A., Gracia C., Hunter S.E., Kelvin J.F., Klosky J.L., Laven J.S.E., Lockart B.A., Neggers Sebastian J.C.M.M., Peate M., Phillips B., Reed D.R., Tinner E.M.E., Byrne J., Veening M., van de Berg M., Verhaak C.M., Anazodo A., Rodriguez-Wallberg K., van den Heuvel-Eibrink M.M., Asogwa O.A., Brownsdon A., Hamish Wallace W., Green D.M., Skinner R., Haupt R., Kenney L.B., Levine J., van de Wetering M.D., Tissing W.J.E., Paul N.W., Kremer L.C.M., Inthorn J.; PanCareLIFE Consortium. Communication and ethical considerations for fertility preservation for patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: Recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2021;22:e68–80. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30595-7.
10. Bower P., Wilson S., Mathers N. Short report: how often do UK primary care trials face recruitment delays? *Fam Pract.* 2007;24(6):601–3. doi: 10.1093/fampra/cmm051.
11. Foy R., Parry J., Duggan A., Delaney B., Wilson S., Th Lewin-Van Den Broek N., Lassen A., Vickers L., Myres P. How evidence based are recruitment strategies to randomized controlled trials in primary care? Experience from seven studies. *Fam Pract.* 2003;20(1):83–92. doi: 10.1093/fampra/20.1.83.
12. Van der Wouden J.C., Blankenstein A.H., Huibers M.J. et al. Survey among 78 studies showed that Lasagna's law holds in Dutch primary care research. *J Clin Epidemiol.* 2007;60(8):819–24. doi: 10.1016/j.jclinepi.2006.11.010.
13. White D., Hind D. Projection of participant recruitment to primary care research: a qualitative study. *Trials.* 2015;16:473. doi: 10.1186/s13063-015-1002-9.
14. Stein M.A., Shaffer M., Echo-Hawk A., Smith J., Stapleton A., Melvin A. Research START: a multimethod study of barriers and accelerators of recruiting research participants. *Clin Transl Sci.* 2015;8(6):647–54. doi: 10.1111/cts.12351.
15. Haidich A.B., Ioannidis J.P. Patterns of patient enrollment in randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(9):877–83. doi: 10.1016/S0895-4356(01)00353-5.

Статья поступила в редакцию: 25.12.2025. Принята в печать: 13.01.2026.

Article was received by the editorial staff: 25.12.2025. Accepted for publication: 13.01.2026.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2026-13-1-45-51>



## Клинико-генетические особенности пациентов с нефробластомой, ассоциированной с мутацией гена *REST*

Г.Б. Сагоян<sup>1</sup>, В.В. Семенова<sup>1,2</sup>, Т.В. Наседкина<sup>2</sup>, А.М. Митрофанова<sup>3</sup>, А.М. Сулейманова<sup>1</sup>,  
М.В. Рубанская<sup>1</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>2</sup>ФГБУН ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН; Россия, 119991, Москва, ул. Вавилова, 32;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Саморы Машела, 1

**Контактные данные:** Гарик Барисович Сагоян [sagoyan-garik@mail.ru](mailto:sagoyan-garik@mail.ru)

**Введение.** Внедрение молекулярно-генетических исследований позволило более полно охарактеризовать генетические события, ассоциированные с повышенным риском развития нефробластомы (НБ). В последние годы были идентифицированы новые гены предрасположенности к онкологическим заболеваниям, в частности ген *REST*, выступающий в роли опухолевого супрессора.

**Цель исследования** – оценка клинико-генетических особенностей пациентов с НБ, ассоциированной с герминальными мутациями в гене *REST*.

**Материалы и методы.** В исследование включены 3 пациента с гистологически подтвержденным диагнозом НБ и герминальными патогенными вариантами в гене *REST*, получавшие лечение или консультативную помощь в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 1 сентября 2019 г. по 1 июня 2024 г.

**Результаты.** Медиана возраста на момент постановки диагноза НБ составила 42,9 месяца, тогда как на момент выявления мутации гена *REST* – 85,5 месяца. У всех пациентов ( $n = 3$ ) отмечали фенотипические особенности и сопутствующую патологию. В одном случае наблюдали лицевой дисморфизм, расстройств аутистического спектра, а также рентгенологически подтвержденные множественные метафизарные кортикальные дефекты обеих большеберцовых костей и правой бедренной кости. Во втором случае отмечали гипертрофию десен и детский церебральный паралич. У третьего пациента диагностированы крипторхизм и сопутствующее ожирение. У 2 пациентов НБ развилась на фоне перилобарного нефробластоматоза, корреляции с гистологическим типом опухоли не обнаружено. Все пациенты живы без признаков рецидива основного заболевания, медиана длительности наблюдения за пациентами составила 2,4 года.

**Выводы.** Мутация гена *REST* представляет собой редкое генетическое событие в патогенезе НБ. Проведенный анализ клинико-генетических особенностей 3 пациентов с данной мутацией продемонстрировал высокую вариабельность фенотипических проявлений, включающих лицевой дисморфизм, расстройства нервно-психического развития, скелетные аномалии и пороки развития мочеполовой системы. Примечательно, что у 2 из 3 пациентов развитие НБ отмечалось на фоне перилобарного нефробластоматоза, что требует дальнейшего изучения. Несмотря на гетерогенность клинических проявлений, наличие мутации в гене *REST* у пациентов с НБ в данной группе ассоциировано с благоприятным прогнозом, принимая во внимание длительность наблюдения, что позволяет рассматривать данный генетический маркер как потенциальный фактор благоприятного прогноза. Учитывая редкость данной мутации, представленные наблюдения вносят существенный вклад в понимание клинико-генетических характеристик этой когорты пациентов.

**Ключевые слова:** нефробластома, синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям, редкие мутации, *REST*, дети

**Для цитирования.** Сагоян Г.Б., Семенова В.В., Наседкина Т.В., Митрофанова А.М., Сулейманова А.М., Рубанская М.В., Варфоломеева С.Р. Клинико-генетические особенности пациентов с нефробластомой, ассоциированной с мутацией гена *REST*. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(1):45–51.

### Информация об авторах

Г.Б. Сагоян: старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [sagoyan-garik@mail.ru](mailto:sagoyan-garik@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159

В.В. Семенова: врач-генетик поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, младший научный сотрудник лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, e-mail: [sulpiridum@yandex.ru](mailto:sulpiridum@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>, SPIN-код: 9014-2847

Т.В. Наседкина: д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, e-mail: [tanased06@rambler.ru](mailto:tanased06@rambler.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>, SPIN-код: 3741-8214

А.М. Митрофанова: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [ms.anna.mitrofanova@yandex.ru](mailto:ms.anna.mitrofanova@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9788-0504>

А.М. Сулейманова: старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [aminasuleymanova313@gmail.com](mailto:aminasuleymanova313@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

М.В. Рубанская: к.м.н., заведующая детским онкологическим отделением № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [marishvescova@mail.ru](mailto:marishvescova@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [s.varfolomeeva@ronc.ru](mailto:s.varfolomeeva@ronc.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-код: 5177-1073

## Вклад авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад.

**Clinical and genetic characteristics of patients with nephroblastoma associated with *REST* gene mutation**

**G.B. Sagoyan<sup>1</sup>, V.V. Semenova<sup>1,2</sup>, T.V. Nasedkina<sup>2</sup>, A.M. Mitrofanova<sup>3</sup>, A.M. Suleymanova<sup>1</sup>,  
M.V. Rubanskaya<sup>1</sup>, S.R. Varfolomeeva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <sup>2</sup>Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32 Vavilova St., Moscow, 119991, Russia; <sup>3</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

**Background.** The introduction of molecular genetic studies has made it possible to more fully characterize the genetic events associated with an increased risk of developing nephroblastoma (NB). In recent years, new cancer predisposition genes have been identified, in particular, the *REST* gene, which acts as a tumor suppressor.

**The purpose of the study** – assessment of clinical and genetic characteristics of patients with NB associated with germinal mutations in the *REST* gene.

**Materials and methods.** The study included 3 patients with a histologically confirmed diagnosis of NB and with germinal pathogenic variants in the *REST* gene who received treatment or counseling at the N.N. Blokhin National Research Medical Center for Oncology from September 01, 2019 to June 01, 2024.

**Results.** The median age at the time of diagnosis of NB was 42.9 months, while the median age at the time of detection of the *REST* gene mutation was 85.5 months. All patients ( $n = 3$ ) had phenotypic features and concomitant pathology. In the first case, facial dysmorphic disorder, autism spectrum disorders, as well as radiologically confirmed multiple metaphysical cortical defects of both tibia and right femur were observed. In the second case, gum hypertrophy and cerebral palsy were noted. The third patient was diagnosed with cryptorchidism with the concomitant obesity. In 2 patients, NB developed on the background of perilobar nephroblastomatosis, no correlation with the histological type of tumor was found. All patients are alive without signs of recurrence of the underlying disease, the median duration of follow-up was 2.4 years.

**Conclusions.** A mutation in the *REST* gene is a rare genetic event in the pathogenesis of NB. The analysis of the clinical and genetic characteristics of three patients with this mutation demonstrated a high variability of phenotypic manifestations, including facial dysmorphic disorder, neuropsychiatric disorders, skeletal abnormalities and malformations of the genitourinary system. It is noteworthy that in 2 out of 3 patients, the development of NB was noted against the background of perilobar nephroblastomatosis, which requires further study. Despite the heterogeneity of clinical manifestations, the presence of a mutation in the *REST* gene in patients with NB in this group is associated with a favorable prognosis, taking into account the duration of follow-up, which allows us to consider this genetic marker as a potential factor for a favorable prognosis. Given the rarity of this mutation, the presented observations make a significant contribution to understanding the clinical and genetic characteristics of this cohort of patients.

**Key words:** nephroblastoma, tumor predisposition syndromes, rare mutations, *REST*, children

**For citation:** Sagoyan G.B., Semenova V.V., Nasedkina T.V., Mitrofanova A.M., Suleymanova A.M., Rubanskaya M.V., Varfolomeeva S.R. Clinical and genetic characteristics of patients with nephroblastoma associated with *REST* gene mutation. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(1):45–51.

**Information about the authors**

G.B. Sagoyan: Senior Researcher, Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department No. 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-code: 6304-0159

V.V. Semenova: Geneticist of the Polyclinic Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Junior Researcher of the Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: sulphiridum@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>, SPIN-code: 9014-2847

T.V. Nasedkina: Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Leading Researcher Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: tanased06@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>, SPIN-code: 3741-8214

A.M. Mitrofanova: Pathologist of Pathology Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ms.anna.mitrofanova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9788-0504>

A.M. Suleymanova: Senior Researcher, Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department No. 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

M.V. Rubanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Oncology Department No. 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-code: 5177-1073

**Authors' contributions**

The all authors made an equal contribution.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Исследование поддержано независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Законные представители пациентов подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных и данных своих детей. / **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia. The official representatives of the patients signed an informed consent to investigation and the publication of their data and data of their children.

## Введение

Нефробластома (НБ) — наиболее часто встречающееся первичное злокачественное новообразование (ЗНО) почек у детей, на долю которого приходится 90 % всех случаев ЗНО почек. НБ составляет 5–7 % всех ЗНО детского возраста [1, 2]. Этиология НБ до настоящего времени окончательно не установлена. Однако на сегодняшний день известно, что до 20–33 % всех НБ и до 74 % билатеральных поражений ассоциированы с синдромами предрасположенности к опухолевым заболеваниям, пороками развития и эпигенетическими мутациями [1, 3–7]. Примерно в 10–15 % всех случаев они связаны с нарушением функции гена-супрессора опухолей *WT1* (белок опухоли Вильямса), который впервые был идентифицирован в 1990 г. [8, 9]. Также высокий риск НБ отмечается при наличии одного из редких генетических синдромов: Перлмана, связанного с гомозиготными герминальными мутациями в гене *DIS3L2* [10], и Беквита–Видемана, связанного с эпигенетическими нарушениями в локусе 11p15, который включает гены *KCNQOT1*, *H19*, *CDKN1C* и *IGF2*. Экспрессия этих генов контролируется двумя центрами импринтинга — IC1 и IC2 [11].

Современные возможности методов молекулярно-генетического тестирования позволили детально охарактеризовать спектр генетических нарушений, вовлеченных в патогенез НБ. В частности, в последние годы описаны новые молекулярные события, ассоциированные с развитием данного заболевания, среди которых — мутации в генах *TRIM28*, *CTR9* и *REST*. Согласно опубликованным данным, мутации в указанных генах выявляются не более чем в 2 % случаев НБ [12, 13]. В данной статье рассмотрено 3 случая НБ у пациентов, являющихся носителями гетерозиготных герминальных мутаций в гене *REST*. Согласно OMIM (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders, www.omim.org) повреждение гена *REST* ассоциировано с повышенным риском развития НБ (Wilms tumor 6, susceptibility to, #616806). Кроме того, повреждения этого гена могут быть связаны с наследственной формой глухоты и гингивальным фиброматозом (Deafness, autosomal dominant 27, #612431; Fibromatosis, gingival, 5 #617626). Все вышеупомянутые состояния носят аутосомно-доминантный тип наследования. Риск передачи потомству составляет 50 %.

**Цель исследования** — оценка клинико-генетических особенностей пациентов с НБ, ассоциированных с герминальными мутациями в гене *REST*.

## Материалы и методы

В исследование включены пациенты с гистологически подтвержденным диагнозом НБ, получавшие лечение или консультативную помощь в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1 сентября 2019 г. по 1 июня 2024 г. (57 мес).

В ходе работы были проанализированы клинические и молекулярно-генетические данные 3 детей с диагностированной НБ, ассоциированной с герминальной мутацией гена *REST*. Два пациента проходили лечение и последующее наблюдение в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, при этом у одного из них НБ была диагностирована в 2007 г. Данные третьего пациента, направленного на молекулярно-генетическое исследование, были получены в ходе консультативной работы, клинический случай опубликован ранее [14].

В исследовании оценивались следующие характеристики: возраст и пол пациентов, наличие сопутствующей патологии, клиническая картина заболевания, морфологический вариант опухоли, стадия (распространенность) процесса, а также объем проведенного лечения.

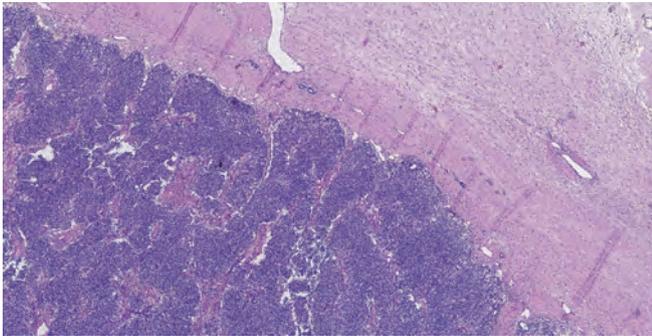
Молекулярно-генетическое исследование выполнялось методом секвенирования нового поколения (next-generation sequencing). Материалом для исследования служила ДНК, выделенная из лимфоцитов периферической венозной крови. При проведении исследования была использована панель онкоассоциированных генов, включавшая основные гены, связанные с повышенным риском развития НБ (*WT1*, *REST*, *TRIM28*). Выявлены мутации в гене *REST*, приводящие к сдвигу рамки считывания с образованием преждевременного стоп-кодона.

## Результаты

За период с 1 сентября 2019 г. по 1 июня 2024 г. были выявлены 3 пациента с верифицированным диагнозом НБ и наличием мутации в гене *REST*. Медиана возраста на момент постановки диагноза НБ составила 42,9 месяца (1,8 года; разброс — 36–80 месяцев). Распределение по полу: 2 (66,7 %) мальчика и 1 (33,3 %) девочка. У 2 (66,7 %) детей первые проявления НБ характеризовались увеличением живота. В 1 (33,7 %) случае заболеванию сопутствовал болевой синдром.

Распределение по стадиям: I стадия диагностирована у 2 пациентов, V — у 1. Признаков отдаленного метастазирования на момент установки диагноза не зарегистрировано ни в одном случае. Объем опухолевого поражения варьировал от 109,8 до 477,0 мл.

Всем пациентам ( $n = 3$ ) на первом этапе проводилась предоперационная полихимиотерапия. Два пациента (ID1 и ID3) получали лечение по протоколу Umbrella SIOP-RTSG-2016, 1 (ID2) — по протоколу SIOP WT 2001 (таблица). Режим полихимиотерапии включал винкристин и актиномицин (схема VA). Продолжительность курса составила 4 нед для пациентов с унилатеральными опухолями и 6 нед — для пациента с билатеральным поражением. На фоне проведенной терапии отмечено сокращение объема опухоли на 41,2–79,7%. Во всех случаях диагноз верифицирован морфологически. У 2 пациентов (ID2 и ID3) НБ развилась на фоне перилобарного нефробластоматоза (рисунок, таблица).



Микроскопическая картина опухоли пациента (ID2) с бластемным вариантом НБ. При микроскопическом исследовании в ткани почки определяется узловое образование, ограниченное соединительнотканной капсулой. Посттерапевтические изменения занимают до 30 % площади опухоли. Витальная опухоль на 95 % представлена компонентом бластемы, 5 % занимают тубулярные структуры эпителиального компонента. За соединительнотканной капсулой узла опухоли определяются перилобарные нефрогенные остатки. Окрасивание гематоксилином и эозином,  $\times 100$

Microscopic picture of the patient's tumor (ID2) with the nephroblastoma blastemal variant. Microscopic examination of the kidney tissue reveals a nodular formation limited by a connective tissue capsule. Post-therapeutic changes occupy up to 30% of the tumor area. The vital tumor is 95 % represented by the blastema component, 5 % is occupied by the tubular structures of the epithelial component. Perilobar nephrogenic residues are detected behind the connective tissue capsule of the tumor. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 100$

Клинические проявления у пациентов с НБ, ассоциированной с мутацией в гене *REST*, имеют выраженную вариабельность (таблица). Медиана возраста на момент выявления мутации в гене *REST* составила 85,5 месяца (3,5 года; разброс — 51,2–180,0 месяца). Столь значительный разброс связан с различиями в показаниях к проведению молекулярно-генетического исследования. У пациента ID1 молекулярно-генетическое исследование выполнено в целях исключения WT1-ассоциированного синдрома ввиду наличия крипторхизма и ожирения. У пациента ID2 НБ диагностирована в возрасте 36 месяцев, однако молекулярно-генетическое исследование проведено лишь

в период катамнестического наблюдения, в возрасте 15 лет, в связи с подозрением на рецидив заболевания с метастатическим поражением костей. Поводом для генетического исследования послужил комплекс фенотипических проявлений: лицевой дисморфизм, расстройство аутистического спектра, а также рентгенологически выявленные множественные кортикальные дефекты метафизов обеих большеберцовых костей и правой бедренной кости. У пациентки ID3 показанием для молекулярно-генетического исследования явилось сочетание гипертрофии десен, детского церебрального паралича и билатерального поражения почек.

Все пациенты ( $n = 3$ ) живы без признаков рецидива основного заболевания, медиана длительности наблюдения за пациентами составила 2,4 года (диапазон — 2,2–18,0 года).

Для 2 пациентов проведен сегрегационный анализ. У одного пациента клинически здоровые сиблинги являются носителями аналогичной мутации (мать носителем не является, отец погиб), у другого пациента носителем мутации является отец (клинически здоров). Биологический материал родителей третьего пациента недоступен.

#### Обсуждение

*REST*-ассоциированный синдром (OMIM #616806, WILMS TUMOR 6; WT6) характеризуется повышенным риском развития НБ и связан с герминальными мутациями в гене *REST*, приводящими к нарушению функции синтезируемого белкового продукта. Заболевание носит аутосомно-доминантный тип наследования.

Ген *REST* кодирует транскрипционный фактор типа Круппеля, имеющий ДНК-связывающий домен с цинковым пальцем и 2 репрессорных домена, и участвует в регуляции транскрипции и ремоделировании хроматина [12, 15]. Риск развития НБ у пациентов с мутацией гена *REST* составляет 2 % [13].

Впервые об 11 пациентах с НБ, ассоциированной с *REST*, сообщили S.S Mahamdallie et al. в 2015 г. — 4 ребенка имели семейную форму заболевания. Средний возраст развития НБ у пациентов с *REST*-ассоциированным синдромом составляет 3 года (диапазон — 5 месяцев — 6 лет). У пациентов с *REST*-ассоциированным синдромом преобладают следующие гистологические типы опухоли: смешанный, бластемный, эпителиальный [12, 13]. В нашей когорте у 2 пациентов НБ диагностирована на фоне перилобарного нефробластоматоза, корреляции с гистологическим типом НБ не отмечено, что связано с небольшой выборкой пациентов.

В более ранних публикациях фенотипические особенности пациентов детально не описывались. Первое сообщение о фенотипических проявлениях (фиброматоз десен) у пациентов с мутацией в гене *REST* опубликовано в 2023 г. [14]. Следует отметить, что в нашем исследовании у пациентов отмечены

**Характеристика и терапия пациентов с НБ**
**Characteristics and therapy of patients with nephroblastoma**

ID пациента Patient ID	Пол Sex	Возраст, месяцы Age, months	Латеральность Laterality	Предопе- рационная полихимио- терапия Preoperative chemotherapy	Локальный контроль Local control	Адьювант- ная полихи- миотерапия Adjuvant chemotherapy	Гистология Histology	Локальная стадия Local stage	Фенотип и сопут- ствующие прояв- ления Phenotype	Ген, вариант Gene, variant	Статус, длительность наблюдения, годы Status, duration of observation, years
ID1	Муж- ской Male	80	Унилатераль- ное пораже- ние Unilateral	VA, 4 нед VA, 4 weeks	Нефрэктомия справа Nephrectomy on the right	Не предус- мотрено Doesn't apply	Тотально некротизи- рованный тип Total necrotic	I	Крипторхизм, ожирение Cryptorchidism, obesity	REST, с.534del p.Arg179GluifsTer57	Жив, 2,2 Alive, 2.2
ID2	Муж- ской Male	36	Унилатераль- ное пораже- ние Unilateral	VA, 4 нед VA, 4 weeks	Резекция левой почки с опухолью Resection of the left kidney with a tumor	AVD, 27 нед AVD, 27 weeks	Бластемный тип на фоне нефробласто- матоза Blastic nephroblastomatosis	I	Дисморфизм лица, когнитивные нарушения, метафизарные кортикальные дефекты костей Facial dysmorphism, cognitive impairment, metaphysical cortical defects of bones	REST, с.831_832del p.Cys278fs rs869025310	Жив, 18 Alive, 18
ID3	Жен- ский Female	43,6	Билатераль- ное пораже- ние Bilateral	VA, 6 нед VA, 6 weeks	Двухсторонняя резекция почек с опухолью Bilateral kidney resection with a tumor	AVD, 27 нед AVD, 27 weeks	Бластемный тип справа/регрессивный тип слева на фоне нефробластоматоза Blastic on the right/regressive, nephroblastomatosis	I справа/ I слева I on the right/I on the left	Фиброматоз десен, детский цере- бральный паралич Gingival fibromatosis cerebral palsy in children	REST, с.2668_2671del p.Glu891ProifsTer6	Жива, 5,1 Alive, 5.1

**Примечание.** AVD – винкристин/актиномицин/доксорубин.

**Note.** VA – vincristine/actinomycin/doxorubicin.

дополнительные особенности фенотипа: в одном случае крипторхизм, в другом — лицевой дисморфизм, аутизм и метафизарные кортикальные дефекты костей.

НБ, ассоциированная с мутацией в гене *REST*, описана у пациентов как с унилатеральной, так и с билатеральной НБ, что и представлено в нашем исследовании, однако J. Wegert et al. в своей работе продемонстрировали, что все пациенты ( $n = 4$ ) с диагностированной мутацией гена *REST* имели билатеральную НБ и не имели фенотипических особенностей, за исключением семейного анамнеза [6].

#### Заключение

Проведенное исследование демонстрирует, что молекулярно-генетическая диагностика у пациентов с НБ позволяет выявлять редкие наследственные синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям, что обуславливает необходимость динамического наблюдения за пациентами и медико-генетического консультирования членов их семей.

Фенотипические проявления пациентов с мутацией в гене *REST* характеризуются высокой варибель-

ностью, что подтверждается спектром выявленных нами нарушений (лицевой дисморфизм, расстройство аутистического спектра, скелетные аномалии, гипертрофия десен, крипторхизм, ожирение и детский церебральный паралич).

Семейный анамнез зарегистрирован в 2 наблюдениях, при этом в обеих семьях были выявлены здоровые носители гетерозиготной мутации *REST*. Это позволяет сделать вывод о неполной пенетрантности мутаций в гене *REST* и возможности их передачи по наследству, что необходимо учитывать при проведении медико-генетического консультирования.

Несмотря на ограниченный размер выборки, отсутствие рецидивов у всех 3 пациентов за период наблюдения (медиана 2,4 года) позволяет рассматривать мутацию в гене *REST* как потенциальный маркер благоприятного прогноза при НБ. Для уточнения спектра фенотипических проявлений, оценки прогностической значимости данной мутации и разработки оптимальной тактики ведения пациентов необходимы дальнейшие исследования на более крупных когортах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Balis F., Green D.M., Anderson C., Cook S., Dhillon J., Gow K., Hiniker S., Jasty-Rao R., Lin C., Lovvorn H., MacEwan I., Martinez-Agosto J., Mullen E., Murphy E.S., Ranalli M., Rhee D., Rokitka D., Tracy E.L., Vern-Gross T., Walsh M.F., Walz A., Wickiser J., Zapala M., Berardi R.A., Hughes M. Wilms Tumor (Nephroblastoma), Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(8):945–77. doi: 10.6004/jnccn.2021.0037. PMID: 34416707.
- Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries L.A.G., Moreno F., Dolya A., Bray F., Hesselting P., Shin H.Y., Stiller C.A.; IICC-3 contributors. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):719–31. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9. Epub 2017 Apr 11. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2017;18(6):e301. PMID: 28410997; PMCID: PMC5461370.
- Treger T.D., Chowdhury T., Pritchard-Jones K., Behjati S. The genetic changes of Wilms tumour. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(4):240–51. doi: 10.1038/s41581-019-0112-0. PMID: 30705419.
- Turner J.T., Brzezinski J., Dome J.S. Wilms tumor predisposition. 2003 Dec 19 [Updated 2022 Mar 24]. In: Adam M.P., Bick S., Mirzaz G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Amemiya A. (eds.). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
- Merks J.H., Caron H.N., Hennekam R.C. High incidence of malformation syndromes in a series of 1,073 children with cancer. *Am J Med Genet A*. 2005;134A(2):132–43. doi: 10.1002/ajmg.a.30603. PMID: 15712196.
- Wegert J., Appenzeller S., Treger T.D., Streitenberger H., Ziegler B., Bausenwein S., Vokuhl C., Parks C., Jüttner E., Gramlich S., Ernestus K., Warman S.W., Fuchs J., Hubertus J., von Schweinitz D., Fröhlich B., Jorch N., Knöfler R., Friedrich C., Corbacioglu S., Frühwald M.C., Pekrun A., Schneider D.T., Faber J., Stursberg J., Metzler M., Welter N., Pritchard-Jones K., Graf N., Furtwängler R., Behjati S., Gessler M. Distinct pathways for genetic and epigenetic predisposition in familial and bilateral Wilms tumor. *Genome Med*. 2025;17(1):49. doi: 10.1186/s13073-025-01482-0. PMID: 40340749; PMCID: PMC12060375.
- Hol J.A., Kuiper R.P., van Dijk F., Waanders E., van Peer S.E., Koudijs M.J., Bladergroen R., van Reijmersdal S.V., Morgado L.M., Blik J., Lombardi M.P., Hopman S., Drost J., de Krijger R.R., van den Heuvel-Eibrink M.M., Jongmans M.C.J. Prevalence of (Epi) genetic predisposing factors in a 5-year unselected national Wilms tumor cohort: a comprehensive clinical and genomic characterization. *J Clin Oncol*. 2022;40(17):1892–902. doi: 10.1200/JCO.21.02510. Epub 2022 Mar 1. PMID: 35230882; PMCID: PMC9177240.
- Gessler M., Poustka A., Cavenee W., Neve R.L., Orkin S.H., Bruns G.A. Homozygous deletion in Wilms tumours of a zinc-finger gene identified by chromosome jumping. *Nature*. 1990;343(6260):774–8. doi: 10.1038/343774a0. PMID: 2154702.
- Call K.M., Glaser T., Ito C.Y., Buckler A.J., Pelletier J., Haber D.A., Rose E.A., Kral A., Yeager H., Lewis W.H., et al. Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms' tumor locus. *Cell*. 1990;60(3):509–20. doi: 10.1016/0092-8674(90)90601-a. PMID: 2154335.
- Astuti D., Morris M.R., Cooper W.N., Staals R.H., Wake N.C., Fews G.A., Gill H., Gentle D., Shuib S., Ricketts C.J., Cole T., van Essen A.J., van Lingen R.A., Neri G., Opitz J.M., Rump P., Stolte-Dijkstra I., Müller F., Pruijn G.J., Latif F., Maher E.R. Germline mutations in *DIS3L2* cause the Perlman syndrome of overgrowth and Wilms tumor susceptibility. *Nat Genet*. 2012;44(3):277–84. doi: 10.1038/ng.1071. PMID: 22306653.
- Brioude F., Kalish J.M., Mussa A., Foster A.C., Blik J., Ferrero G.B., Boonen S.E., Cole T., Baker R., Bertolotti M., Cocchi G., Coze C., De Pellegrin M., Hussain K., Ibrahim A., Kilby M.D., Krajewska-Walasek M., Kratz C.P., Ladusans E.J., Lapunzina P., Le Bouc Y., Maas S.M., Macdonald F., Ünnap K., Peruzzi L., Rossignol S., Russo S., Shipster C., Skórka A., Tatton-Brown K., Tenorio J., Tortora C., Grønsvov K., Netchine I., Hennekam R.C., Prawitt D., Tümer Z., Eggermann T., Mackay D.J.G., Riccio A., Maher E.R. Expert consensus document: clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith–Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(4):229–49. doi: 10.1038/nrendo.2017.166. Epub 2018 Jan 29. PMID: 29377879; PMCID: PMC6022848.
- Mahamdallie S., Yost S., Poyastro-Pearson E., Holt E., Zachariou A., Seal S., Elliott A., Clarke M., Warren-Perry M., Hanks S., Anderson J., Bomken S., Cole T., Farah R., Furtwängler R., Glaser A., Grundy R., Hayden J., Lewis S., Millot F., Nicholson J., Ronghe M., Skeen J., Williams D., Yeomanson D., Ruark E., Rahman N. Identification of new Wilms tumour predisposition genes: an exome sequencing study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(5):322–31. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30018-5. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30885698; PMCID: PMC6472290.
- Mahamdallie S.S., Hanks S., Karlin K.L., Zachariou A., Perdeaux E.R., Ruark E., Shaw C.A., Renwick A., Ramsay E., Yost S., Elliott A., Birch J., Capra M., Gray J., Hale J., Kingston J., Levitt G., McLean T., Sheridan E., Renwick A., Seal S., Stiller C., Sebire N., Westbrook T.F., Rahman N. Mutations in the transcriptional repressor REST predispose to Wilms tumor. *Nat Genet*. 2015;47(12):1471–4. doi: 10.1038/ng.3440. Epub 2015 Nov 9. Erratum in: *Nat Genet*. 2016;48(4):473. PMID: 26551668.
- Salomatina A.S., Yasko L.A., Kurnikova M.A., Mareeva Y.M., Abasov R.K., Gegeliya N.V., Mitrofanova A.M., Usman N.Y., Novichkova G.A., Druy A.E. Case report: two clinical cases of Wilms tumor comorbid to gingival fibromatosis in young children with constitutionally mutated REST. *Front Oncol*. 2023;13:1192489. doi: 10.3389/fonc.2023.1192489. PMID: 37427114; PMCID: PMC10326162.
- Maciaszek J.L., Oak N., Nichols K.E. Recent advances in Wilms' tumor predisposition. *Hum Mol Genet*. 2020;29(R2):R138–49. doi: 10.1093/hmg/ddaa091. PMID: 32412586.

Статья поступила в редакцию: 25.02.2026. Принята в печать: 11.03.2026.

Article was received by the editorial staff: 25.02.2026. Accepted for publication: 11.03.2026.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2026-13-1-52-59>

## Применение белумосудила у детей со стероид-рефрактерной хронической реакцией «трансплантат против хозяина»: объединенный опыт девяти центров Российской Федерации

Т.А. Быкова<sup>1</sup>, К.И. Киргизов<sup>2</sup>, И.О. Костарева<sup>2</sup>, Е.А. Бурцев<sup>3</sup>, Н.С. Климов<sup>3</sup>, Ю.В. Скворцова<sup>4</sup>, О.О. Молостова<sup>4</sup>, М.М. Антошин<sup>5</sup>, Л.Г. Фечина<sup>6</sup>, Л.В. Вахонина<sup>6</sup>, Ю.Г. Федюкова<sup>7</sup>, Ю.В. Диникина<sup>8</sup>, К.М. Голубева<sup>8</sup>, Т.Г. Кадричева<sup>9</sup>, Л.С. Зубаровская<sup>1</sup>, А.Д. Кулагин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Морозовская детская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;

<sup>4</sup>ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Саморы Машела, 1;

<sup>5</sup>Российская детская клиническая больница – филиал ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117;

<sup>6</sup>ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32;

<sup>7</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

<sup>8</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

<sup>9</sup>КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства»; Россия, 660074, Красноярск, ул. Академика Киренского, 2а

**Контактные данные:** Татьяна Александровна Быкова [dr.bykova@mail.ru](mailto:dr.bykova@mail.ru)

**Введение.** Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (хрТПХ) остается серьезным осложнением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. При стероид-рефрактерном течении прогноз по-прежнему неблагоприятный, а данные по применению селективного ингибитора ROCK2 белумосудила в педиатрической популяции, особенно младше 12 лет, ограничены.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный многоцентровый анализ 43 пациентов в возрасте ≤ 18 лет со стероид-рефрактерной или стероид-зависимой хрТПХ (критерии NIN 2014 г.), получавших белумосудил в девяти трансплантационных центрах Российской Федерации в период с 2023 по 2025 г. Дозу препарата определяли по массе тела пациента – от 50 до 200 мг/сут. Оценивали частоту и скорость достижения общего ответа (полный и частичный ответы), орган-специфическую эффективность, профиль безопасности, а также частоту редукции дозы, временных перерывов и отмены терапии.

**Результаты.** Медиана возраста пациентов на момент начала терапии составила 12 лет (диапазон – 2–18 лет). Медиана предшествующих линий терапии – 3. Общий ответ достигнут у 65 % пациентов (28/43): полный – у 5 % (2/43), частичный – у 60 % (26/43). Наибольшая частота орган-специфических ответов зарегистрирована при поражении легких (79,5 %), желудочно-кишечного тракта (64 %), слизистой оболочки полости рта и глаз (65,5 % и 68,5 % соответственно). Медиана времени до ответа составила 35 дней. Нежелательные явления любой степени зафиксированы у 70 % пациентов, серьезные – у 37 %. Наиболее частыми были инфекционные осложнения (56 %), гематологическая (37 %) и печеночная (21 %) токсичность. Редукция дозы потребовалась у 35 % пациентов, временный перерыв – у 21 %, отмена терапии – у 19 %.

**Заключение.** Белумосудил продемонстрировал клинически значимую эффективность и корректируемый профиль безопасности у педиатрических пациентов с тяжелой стероид-рефрактерной хрТПХ, включая детей младше 12 лет. Полученные данные дополняют ограниченные мировые публикации по применению белумосудила в педиатрии и обосновывают целесообразность проведения проспективных исследований.

**Ключевые слова:** белумосудил, хроническая реакция «трансплантат против хозяина», аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, дети, ROCK2-ингибитор

**Для цитирования:** Быкова Т.А., Киргизов К.И., Костарева И.О., Бурцев Е.А., Климов Н.С., Скворцова Ю.В., Молостова О.О., Антошин М.М., Фечина Л.Г., Вахонина Л.В., Федюкова Ю.Г., Диникина Ю.В., Голубева К.М., Кадричева Т.Г., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д. Применение белумосудила у детей со стероид-рефрактерной хронической реакцией «трансплантат против хозяина»: объединенный опыт девяти центров Российской Федерации. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(1):52–9.

### Информация об авторах

Т.А. Быкова: к.м.н., заместитель директора НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой по педиатрии, e-mail: [dr.bykova@mail.ru](mailto:dr.bykova@mail.ru);

<https://orcid.org/0000-0002-4456-2369>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [k.kirgizov@ronc.ru](mailto:k.kirgizov@ronc.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

И.О. Костарева: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kostareva\_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

Е.А. Бурцев: врач-гематолог, и. о. заведующего отделением трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток Морозовской ДГКБ, e-mail: burcev.evgeniy@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3623-6547>

Н.С. Климов: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток Морозовской ДГКБ, e-mail: nazar11081@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1861-4380>

Ю.В. Скворцова: д.м.н., врач-гематолог, заместитель заведующего отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2 НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: yuscvo@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

О.О. Молостова: врач-детский онколог, заместитель заведующего отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 1 НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: olga.molostova@gmail.com.; <https://orcid.org/0000-0002-2247-9337>

М.М. Антошин: врач-гематолог, и.о. заведующего отделением гематологии и химиотерапии № 1 РДКБ – филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: antoshin\_m\_m@rdkb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6129-2647>

Л.Г. Фечина: к.м.н., заместитель главного врача по онкологии и гематологии, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной терапии онкогематологических заболеваний ОДКБ № 1 г. Екатеринбург, e-mail: lfechina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>, SPIN-код: 2823-4090

Л.В. Вахонина: врач-детский онколог ОДКБ № 1 г. Екатеринбург, e-mail: vakhonina\_larisa@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-7644-1486>

Ю.Г. Федюкова: врач-гематолог, заведующая детским гематологическим отделением НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: vig1982@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4108-6600>

Ю.В. Диникина: д.м.н., доцент, заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: dinikina\_yuv@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

К.М. Голубева: врач-детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга у детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: golubeva\_km@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0009-0000-7516-9482>

Т.Г. Кадричева: к.м.н., врач-гематолог, врач-детский онколог отделения онкологии и гематологии КККЦОМД, e-mail: otkm24@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9697-806X>

Л.С. Зубаровская: д.м.н., профессор, заместитель директора по трансплантации НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: zubarovskaya\_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

А.Д. Кулагин: д.м.н., профессор, директор НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: kulagingem@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

#### Вклад авторов

Т.А. Быкова: разработка концепции и дизайна научной статьи, сбор данных, анализ полученных данных и научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме

К.И. Киргизов, Е.А. Бурцев, Ю.В. Скворцова, М.М. Антошин, Ю.В. Диникина, Л.Г. Фечина, Ю.Г. Федюкова, Т.Г. Кадричева: разработка дизайна статьи, научное редактирование текста рукописи

И.О. Костарева, Н.С. Климов, О.О. Молостова, М.М. Антошин, Ю.Г. Федюкова, Л.В. Вахонина, К.М. Голубева, Т.Г. Кадричева: сбор данных

Л.С. Зубаровская, А.Д. Кулагин: разработка концепции научной статьи, научное редактирование текста рукописи

## Belumosudil in the treatment of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease in children: the combined experience of nine centers of the Russian Federation

T.A. Bykova<sup>1</sup>, K.I. Kirgizov<sup>2</sup>, I.O. Kostareva<sup>2</sup>, E.A. Burtsev<sup>3</sup>, N.S. Klimov<sup>3</sup>, Yu.V. Skvortsova<sup>4</sup>, O.O. Molostova<sup>4</sup>, M.M. Antoshin<sup>5</sup>, L.G. Fechina<sup>6</sup>, L.V. Vakhonina<sup>6</sup>, Yu.G. Fedyukova<sup>7</sup>, Yu.V. Dinikina<sup>8</sup>, K.M. Golubeva<sup>8</sup>, T.G. Kadriчева<sup>9</sup>, L.S. Zubarovskaya<sup>1</sup>, A.D. Kulagin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lev Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia; <sup>2</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <sup>3</sup>Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow; 1/9 4<sup>th</sup> Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia; <sup>4</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; <sup>5</sup>Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia; <sup>6</sup>Sverdlovsk Regional Children's Clinical Hospital No. 1; 32 Serafimiy Deryabinoy St., Yekaterinburg, 620149, Russia; <sup>7</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia; <sup>8</sup>Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg, 197341, Russia; <sup>9</sup>Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health; 2a Akademika Kirenskogo St., Krasnoyarsk, 660074, Russia

**Introduction.** Chronic graft-versus-host disease (cGVHD) remains a serious complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. In steroid-refractory cases, the prognosis is still unfavorable, and data on the use of the selective ROCK2 inhibitor belumosudil in the pediatric population, particularly in children under 12 years of age, are limited.

**Materials and methods.** A retrospective multicenter analysis was conducted on 43 patients aged ≤ 18 years with steroid-refractory or steroid-dependent cGVHD (2014 NIH criteria) who received belumosudil in 9 transplant centers across the Russian Federation between 2023 and 2025. The dose of the drug was determined by the patient's body weight, ranging from 50 to 200 mg/day. The evaluation included the rate and speed of achieving an overall response (complete and partial responses), organ-specific efficacy, safety profile, as well as the frequency of dose reduction, temporary interruptions, and treatment discontinuation.

**Results.** The median age of patients at the start of therapy was 12 years (range: 2–18 years). The median number of prior lines of therapy was 3. An overall response was achieved in 65 % of patients (28/43): a complete response in 5 % (2/43) and a partial response in 60 % (26/43). The highest rates of organ-specific responses were observed in lung involvement (79.5 %), gastrointestinal tract (64 %), oral mucosa, and eyes (65.5 % and 68.5 %, respectively). The median time to response was 35 days. Adverse events of any grade were reported in 70 % of patients, with serious events occurring in 37 %. The most frequent were infectious complications (56 %), hematological toxicity (37 %), and hepatotoxicity (21 %). Dose reduction was required in 35 % of patients, a temporary interruption in 21 %, and treatment discontinuation in 19 %.

**Conclusion.** Belumosudil demonstrated clinically significant efficacy and a manageable safety profile in pediatric patients with severe steroid-refractory cGVHD, including children under 12 years of age. The data obtained add to the limited global publications on the use of belumosudil in pediatrics and support the feasibility of conducting prospective studies.

**Key words:** belumosudil, chronic graft-versus-host disease, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, children, ROCK2 inhibitor

**For citation:** Bykova T.A., Kirgizov K.I., Kostareva I.O., Burtsev E.A., Klimov N.S., Skvortsova Yu.V., Molostova O.O., Antoshin M.M., Fechina L.G., Vakhonina L.V., Fedyukova Yu.G., Dinikina Yu.V., Golubeva K.M., Kadricheva T.G., Zubarovskaya L.S., Kulagin A.D. Belumosudil in the treatment of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease in children: the combined experience of nine centers of the Russian Federation. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(1):52–9.

#### Information about the authors

T.A. Bykova: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Pediatrics of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.bykova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4456-2369>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-code: 3803-6370

I.O. Kostareva: Pediatric Oncologist of Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kostareva\_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

E.A. Burtsev: Acting Head of the Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Department at the Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Hematologist, e-mail: burcev.evgeniy@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3623-6547>

N.S. Klimov: Pediatric Oncologist of the Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Department at the Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, e-mail: nazar11081@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1861-4380>

Yu.V. Skvortsova: Dr. of Sci. (Med.), Hematologist, Deputy Head of the Hematopoietic Stem Cell Transplantation Department No. 2 at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: yuscvo@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

O.O. Molostova: Pediatric Oncologist of the Deputy Head, Hematopoietic Stem Cell Transplantation Department No. 1 at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: olga.molostova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2247-9337>

M.M. Antoshin: Hematologist, Acting Head of the Hematology and Chemotherapy Department No. 1 of the Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: antoshin\_m\_m@rdkb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6129-2647>

L.G. Fechina: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology, Leading Researcher at the Laboratory of Cell Therapy for Oncohematological Diseases at Sverdlovsk Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: lfechina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>, SPIN-code: 2823-4090

L.V. Vakhonina: Pediatric Oncologist at Sverdlovsk Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: vakhonina\_larisa@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-7644-1486>

Yu.G. Fedyukova: Head, Pediatric Hematology Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Hematologist, e-mail: vig1982@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4108-6600>

Yu.V. Dinikina: Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Centre, e-mail: dinikina\_yuv@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

K.M. Golubeva: Pediatric Oncologist at the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Centre, e-mail: golubeva\_km@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0009-0000-7516-9482>

T.G. Kadricheva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist, Pediatric Oncologist of the Department of Oncology and Hematology at the Regional Clinical Center for Maternal and Child Health, e-mail: otkm24@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9697-806X>

L.S. Zubarovskaya: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Transplantation of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: zubarovskaya\_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

A.D. Kulagin: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: kulagingem@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

#### Authors' contributions

T.A. Bykova: development of the concept and design of the study, data collection, analysis of obtained data and scientific material, literature review, manuscript drafting, preparation of the reference list, and abstract writing

K.I. Kirgizov, E.A. Burtsev, Yu.V. Skvortsova, M.M. Antoshin, Yu.V. Dinikina, L.G. Fechina, Yu.G. Fedyukova, T.G. Kadricheva: study design development, scientific editing of the manuscript

I.O. Kostareva, N.S. Klimov, O.O. Molostova, M.M. Antoshin, Yu.G. Fedyukova, L.V. Vakhonina, K.M. Golubeva, T.G. Kadricheva: data collection

L.S. Zubarovskaya, A.D. Kulagin: development of the article concept, scientific editing of the manuscript

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

#### Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), будучи стандартом терапии ряда жизнеугрожающих гематологических заболеваний, характеризуется высокими рисками тяжелых осложнений.

Одним из осложнений позднего посттрансплантационного периода, которое представляет собой ведущую причину отдаленной заболеваемости и смертности у реципиентов алло-ТГСК, является хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (хрРТПХ) [1, 2].

В основе патогенеза хрРТПХ лежит комбинация ауто- и аллоиммунного дисбаланса, в результате кото-

рого происходит чрезмерная активация эффекторных механизмов, вызывающих воспаление и, как результат, — манифестацию клинических проявлений и низкую активность регуляторных механизмов, направленных на поддержание иммунной толерантности [3].

Классическое разделение реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) в зависимости от дня дебюта клинических проявлений на острую (оРТПХ) (менее 100 дней после алло-ТГСК) и хрРТПХ (развивающуюся в более поздние сроки) в настоящий момент утратило свою актуальность. Консенсусные критерии Национального института здоровья (НИН) 2005 г. [4], а далее их пересмотр 2014 г. [5] положили в основу клас-

сификации РТПХ клинико-морфологические признаки, а не календарный срок их появления. Сегодня выделяют следующие формы: классическую оРТПХ — с типичными признаками со стороны кожи, печени, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), возникающими в первые 100 дней после алло-ТГСК; устойчивую, рецидивирующую или позднюю оРТПХ — с типичными клиническими признаками, появившимися после 100-го дня, например после отмены базовой иммуносупрессивной терапии (ИСТ); классическую хрРТПХ — при условии выявления диагностических признаков после 100-го дня; а также синдром перекреста (overlap syndrome), при котором присутствуют признаки как хрРТПХ, так и оРТПХ одновременно. Консенсусный проект NIN 2020 г. [6] выделил отдельный термин «атипичные формы» хрРТПХ, которые охватывают как аллореактивные, так и аутоиммунные механизмы вследствие нарушения иммунной толерантности. Истинная распространенность атипичных форм пока неизвестна, предполагается, что данные варианты будут встречаться относительно редко, однако отсутствие достоверных клинических критериев затрудняет определение частоты данного осложнения. К вариантам атипичных форм хрРТПХ относятся иммунные цитопении, поражение мышц, фасций и суставов в виде отеков, судорог, артралгий, артритов и миозитов, поражение центральной и периферической нервной системы в виде когнитивных дефектов, менингоэнцефалитов, демиелинизирующих заболеваний, васкулитов, нейропатий и миостении Гравис, поражение легких в форме плевропаренхиматозного фиброэластоза, почек, проявляющихся протеинурией, нефротическим синдромом, тубулярными, гломерулярными или интерстициальными заболеваниями, а также перикардальными, плевральными выпотами и асцитом, не имеющих других альтернативных объяснений атипичного проявления [7].

В целях стратификации риска, оценки ответа на лечение и планирования терапии обязательным этапом является оценка тяжести, которая проводится глобально и делит хрРТПХ на легкую, умеренную и тяжелую формы на основе поорганного стадирования выраженности и распространенности изменений со стороны органов-мишеней: кожа, ротовая полость, глаза, ЖКТ, печень, легкие, суставы, фасции и гениталии [4, 5].

Данные трех аспектов — клинический фенотип, число и тип вовлеченных органов, а также глобальная тяжесть хрРТПХ — являются ключевыми факторами прогноза. Глобальная стадия по NIN на момент диагноза является самым мощным предиктором неблагоприятных исходов [8]. Синдром перекреста ассоциирован со значительно худшими показателями общей выживаемости в сравнении с классической формой хрРТПХ [9], что связано с более агрессивным течением и более частым вовлечением в процесс типичных для оРТПХ органов — ЖКТ и печени, что само по себе является негативным прогностическим фактором [10, 11]. Поражение определенных органов-мишеней является независимым прогностическим фактором.

Так, пациенты с бронхооблитерирующим синдромом как типичным проявлением хрРТПХ легких имеют значительное снижение качества жизни, а также демонстрируют низкую эффективность терапии [12, 13].

Основой системной терапии по-прежнему остаются глюкокортикостероидные гормоны (ГКС) в сочетании с оптимизацией базовой ИСТ и интенсивной сопроводительной терапии [14], однако до 50 % педиатрических пациентов оказываются рефрактерными или зависимыми от ГКС, что диктует необходимость поиска эффективных препаратов второй и последующих линий терапии.

В последние годы арсенал средств для лечения стероид-рефрактерной хрРТПХ пополнился таргетными препаратами [15].

Наиболее убедительная доказательная база получена для селективного ингибитора янус-киназ 1-го и 2-го типов руксолитиниба, который в рандомизированном исследовании III фазы REACH3 (NCT03112603) продемонстрировал преимущество по частоте ответов и показателям выживаемости без неудач лечения в сравнении с другой доступной терапией для пациентов старше 12 лет с умеренной и тяжелой стероид-рефрактерной или зависимой хрРТПХ [16]. Однако накопление клинического опыта в младшей возрастной группе, где течение хрРТПХ может иметь особенности, включая долгосрочные исходы, продолжается.

Первым таргетным препаратом, одобренным специально для педиатрической популяции, стал ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб, продемонстрировавший клинически значимую эффективность и приемлемую безопасность у пациентов в возрасте от 1 года до 22 лет в рамках международного многоцентрового исследования фазы I/II iMAGINE (NCT03790332) [17], на основании чего Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) в августе 2022 г. одобрило ибрутиниб для лечения хрРТПХ у детей в возрасте от 1 года.

Особую терапевтическую проблему представляют формы с вовлечением в процесс хрРТПХ органов, ключевым патогенетическим механизмом которых является прогрессирующий фиброз, такие как бронхооблитерирующий синдром или склеродермоподобные изменения кожи. Ответ этих клинических проявлений на терапию как первой, так и второй линией часто остается неудовлетворительным и неустойчивым. Препаратом, который может быть потенциально эффективным в этом контексте, является беломосудил — пероральный селективный ингибитор ROCK2 (Rho-ассоциированной спиральной киназы 2) [18]. Механизм его действия включает подавление провоспалительных сигналов по пути STAT3, смещение баланса в сторону иммунной толерантности за счет увеличения количества регуляторных Т-клеток посредством ингибирования ROCK2-пути, а также прямое антифибротическое действие через модуляцию коллагенового синтеза и активности

фибробластов [19–21]. Первые клинические данные, подтверждающие эффективность белумосудила, были получены в исследовании ROCKstar (NCT03640481) [22] у пациентов старше 18 лет, общая частота ответов составила 74–77 %, при этом наблюдались довольно высокие показатели орган-специфического ответа среди пациентов с вовлечением суставов и фасций, ЖКТ и глаз. В педиатрической практике накопленный опыт пока ограничен. В стадии активного набора пациентов находится проспективное клиническое исследование schoolROCK (NCT07116031), критерием включения в которое является возраст пациентов от 1 года до 18 лет. Также можно найти ряд серий клинических случаев использования белумосудила у детей с довольно широким разбросом показателей эффективности – общий ответ на терапию отмечен от 44 [23] до 100 % [24].

**Целью настоящего исследования** явилась оценка эффективности и безопасности белумосудила у детей и подростков со стероид-рефрактерной или зависимой хрРТПХ в реальной клинической практике на основе объединенного опыта девяти трансплантационных центров Российской Федерации.

### Материалы и методы

В ретроспективный многоцентровой анализ включены 43 пациента в возрасте  $\leq 18$  лет со стероид-рефрактерной или зависимой хрРТПХ, получавших белумосудил в период с 2023 по 2025 г. Учитывая ретроспективный характер исследования, одобрение локальным этическим комитетом не требовалось. Критериями включения были диагноз хрРТПХ согласно критериям НИН 2014 г., рефрактерность или зависимость от ГКС, наличие как минимум одной предыдущей линии системной терапии. Стероид-рефрактерность определялась как прогрессирование хрРТПХ на фоне приема ГКС в дозе  $\geq 1$  мг/кг/сут в течение  $\geq 1$  нед или сохранение активности заболевания на фоне приема ГКС в дозе  $\geq 0,5$  мг/кг/сут (или 1 мг/кг через день) в течение  $\geq 4$  нед.

Белумосудил назначался в стартовой дозе, зависящей от массы тела:  $\leq 15$  кг – 50 мг/сут, 15–40 кг – 100 мг/сут,  $> 40$  кг – 200 мг/сут. Далее доза могла быть скорректирована в связи с развитием токсических осложнений. Ответ на терапию оценивался в соответствии с критериями НИН 2014 г., рассчитывалась частота общего ответа, включающего полный (ПО) и частичный (ЧО) ответы. Оценка безопасности проводилась в соответствии с критериями NCI CTCAE v.5.0. Анализировалась общая частота нежелательных явлений (НЯ), серьезных НЯ, инфекционных осложнений, а также случаи редукции дозы, временного перерыва или постоянной отмены белумосудила.

При статистической обработке полученных данных использовали описательные характеристики (медиана и диапазон (минимум–максимум), абсолютные числа и проценты для категориальных переменных). Статистическую значимость различий между анализируемыми группами оценивали с помощью теста

Фишера и критерия Манна–Уитни для категориальных и количественных характеристик соответственно. Статистический анализ проводили с использованием программных пакетов IBM SPSS Statistics 24.

### Результаты

#### Общая характеристика пациентов

В исследование включены 43 пациента, медиана возраста на момент начала терапии белумосудилом составила 12 (2–18) лет, 24 (56 %) пациента были младше 12 лет.

В выборке преобладали пациенты мужского пола, соотношение мальчиков и девочек составило 30 (70 %) против 13 (30 %).

Основными показаниями к алло-ТГСК были злокачественные ( $n = 34$ ; 79 %) и незлокачественные ( $n = 4$ ; 9 %) заболевания системы кроветворения, нейробластома ( $n = 2$ ; 5 %), врожденные ошибки иммунной системы ( $n = 2$ ; 5 %) и мукополисахаридоз 1-го типа ( $n = 1$ ; 2 %) (таблица).

*Характеристика пациентов: показания к выполнению алло-ТГСК*  
*Patient's characteristics: indications for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*

Диагноз <i>Diagnosis</i>	Число пациентов, <i>n</i> (%) <i>Number of patients, n (%)</i>
Острый лимфобластный лейкоз <i>Acute lymphoblastic leukemia</i>	22 (51,5)
Острый миелоидный лейкоз <i>Acute myeloid leukemia</i>	10 (23,5)
Острый бифенотипический лейкоз <i>Acute biphenotypic leukemia</i>	1 (2)
Миелодиспластический синдром <i>Myelodysplastic syndrome</i>	1 (2)
Приобретенная апластическая анемия <i>Acquired aplastic anemia</i>	1 (2)
Конституциональная апластическая анемия <i>Constitutional aplastic anemia</i>	2 (5)
Врожденные ошибки иммунной системы <i>Congenital defects of the immune system</i>	2 (5)
Дефицит пируваткиназы <i>Pyruvate kinase deficiency</i>	1 (2)
Мукополисахаридоз 1-го типа <i>Type 1 mucopolysaccharidosis</i>	1 (2)
Нейробластома <i>Neuroblastoma</i>	2 (5)

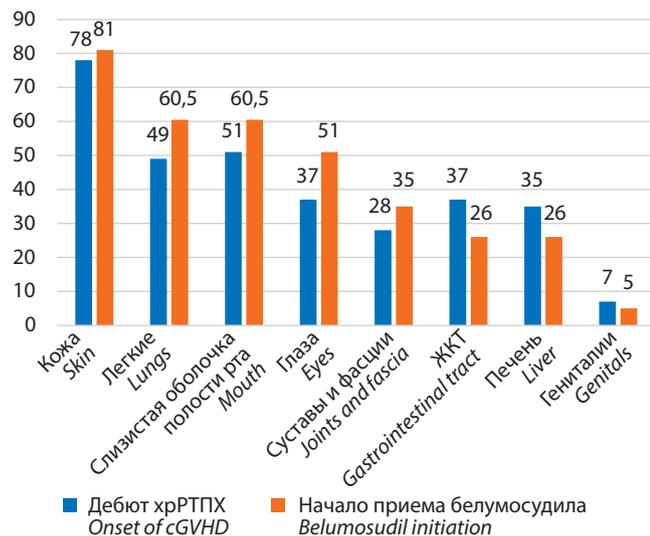
Были использованы гаплоидентичный – 29 (67,5 %), неродственный совместимый – 13 (30,5 %), родственный совместимый – 1 (2 %) доноры.

У 40 (70 %) пациентов хрРТПХ регистрировалась после первой алло-ТГСК, у 13 (30 %) – после повторной.

У 25 (58 %) пациентов зафиксирована оРТПХ в анамнезе, у 13 (30 %) – тяжелые формы (III–IV степени). Распределение по органам-мишеням было следующим: кожа – 22 (88 %) случая, ЖКТ – 17 (68 %), печень – 9 (36 %).

Медиана времени от алло-ТГСК до дебюта хрРТПХ составила 180 (54–1062) дней. У 13 (30 %) пациентов диагностирован синдром перекреста. На

момент дебюта клинических проявлений большинство пациентов имели тяжелую хрРТПХ по критериям NIH ( $n = 35$ ; 81%), в 8 (19%) случаях отмечена хрРТПХ умеренной степени тяжести. Распределение по органам-мишеням было следующим: кожа – 33 (78%) пациента, из них склеродермоподобные изменения – в 14 (32,5%) случаях, слизистая оболочка полости рта – 22 (51%), глаза – 16 (37%), ЖКТ – 16 (37%), легкие – 21 (49%), суставы – 12 (28%), печень – 15 (35%), гениталии – 3 (7%) (рис. 1).



**Рис. 1.** Частота вовлечения органов-мишеней на момент дебюта хрРТПХ и старта терапии белумосудилом

**Fig. 1.** Frequency of target organ involvement at the onset of chronic graft-versus-host disease (cGVHD) and at belumosudil initiation

### Оценка эффективности терапии

Общий ответ достигнут у 28 (65%) пациентов: из них ПО – у 2 (5%), ЧО – у 26 (60%). У 8 (19%) пациентов ответ не был достигнут, в 7 (16%) случаях отмечено прогрессирование заболевания. Наибольшая частота ответов на терапию зарегистрирована при поражении легких, глаз, ЖКТ и слизистых оболочек полости рта (рис. 2).

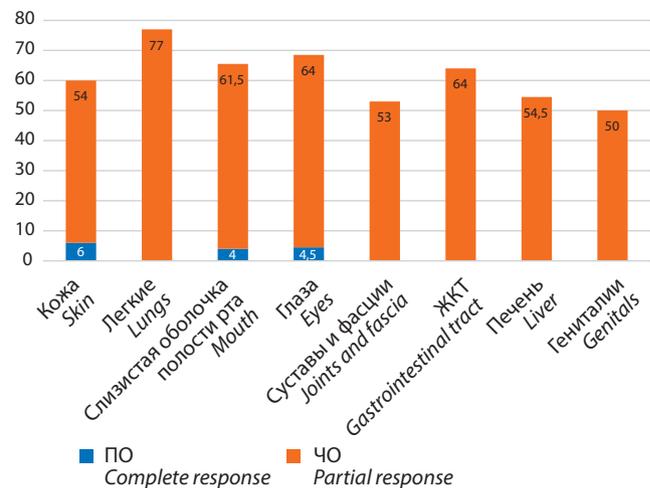
Медиана времени до ответа составила 35 (7–183) дней. На момент анализа данных 28 (65%) пациентов продолжали терапию белумосудилом при медиане продолжительности лечения 148 (14–1005) дней.

НЯ любой степени тяжести зарегистрированы у 30 (70%) пациентов, серьезные НЯ – у 16 (37%). Наиболее частыми вариантами были инфекционные осложнения (56%), гематологическая (37%), неврологическая (21%), печеночная (21%) токсичность, желудочно-кишечные события (19%) и почечная дисфункция (16%).

Редукция дозы белумосудила потребовалась 15 (35%) пациентам, временный перерыв – 9 (21%), постоянная отмена в связи с НЯ – 8 (19%).

### Обсуждение

Белумосудил занимает особое место среди таргетных опций терапии хрРТПХ благодаря механизму, сочетающему иммуномодулирующее и антифибро-



**Рис. 2.** Частота ответов на терапию белумосудилом в зависимости от вовлеченных органов-мишеней

**Fig. 2.** Response rates to belumosudil treatment according to the involved target organs

тическое действия. В доклинических и клинических работах было показано, что ингибирование ROCK2 приводит к снижению Th17 через подавление сигнального пути STAT3 и способствует восстановлению регуляторного звена через STAT5-ассоциированные эффекты, что патогенетически соответствует ключевым звеньям хрРТПХ.

Представленный многоцентровый ретроспективный анализ является одним из первых исследований применения белумосудила в педиатрической популяции пациентов со стероид-рефрактерной хрРТПХ в реальной клинической практике. Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность терапии у детей (частота общих ответов составила 65%), что дополняет существующий пул данных, отражая сопоставимую эффективность с регистрационным исследованием ROCKstar (NCT03640481). В настоящее время сохраняется гетерогенность опубликованных данных. Так, W. Chen et al. [24] описывают 3 пациента в возрасте 12 лет с тяжелой хрРТПХ, у которых был достигнут ЧО на терапии белумосудилом во всех случаях, что сопровождалось снижением дозы ГКС и улучшением показателей качества жизни. В одноцентровом анализе A. Ibrahimova et al. [23], включающем 16 детей и молодых взрослых (медиана возраста – 17 лет, диапазон – 9–39 лет), общий ответ составил лишь 44%. Авторы связывают более низкие показатели эффективности с крайней степенью тяжести пациентов и высокой частотой вовлечения легких в исследуемой когорте.

Анализ орган-специфической эффективности белумосудила в нашем исследовании выявил гетерогенность ответов. Наилучшие показатели были зарегистрированы при поражении легких, ЖКТ, слизистой оболочки полости рта и глаз. Высокая частота ответов при поражении ЖКТ и слизистой оболочки полости рта согласуется с результатами метаанализа K. Rathje et al. (общая частота ответа при поражении

ЖКТ составила 52 %) и исследования Y. Inamoto et al. (ответ при поражении ЖКТ достигал 100 %, а полости рта – 72,2 %) [25, 26]. В отношении поражения легких наши данные демонстрируют более высокую эффективность по сравнению с литературными источниками, где частота составила 32 % и существенно снижалась по мере прогрессирования фиброза [27]. В то же время высокая частота ответов при поражении глаз указывает на возможные возрастные особенности течения хрРТПХ или различия в критериях оценки офтальмологических проявлений. Таким образом, полученные данные подтверждают гетерогенность орган-специфической эффективности белумосудила и обосновывают необходимость стратифицированного подхода к оценке ответа в педиатрических протоколах.

Профиль безопасности белумосудила в нашем исследовании соответствовал ожидаемому для данной категории пациентов. Высокая частота инфекционных осложнений, вероятно, отражает исходную глубокую иммуносупрессию, обусловленную как основным заболеванием, так и множественными предшествующими линиями терапии хрРТПХ, и не может быть однозначно интерпретирована как прямая токсичность белумосудила. Частота гематологической и гепатотоксичности (37 % и 21 % соответственно) была сопоставима с таковой в исследовании ROCKstar.

Ограничения исследования обусловлены ретроспективным дизайном: отсутствием контрольной группы, потенциальным эффектом отбора (назначение преимущественно тяжелым и предлеченным пациентам), вариабельностью сопутствующей терапии, а также ограничениями стандартизации оценки орган-специфических ответов.

### Заключение

Таким образом, представленный многоцентровый анализ подтверждает, что белумосудил является эффективным и безопасным терапевтическим вариантом для педиатрических пациентов со стероид-рефрактерной хрРТПХ, демонстрируя результаты, сопоставимые с таковыми у взрослых и дополняющие ограниченные мировые данные по применению препарата у детей младше 12 лет. Благодаря уникальному механизму действия, сочетающему иммуномодуляцию и антифибротический эффект, белумосудил может рассматриваться как предпочтительный агент у пациентов с фиброзирующими проявлениями хрРТПХ, включая поражение легких и склеродермоподобные изменения кожи. Полученные данные обосновывают необходимость проведения проспективных исследований для уточнения долгосрочных исходов и оптимизации терапевтических подходов в педиатрической популяции.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cooke K.R., Luznik L., Sarantopoulos S., Hakim F.T., Jagasia M., Fowler D.H., van den Brink M.R.M., Hansen J.A., Parkman R., Miklos D.B., Martin P.J., Paczesny S., Vogelsang G., Pavletic S., Ritz J., Schultz K.R., Blazar B.R. The biology of chronic graft-versus-host disease: a task force report from the National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(2):211–34. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.09.023.
- DeFilipp Z., Alousi A.M., Pidala J.A., Carpenter P.A., Onstad L.E., Arai S., Arora M., Cutler C.S., Flowers M.E.D., Kitko C.L., Chen G.L., Lee S.J., Hamilton B.K. Nonrelapse mortality among patients diagnosed with chronic GVHD: an updated analysis from the Chronic GVHD Consortium. *Blood Adv.* 2021;5(20):4278–84. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004941.
- Zeiser R., Blazar B.R. Pathophysiology of chronic graft-versus-host disease and therapeutic targets. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2565–79. doi: 10.1056/NEJMr1703472.
- Filipovich A.H., Weisdorf D., Pavletic S., Socie G., Wingard J.R., Lee S.J., Martin P., Chien J., Przepiorka D., Couriel D., Cowen E.W., Dinndorf P., Farrell A., Hartzman R., Henslee-Downey J., Jacobsohn D., McDonald G., Mittleman B., Rizzo J.D., Robinson M., Schubert M., Schultz K., Shulman H., Turner M., Vogelsang G., Flowers M.E. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(12):945–56. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.
- Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., Williams K.M., Wolff D., Cowen E.W., Palmer J., Weisdorf D., Treister N.S., Cheng G.S., Kerr H., Stratton P., Duarte R.F., McDonald G.B., Inamoto Y., Vigorito A., Arai S., Datile M.B., Jacobsohn D., Heller T., Kitko C.L., Mitchell S.A., Martin P.J., Shulman H., Wu R.S., Cutler C.S., Vogelsang G.B., Lee S.J., Pavletic S.Z., Flowers M.E. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(3):389–401.e1. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
- Cuvelier G.D.E., Schoettler M., Buxbaum N.P., Pinal-Fernandez I., Schmalzing M., Distler J.H.W., Penack O., Santomasso B.D., Zeiser R., Angstwurm K., MacDonald K.P.A., Kimberly W.T., Taylor N., Bilic E., Banas B., Buettner-Herold M., Sinha N., Greinix H.T., Pidala J., Schultz K.R., Williams K.M., Inamoto Y., Cutler C., Griffith L.M., Lee S.J., Sarantopoulos S., Pavletic S.Z., Wolff D. Toward a better understanding of the atypical features of chronic graft-versus-host disease: a report from the 2020 National Institutes of Health consensus project task force. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(8):426–45. doi: 10.1016/j.jct.2022.05.038. Epub 2022 May 31.
- Doering J., Perl M., Weber D., Banas B., Schulz C., Hamer O.W., Angstwurm K., Holler E., Herr W., Edinger M., Wolff D., Fante M.A. Incidence and outcome of atypical manifestations of chronic graft-versus-host disease: results from a retrospective single-center analysis. *Transplant Cell Ther.* 2023;29(12):772.e1–10. doi: 10.1016/j.jct.2023.09.016. Epub 2023 Sep 28. PMID: 37777112.
- Pidala J., Kim J., Anasetti C., Nishihori T., Betts B., Field T., Perkins J. The global severity of chronic graft-versus-host disease, determined by National Institutes of Health consensus criteria, is associated with overall survival and non-relapse mortality. *Haematologica.* 2011;96(11):1678–84. doi: 10.3324/haematol.2011.049841. Epub 2011 Jul 26. PMID: 21791465; PMCID: PMC3208686.
- Gorfinkel L., Raghunandan S., Watkins B., Hebert K., Neuberg D.S., Bratrude B., Betz K., Yu A., Choi S.W., Davis J., Duncan C., Giller N., Grimley M., Harris A.C., Jacobsohn D., Lalefar N., Farhadfar N., Pulsipher M.A., Shenoy S., Petrovic A., Schultz K.R., Yanik G.A.,

- Blazar B.R., Horan J.T., Langston A., Kean L.S., Qayed M. Overlap chronic GVHD is associated with adverse survival outcomes compared to classic chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2024;59(5):680–7. doi: 10.1038/s41409-024-02245-y. Epub 2024 Feb 21. PMID: 38383714; PMCID: PMC11221458.
10. Pidala J., Chai X., Kurland B.F., Inamoto Y., Flowers M.E., Palmer J., Khera N., Jagasia M., Cutler C., Arora M., Vogelsang G., Lee S.J. Analysis of gastrointestinal and hepatic chronic graft-versus-host [corrected] disease manifestations on major outcomes: a chronic graft-versus-host [corrected] disease consortium study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(5):784–91. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.02.001. Epub 2013 Feb 6. Erratum in: *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(2):290. PMID: 23395601; PMCID: PMC3896215.
  11. Grube M., Holler E., Weber D., Holler B., Herr W., Wolff D. Risk factors and outcome of chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation—results from a single-center observational study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(10):1781–91. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.06.020. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27343720.
  12. Rhee C.K., Ha J.H., Yoon J.H., Cho B.S., Min W.S., Yoon H.K., Lee J.W. Risk factor and clinical outcome of bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Yonsei Med J.* 2016;57(2):365–72. doi: 10.3349/ymj.2016.57.2.365. PMID: 26847288; PMCID: PMC4740528.
  13. Fatoum H., Zeiser R., Hashmi S.K. A personalized, organ-based approach to the treatment of chronic steroid-refractory graft-versus-host disease. *Blood Rev.* 2024;63:101142. doi: 10.1016/j.blre.2023.101142. Epub 2023 Nov 11. PMID: 38087715.
  14. Penack O., Marchetti M., Aljurf M., Arat M., Bonifazi F., Duarte R.F., Giebel S., Greinix H., Hazenberg M.D., Kröger N., Mielke S., Mohty M., Nagler A., Passweg J., Patriarca F., Ruutu T., Schoemans H., Solano C., Vrhovac R., Wolff D., Zeiser R., Sureda A., Peric Z. Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol.* 2024;11(2):e147–59. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00342-3. Epub 2024 Jan 3. PMID: 38184001.
  15. Zeiser R. Novel approaches to the treatment of chronic graft-versus-host disease. *J Clin Oncol.* 2023;41(10):1820–4. doi: 10.1200/JCO.22.02256. Epub 2023 Feb 17. PMID: 36800551.
  16. Zeiser R., Russo D., Ram R., Hashmi S.K., Chakraverty R., Middeke J.M., Musso M., Giebel S., Uzay A., Langmuir P., Hamad N., Burock K., Gowda M., Stefanelli T., Lee S.J., Teshima T., Locatelli F. Ruxolitinib in patients with corticosteroid-refractory or corticosteroid-dependent chronic graft-versus-host disease: 3-year final analysis of the phase III REACH3 study. *J Clin Oncol.* 2025;43(23):2566–71. doi: 10.1200/JCO-24-02477. Epub 2025 Jun 25. PMID: 40561385; PMCID: PMC12316163.
  17. Carpenter P.A., Kang H.J., Yoo K.H., Zecca M., Cho B., Lucchini G., Nemecek E.R., Schultz K.R., Stepensky P., Chaudhury S., Oshrine B., Khaw S.L., Harris A.C., Verna M., Zubarovskaya L., Lee Y., Wahlstrom J., Styles L., Shaw P.J., Dalle J.H. Ibrutinib treatment of pediatric chronic graft-versus-host disease: primary results from the phase 1/2 iMAGINE study. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(11):771.e1–10. doi: 10.1016/j.jtct.2022.08.021. Epub 2022 Aug 28. PMID: 36044977.
  18. Blair H.A. Belumosudil: first approval. *Drugs.* 2021;81(14):1677–82. doi: 10.1007/s40265-021-01593-z. Erratum in: *Drugs.* 2021;81(17):2075. doi: 10.1007/s40265-021-01642-7. PMID: 34463931; PMCID: PMC8590654.
  19. Zanin-Zhorov A., Weiss J.M., Nyuydzefe M.S., Chen W., Scher J.U., Mo R., Depoil D., Rao N., Liu B., Wei J., Lucas S., Koslow M., Roche M., Schueller O., Weiss S., Poyurovsky M.V., Tonra J., Hippen K.L., Dustin M.L., Blazar B.R., Liu C.-ju, Waksal S.D. Selective oral ROCK2 inhibitor down-regulates IL-21 and IL-17 secretion in human T cells via STAT3-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(47):16814–9.
  20. Boerma M., Fu Q., Wang J., Loose D.S., Bartolozzi A., Ellis J.L., McGonigle S., Paradise E., Sweetnam P., Fink L.M., Vozenin-Brotons M.-C., Hauer-Jensen M. Comparative gene expression profiling in three primary human cell lines after treatment with a novel inhibitor of Rho kinase or atorvastatin. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008;19(7):709–18.
  21. Lee J.Y., Stevens R.P., Kash M., Zhou C., Koloteva A., Renema P., Paudel S.S., Stevens T. KD025 shifts pulmonary endothelial cell bioenergetics and decreases baseline lung permeability. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2020;63(4):519–30.
  22. Cutler C.S., Lee S.J., Arai S., Rotta M., Zoghi B., Lazaryan A., Ramakrishnan A., DeFilipp Z., Salhotra A., Chai-Ho W., Mehta R., Wang T., Arora M., Pusic I., Saad A., Shah N.N., Abhyankar S., Bachier C., Galvin J., Im A., Langston A., Liesveld J., Juckett M., Logan A., Schachter L., Alavi A., Howard D., Waksal H.W., Ryan J., Eiznhamer D., Aggarwal S.K., Ieyoub J., Schueller O., Green L., Yang Z., Krenz H., Jagasia M., Blazar B.R., Pavletic S. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease (cGVHD) after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar study. *Blood.* 2021;138(22):2278–89.
  23. Ibrahimova A., Ashraf A., Klink G., Teusink-Cross A., Davies S.M., Khandelwal P. Single center experience of belumosudil in children < 12 years, adolescents and young adults. *Transplant Cell Ther* 2025;31(2 Suppl):S305–6. doi: 10.1016/s.2025.01.464.
  24. Chen W., Wang Z., Liu Z., Fu B., Xing T., You J., Hu J. Belumosudil in pediatric patients with chronic graft-versus-host disease after failed multi-line therapy: a case series. *Ann Hematol.* 2025;104(2):1241–7. doi: 10.1007/s00277-024-06128-6. Epub 2024 Dec 11. PMID: 39661130; PMCID: PMC11971124.
  25. Rathje K., Gagelmann N., Heidenreich S., Richter J., Marquard F.E., Massoud R., Klyuchnikov E., Lueck C., Rudolph I., Ayuk F. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Cell Ther.* 2025;S2666-6367(25)01594-5. doi: 10.1016/j.jtct.2025.11.019. Epub ahead of print. PMID: 41241260.
  26. Inamoto Y., Kato K., Kawakita T., Onishi Y., Matsuoka K.I., Shiratori S., Ikegame K., Hiramoto N., Toyosaki M., Katayama Y., Murayama S., Sasagawa Y., Maeda Y., Hatake K., Teshima T. An open-label study of belumosudil, a selective ROCK2 inhibitor, as second or subsequent line of therapy for steroid-dependent/steroid-resistant chronic GVHD. *Am J Hematol.* 2024;99(10):1917–26. doi: 10.1002/ajh.27424. Epub 2024 Jun 27. PMID: 38934629.
  27. DeFilipp Z., Kim H.T., Yang Z. et al. Clinical response to belumosudil in bronchiolitis obliterans syndrome: a combined analysis from 2 prospective trials. *Blood Adv.* 2022;6(24):6263–70. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008095. Erratum in: *Blood Adv.* 2023;7(22):7006. doi: 10.1182/bloodadvances.2023011820. PMID: 37976074; PMCID: PMC10709673.

Статья поступила в редакцию: 04.03.2026. Принята в печать: 18.03.2026.

Article was received by the editorial staff: 04.03.2026. Accepted for publication: 18.03.2026.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2026-13-1-60-68>

## CAR-T- и CAR-NK-терапия в педиатрической онкологии: ВОЗМОЖНОСТИ И ВЫЗОВЫ

**Ф.М. Аббасова<sup>1</sup>, Р.Э. Алиева<sup>1</sup>, К.З. Киталаев<sup>2</sup>, О.В. Полякова<sup>3</sup>**<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 367000, Махачкала, пл. Ленина, 1;<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1**Контактные данные:** Фидан Мусаевна Аббасова [aspirant02@bk.ru](mailto:aspirant02@bk.ru)

Злокачественные заболевания у детей остаются одной из наиболее сложных областей современной онкологии, где даже существенный прогресс в диагностике и стандартных методах лечения не всегда позволяет добиться стойкого контроля над болезнью. За последнее десятилетие особое внимание привлекли клеточные иммунные технологии — прежде всего методы терапии CAR-T- и CAR-NK-клетками, которые открыли возможности точечного воздействия на опухоль и продемонстрировали беспрецедентную эффективность при рецидивирующих В-клеточных лейкозах. CAR-T-клетки позволили изменить прогноз для пациентов, утративших чувствительность к традиционным схемам терапии, а CAR-NK-клетки представили перспективу более безопасной, потенциально универсальной платформы. Однако успешные результаты применения этих технологий при гематологических заболеваниях резко контрастируют с трудностями их использования при солидных опухолях и редких детских онкопатологиях. Гетерогенность антигенов, особенности опухолевой микросреды, низкая инфильтрация и недостаточная персистенция клеток остаются основными барьерами, ограничивающими расширение показаний. Дополнительные вызовы создают иммунотоксичность, вариабельность клинических исходов и сложности производства клеточных продуктов, особенно в педиатрии. В обзоре рассматриваются ключевые механизмы действия методов CAR-терапии, особенности их эффективности и безопасности у детей, а также современные стратегии повышения результативности — от мультиантигенных и тандемных конструкций до комбинированных подходов и методов персонализированного мониторинга. Особое внимание уделяется направлениям будущих исследований, включая биомаркеры ответа, мониторинг минимальной остаточной болезни и интеграцию клеточных технологий с другими видами терапии.

**Ключевые слова:** CAR-T-терапия, CAR-NK-клетки, педиатрическая онкогематология, иммунотоксичность, солидные опухоли, персонализированная иммунотерапия, биомаркеры ответа

**Для цитирования:** Аббасова Ф.М., Алиева Р.Э., Киталаев К.З., Полякова О.В. CAR-T- и CAR-NK-терапия в педиатрической онкологии: возможности и вызовы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(1):60–8.

### Информация об авторах

Ф.М. Аббасова: студентка Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: [aspirant02@bk.ru](mailto:aspirant02@bk.ru); <https://orcid.org/0009-0004-1643-4265>Р.Э. Алиева: студентка Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: [ruba.aliyeva.200@inbox.ru](mailto:ruba.aliyeva.200@inbox.ru); <https://orcid.org/0009-0005-8190-9658>К.З. Киталаев: ординатор ДГМУ, e-mail: [kitalaev.k@mail.ru](mailto:kitalaev.k@mail.ru); <https://orcid.org/0009-0002-6983-5041>О.В. Полякова: к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болезней педиатрического факультета ВолгГМУ, e-mail: [olpolyakova@gmail.com](mailto:olpolyakova@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0001-6006-8136>

### Вклад авторов

Все авторы: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка данных, написание текста статьи, редактирование

## CAR-T and CAR-NK therapies in pediatric oncology: opportunities and challenges

**F.M. Abbasova<sup>1</sup>, R.E. Aliyeva<sup>1</sup>, K.Z. Kitalaev<sup>2</sup>, O.V. Polyakova<sup>3</sup>**<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bldg. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; <sup>2</sup>Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 1 Lenin Square, Makhachkala, 367000, Russia; <sup>3</sup>Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 1 Fallen Fighters Square, Volgograd, 400131, Russia

Malignant diseases in children remain one of the most difficult areas of modern oncology, where even significant progress in diagnosis and standard treatment methods does not always allow for stable disease control. Over the past decade, cellular immune technologies have attracted special attention, primarily CAR-T and CAR-NK therapies, which have opened up the possibilities of targeted effects on tumors and demonstrated unprecedented effectiveness in recurrent B-cell leukemias. CAR-T cells made it possible to change the prognosis for patients who have lost sensitivity to traditional therapy regimens, and CAR-NK presented the prospect of a safer, potentially universal platform. However, the successful results in hematological diseases contrast sharply with the difficulties of using these technologies in solid tumors and rare childhood oncopathologies. Heterogeneity of antigens, features of the tumor microenvironment, low infiltration and insufficient cell persistence remain the main barriers limiting the expansion of indications. Additional challenges include immunotoxicity, variability in clinical outcomes, and complexity in the production of cellular products, especially in pediatrics. The review examines the key mechanisms of action of CAR-therapies, the specifics of their effectiveness and safety in children, as well as modern strategies for improving effectiveness, from multiantigenic and tandem designs to combined approaches and methods of personalized monitoring. Particular attention is being paid to areas of future research, including response biomarkers, monitoring of minimal residual disease, and integration of cellular technologies with other therapies.

**Key words:** CAR-T therapy, CAR-NK cells, pediatric oncohematology, immunotoxicity, solid tumors, personalized immunotherapy, response biomarkers

**For citation:** Abbasova F.M., Alieva R.E., Kitalaev K.Z., Polyakova O.V. CAR-T and CAR-NK therapies in pediatric oncology: opportunities and challenges. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(1):60–8.

**Information about the authors**

F.M. Abbasova: Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, e-mail: aspirant02@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0004-1643-4265>

R.E. Alieva: Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, e-mail: ruba.alieva.200@inbox.ru; <https://orcid.org/0009-0005-8190-9658>

K.Z. Kitalaev: Resident, Dagestan State Medical University, e-mail: kitalaev.k@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0002-6983-5041>

O.V. Polyakova: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases, Faculty of Pediatrics, Volgograd State Medical University, e-mail: olpolyakova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6006-8136>

**Authors' contributions**

All authors: concept and design of research, collection of material, data processing, writing the text of the article, editing

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

## Введение

За последние 10 лет педиатрическая онкология пережила заметный сдвиг: если раньше основной упор делался на химиотерапию и трансплантацию костного мозга, то сегодня все чаще обсуждают клеточные иммунные технологии, включая CAR-T и CAR-NK, которые уже успели изменить судьбу ряда пациентов со злокачественными заболеваниями крови [1–4]. При этом распространенность детских онкогематологических заболеваний остается относительно стабильной: в России ежегодно регистрируется около 3,5–4,0 тыс. новых случаев злокачественных опухолей у детей [5], а в мире – примерно 400 тыс. [6]. Несмотря на развитие диагностики и улучшение поддерживающей терапии, часть заболеваний – особенно рефрактерные формы лейкозов и солидных опухолей – по-прежнему плохо поддаются стандартным подходам, что и вынудило исследователей искать новые пути [3].

Клеточная терапия оказалась одним из таких направлений: успехи применения CAR-T-клеток при В-линейном остром лимфобластном лейкозе сделали их символом современной иммуноонкологии, хотя в педиатрической практике все еще много вопросов о том, насколько устойчивы ответы и можно ли масштабировать такой успех на другие типы опухолей [7]. CAR-NK-клетки, в свою очередь, выглядят более безопасной альтернативой, но пока остаются в пределах экспериментальных платформ – их биология, выживаемость в организме и способность формировать долговременный противоопухолевый эффект до конца не изучены [4–10]. На этом фоне становится очевидно, что детская онкология сталкивается с уникальным парадоксом: технологии стремительно развиваются, но доказательная база в педиатрии все еще фрагментарна [11], а многие механизмы оценки эффективности и токсичности клеточных продуктов у детей отличаются от таковых у взрослых [12].

Особенно остро стоит вопрос воспроизводимости результатов: разные клиники демонстрируют существенно отличающиеся исходы даже при использовании сходных CAR-T-продуктов, что говорит о еще неучтенных биологических и иммунных факторах

[13–15]. К тому же значительная часть данных касается отдельных серий случаев или небольших когорт, тогда как крупные рандомизированные исследования в педиатрической популяции почти отсутствуют. Нельзя забывать и о токсичности: хотя у детей иммунная система зачастую реагирует ярче и быстрее, это же повышает риски тяжелого синдрома высвобождения цитокинов (cytokine release syndrome, CRS) или синдрома нейротоксичности, связанного с иммунными эффекторными клетками (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), а значит, требует отдельных подходов к мониторингу и ведению таких пациентов [16].

Тем не менее именно в таких «неполных» знаниях и кроется актуальность темы: сегодня мы стоим на этапе, когда клеточная терапия обещает изменить ландшафт педиатрической онкологии, но, прежде чем это произойдет, необходимо понять, какие барьеры мешают ее широкому внедрению [17].

**Цель данного обзора** – систематизировать имеющиеся данные о CAR-T- и CAR-NK-терапии при детских онкологических заболеваниях, проанализировать их возможности, риски и нерешенные вопросы, а также очертить направления, которые требуют дальнейшего исследования, чтобы клеточная терапия стала не экспериментом, а рутинной и безопасной частью детской онкологической практики.

## История развития и принципы CAR-T- и CAR-NK-терапии

Несмотря на то, что классические методы борьбы с раком долгое время оставались основой терапии, именно появление первых идей о создании химерных антигенных рецепторов (chimeric antigen receptor, CAR) задало новый вектор, предложив способ буквально «перепрограммировать» иммунные клетки так, чтобы они распознавали опухоль не по косвенным признакам, а напрямую [18, 19]. Постепенное развитие конструкции CAR – от простых рецепторов первого поколения с одним сигнальным доменом до более сложных версий, включающих коактивацию и даже встроенную передачу цитокиновых сигналов, – показало, что можно управлять силой и качеством

иммунного отклика почти так же, как инженеры настраивают работу электронных схем [20–23]. CAR-T-терапия стала первым крупным доказательством этого подхода: модифицированные Т-клетки получили возможность узнавать специфический антиген на опухолевых клетках, активироваться при контакте с ним и разворачивать мощный цитотоксический ответ, хотя именно эта сила и приводила к известным проявлениям токсичности вроде CRS [24]. Но параллельно стало ясно, что Т-клетки – не единственная платформа, и появление CAR-NK-терапии открыло новое направление, где врожденная цитотоксичность NK-клеток и их способность действовать без распознавания главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex) позволили по-новому взглянуть на баланс эффективности и безопасности [25]. CAR-NK-клетки, сохраняя структуру CAR с теми же ключевыми частями – scFv-доменом, шарниром, трансмембранным фрагментом и внутриклеточными сигнальными элементами – работают мягче, не вызывая выраженной цитокиновой бури, и при этом обходятся без риска реакции «трансплантат против хозяина» [19], что делает их привлекательными для аллогенных технологий “off-the-shelf” («готовые к использованию») [26, 27].

Одновременно с этим стало понятнее, почему CAR-подход выделяется среди другой иммунотерапии: он не просто усиливает иммунный ответ, а создает новый путь активации клеток, минуя сложные физиологические механизмы презентации антигена, из-за которых опухоли часто избегают иммунного надзора [28]. И сейчас, когда накапливается опыт работы с разными платформами – от Т- до NK-клеток – становится очевидно, что история развития CAR-технологий – это не просто эволюция конструкций, а постепенное сближение биологии и инженерии, где каждая новая модификация приближает нас к более точным и безопасным способам подавления опухолевого роста.

#### **Состояние применения технологий CAR-T и CAR-NK в педиатрической онкологии и онкогематологии**

Несмотря на то, что методы терапии CAR-T- и CAR-NK-клетками уже успели зарекомендовать себя как одни из самых перспективных направлений современной педиатрической онкологии и онкогематологии, реальная картина их применения остается крайне неоднородной [29, 30]. У детей с В-клеточными лейкозами именно CAR-T-клетки стали тем терапевтическим инструментом, который впервые позволил добиться устойчивых ремиссий даже у пациентов со множеством предшествующих линий терапии, и этот успех уже подтвержден регистрационными удостоверениями препаратов и большим массивом клинических данных [31]. Но как только речь заходит о солидных опухолях или более редких вариантах лимфом, картина заметно меняется: здесь удачные случаи скорее выглядят как единичные демонстрации тех-

нической реализуемости, чем как воспроизводимое решение, и большинство ответов остаются кратковременными даже при сложных инженерных подходах.

CAR-NK-клетки на этом фоне воспринимаются как более безопасная альтернатива: у них ниже риск CRS и ICANS, они потенциально подходят для применения “off-the-shelf” и демонстрируют первые признаки эффективности при рецидивирующих гематологических заболеваниях [32]. Тем не менее их клинический опыт пока ограничен небольшими когортами, а устойчивость и способность закреплять длительный эффект все еще далеки от того уровня, который показали CAR-T-клетки при лейкозах [33]. В итоге складывается парадоксальная ситуация: одни заболевания уже имеют почти зрелую терапевтическую платформу, тогда как другие все еще находятся в стадии ранних исследований, и эта асимметрия подчеркивает, насколько важны дальнейшие усилия в оптимизации конструкций, поиске новых мишеней и изучении биологии ответа [34, 35]. Именно эта динамика – от устойчивого применения к экспериментальной зоне – лучше всего отражает текущее состояние CAR-T- и CAR-NK-терапии в педиатрии и подводит к необходимости системного анализа достигнутых результатов и сохраняющихся вызовов (табл. 1).

Рассмотрев эти данные, становится ясно, что даже при впечатляющем прогрессе обе технологии пока далеки от идеального баланса эффективности и безопасности, особенно в педиатрии, где требования к терапии намного строже. Поэтому дальше стоит рассмотреть вопрос о самой уязвимой стороне этих методов – иммунотоксичности – и тех способах, которые помогают хотя бы частично держать ее под контролем.

#### **Иммунотоксичность и безопасность: проблемы и пути управления**

Несмотря на то, что CAR-T- и CAR-NK-клетки произвели настоящий переворот в педиатрической онкологии, их использование быстро показало, что усиленная иммунная система может обернуться не только мощным противоопухолевым эффектом, но и серьезной токсичностью, которую приходится постоянно держать под контролем [36, 37]. Одной из главных проблем остается CRS: когда клетки начинают слишком активно «атаковать», организм ребенка буквально захлестывает волна воспалительных сигналов, поднимая температуру, нарушая давление и иногда требуя неотложной помощи [38, 39]. Почти так же непредсказуемо развивается и ICANS, когда на фоне воспаления страдает нервная система, ребенок становится заторможенным, не может связно говорить или даже впадает в судорожный эпизод, и врачи должны реагировать почти мгновенно [40, 41]. Дополнительные сложности создают эффекты “on-target”/“off-tumor”, когда клетки терапии распознают антиген не только на опухоли, но и на здоровых тканях, что в педиатрии особенно критично из-за незрелости

**Таблица 1.** Текущее состояние применения CAR-T- и CAR-NK-клеток в педиатрической онкологии и онкогематологии  
**Table 1.** Current status of CAR-T and CAR-NK cells use in pediatric oncology and oncohematology

Категория <i>Category</i>	CAR-T-клетки <i>CAR-T cells</i>	CAR-NK-клетки <i>CAR-NK cells</i>	Примеры клинических данных <i>Examples of clinical data</i>	Ключевые ограничения <i>Key constraints</i>
Основные области применения <i>Main application areas</i>	Преимущественно при В-клеточных лейкозах <i>Mainly for B-cell leukemia</i>	Ранние клинические исследования при гематологических опухолях <i>Early clinical studies in hematological tumors</i>	Устойчивые ремиссии у пациентов с рецидивирующим/резистентным В-клеточным острым лимфобластным лейкозом, первые клинические исследования при лимфомах <i>Sustained remissions in patients with recurrent/resistant B-cell acute lymphoblastic leukemia, the first clinical trials in lymphomas</i>	Ограниченная эффективность при солидных опухолях, вариабельность клинического ответа <i>Limited efficacy in solid tumors, variability of clinical response</i>
Эффективность при солидных опухолях <i>Efficacy in solid tumors</i>	Низкая воспроизводимость, преимущественно кратковременные ответы <i>Low reproducibility, predominantly short-term responses</i>	Экспериментальные данные, отдельные признаки активности <i>Experimental data, individual signs of activity</i>	Пилотные исследования при глиобластоме и нейробластоме <i>Pilot studies in glioblastoma and neuroblastoma</i>	Проблемы инфильтрации опухоли и антигенная гетерогенность <i>Problems of tumor infiltration and antigenic heterogeneity</i>
Профиль безопасности <i>Security profile</i>	Высокий риск CRS и ICANS <i>High risk of CRS and ICANS</i>	Низкий риск CRS и ICANS, благоприятный профиль безопасности <i>Low risk of CRS and ICANS, favorable security profile</i>	CAR-T: необходимость интенсивного мониторинга. CAR-NK: отсутствие тяжелых токсических реакций <i>CAR-T: the need for intensive monitoring. CAR-NK: no severe toxic reactions</i>	Ограничения дозирования и необходимость строгого контроля при CAR-T <i>Dosage limitations and the need for strict monitoring in CAR-T</i>
Производство и доступность <i>Production and availability</i>	Аутологичные продукты, длительный и дорогостоящий производственный цикл <i>Autologous products, long and expensive production cycle</i>	Аллогенные платформы, потенциал “off-the-shelf”-терапии <i>Allogeneic platforms, the potential of “off-the-shelf” therapy</i>	CAR-T: индивидуальное изготовление. CAR-NK: одна партия (например, из пуповинной крови) → десятки–сотни доз <i>CAR-T: customized production. CAR-NK: one batch (for example, from cord blood) → tens to hundreds of doses</i>	Высокая стоимость CAR-T, сложности стабильной трансдукции NK-клеток <i>High cost of CAR-T, difficulties of stable NK cell transduction</i>
Устойчивость и персистенция <i>in vivo</i> <i>In vivo stability and persistence</i>	Длительная персистенция, ответы могут сохраняться годами <i>Long-term persistence, responses can persist for years</i>	Ограниченная продолжительность жизни NK-клеток <i>in vivo</i> <i>Limited lifetime of NK cells in vivo</i>	CAR-T: длительные ремиссии. CAR-NK: первые данные о персистенции >1 года при экспрессии или экзогенной поддержке IL-15 <i>CAR-T: long-term remissions. CAR-NK: first data on persistence &gt;1 year with expression or exogenous support of IL-15</i>	Необходимость дополнительной инженерии CAR-NK для усиления персистенции <i>The need for additional CAR-NK engineering to enhance persistence</i>
Технологические особенности CAR <i>Technological features of the CAR</i>	Развитые конструкции CAR (2–5-го поколения) с CD3ζ и костимуляторными доменами Developed CAR constructs (2 <sup>nd</sup> –5 <sup>th</sup> generation) with CD3ζ and costimulatory domains	CAR-конструкции, адаптированные под сигнальные пути NK-клеток <i>CAR-constructs adapted to NK cell signaling pathways</i>	CAR-T: многокомпонентные сигнальные домены. CAR-NK: использование DAP10/DAP12 как внутриклеточных адаптеров <i>CAR-T: multicomponent signaling domains. CAR-NK: using DAP10/DAP12 as intracellular adapters</i>	Недостаточная оптимизация CAR-сигналинга под биологию NK-клеток <i>Insufficient optimization of CAR signaling for NK cell biology</i>

**Note.** CRS – cytokine release syndrome; ICANS – immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome.

органов и низкого физиологического резерва [42]. К тому же дети зачастую реагируют сильнее взрослых: их иммунная система активнее, а значит, и риск бурного CRS или тяжелой токсичности выше, поэтому мониторинг здесь приходится проводить буквально по часам. Все это заставляет клиницистов заранее продумывать меры предосторожности – от корректировки дозы до профилактического введения противосудорожных препаратов и готовности в любой момент применить тоцилизумаб или стероиды [43–45].

Важной частью безопасности становится и тщательное наблюдение за лабораторными показателями – ферритин, С-реактивный белок, цитокины, коагулограмма – эти данные позволяют уловить первые намеки на начинающийся криз. При этом даже на фоне всех рисков терапия остается крайне ценной, и задача специалистов – не отменять ее из-за страхов, а научиться управлять ее силой так, чтобы польза значительно превышала опасность [46, 47]. Именно

поэтому сегодня так много усилий направлено на создание более «попкорных» клеток: с переключателями, генетическими предохранителями и возможностью временно ослаблять активность в моменты опасной иммуноактивации. В конечном счете вся работа вокруг безопасности CAR-T и CAR-NK у детей сводится к поиску баланса между мощностью терапии и хрупкостью маленького пациента – баланса, который становится все реальнее по мере того, как накапливается опыт и совершенствуются методы контроля [48].

### Барьеры для применения технологий CAR-T и CAR-NK при солидных опухолях и редких детских онкопатологиях

Несмотря на огромный интерес к клеточным технологиям, именно солидные опухоли и редкие детские онкопатологии чаще всего становятся тем полем, где CAR-T и CAR-NK сталкиваются с наибольшим количеством препятствий: в этих опухолях редко суще-

стует единый антиген, равномерно выраженный всеми клетками, и эта гетерогенность буквально лишает терапию четкой точки приложения. Даже когда подходящая мишень найдена, оказывается, что уровень ее экспрессии слишком низкий или нестабильный, и модифицированные клетки просто не могут удерживать устойчивый противоопухолевый сигнал [32]. При этом сама опухолевая микросреда работает против терапии: плотный стромальный матрикс, гипоксия, обилие подавляющих иммунных клеток – все это создает среду, в которой CAR-T- и CAR-NK-клетки быстро теряют активность. Не легче и вопрос проникновения: T- и NK-клетки физически с трудом добиваются до очагов в глубине новообразования, особенно в детских опухолях, где тканевые барьеры выражены даже сильнее [48].

Даже если клеткам удастся пробиться внутрь, они не всегда способны долго там существовать: персистенция у CAR-T снижена из-за постоянной экспозиции подавляющих факторов, а CAR-NK, хотя и безопаснее, вообще склонны быстро исчезать из организма. Нередко опухоль активно «учится» сопротивляться терапии – меняет экспрессию антигенов, перестраивает сигнальные пути, вырабатывает факторы, блокирующие иммунный ответ, что превращает CAR-подходы в гонку, где опухоль делает новые шаги быстрее, чем терапия успевает адаптироваться. Особенно остро это проявляется при редких детских опухолях, где мутационная нагрузка низкая, антигены однообразны, а биология новообразования настолько своеобразна, что стандартные стратегии почти всегда требуют доработки [49]. В конечном итоге складывается ощущение, что проблема здесь не в самих CAR-технологиях, а в том, что солидные опухоли создают слишком много уровней защиты – и биологических, и структурных, и функциональных. Поэтому именно понимание этих барьеров, а не только совершенствование конструкций CAR становится ключом к тому, чтобы данные методы когда-нибудь стали по-настоящему рабочими в педиатрической онкологии.

#### **Стратегии улучшения эффективности: мультиантигенные, тандемные, логические конструкции, комбинированные схемы**

Понимание того, как устроена молекула CAR, стало основой для развития более сложных стратегий, и сегодня к базовой трехкомпонентной архитектуре – распознающей области, трансмембранному сегменту и внутриклеточному домену – добавляются элементы, позволяющие клеткам действовать точнее и гибче [50]. Постепенный переход от простых конструкций к мультиантигенным и тандемным CAR появился именно тогда, когда стало ясно, что одной мишени для устойчивого контроля над опухолью часто недостаточно [24]. На этом фоне получили развитие тандемные CAR и би- или мультиспецифические системы, которые способны удерживать давление на опухоль сразу по нескольким антигенам и тем самым

снижать риск ее «ухода». Параллельно формируются и логические конструкции, работающие по принципам “and”, “or” или “not”, позволяя клеткам активироваться только при нужной комбинации сигналов и избегать ненужной токсичности [41].

Дополнительно к инженерным решениям все большее внимание уделяется комбинированным стратегиям, где CAR-клетки сочетают с химио-, радиотерапией, таргетными препаратами или иммуномодуляторами, усиливающими их проникновение в агрессивную микросреду опухоли и выживаемость в ней [42]. Такие схемы рассматриваются как способ поддержать CAR-клетки там, где они обычно быстро истощаются, например, при солидных опухолях с плотной стромой и низкой экспрессией мишеней [43]. Отдельное направление – использование метаболических модуляторов, которые помогают клеткам сохранять функциональность в условиях гипоксии и иммунного давления [44]. Все это постепенно формирует новую логику терапии, где эффективность определяется не только конструкцией CAR, но и тем, насколько продуманно выстроено взаимодействие разных подходов внутри одного лечения.

#### **Проблемы доступности, логистики и производства: от клиники до реальной жизни**

Несмотря на то, что CAR-T-терапия стала символом прорыва в лечении тяжелых В-клеточных заболеваний, ее путь от клиники до реальной жизни оказался куда сложнее, чем ожидалось, прежде всего из-за отсутствия единой стандартизации и огромных различий между производственными площадками [44]. Масштабируемое производство до сих пор остается узким местом: каждая партия делается «под пациента», что увеличивает стоимость и делает процесс зависимым от логистики, сроков и качества исходных клеток. Появление аллогенных CAR-продуктов вселяет надежду на переход к формату “off-the-shelf”, но массовой реальностью эта технология станет только тогда, когда удастся решить вопросы иммунной совместимости и минимизировать риск отторжения [47]. Даже при всех технологических улучшениях терапия остается настолько дорогой, что доступ к ней определяется не столько медицинскими показаниями, сколько возможностями системы здравоохранения и самой семьи.

Проблема усугубляется тем, что проводить CAR-T-терапию могут лишь крупные медицинские центры с достаточным опытом, обученным персоналом и отработанными протоколами управления токсичностью, а это автоматически исключает множество регионов и целых стран [50]. В педиатрии эти сложности только усиливаются: дети часто нуждаются в более гибкой логистике, дополнительной поддержке и быстрых производственных циклах, потому что агрессивные опухоли у них прогрессируют быстрее. Даже если технология работает, в реальной практике нередко невозможно поймать «окно», когда ребенок

достаточно стабилен, чтобы дождаться выпуска клеточного продукта [46]. Все это делает очевидным, что без упрощения производственной цепочки, расширения сети подготовленных медицинских центров и реального удешевления клеточных технологий применение даже самых передовых CAR-T и CAR-NK останется терапией для избранных, а не для тех, кому они действительно необходимы.

#### **Будущие направления и перспективы: клинические исследования, персонализация, интеграция с другими видами терапии, биомаркеры ответа и резистентности**

Постепенно становится очевидным, что дальнейшее развитие CAR-T и CAR-NK опирается не только на инженерные решения, но и на умение тонко «читать» биологию пациента, и именно поэтому растет интерес к биомаркерам, которые могли бы заранее подсказать, как поведет себя терапия в каждом конкретном случае [15]. В своих работах исследователи все чаще пытаются понять, как связаны ранние иммунные сигнатуры, динамика цитокинов и профиль минимальной остаточной болезни (minimal residual disease, MRD) с длительностью ответа, потому что без надежных инструментов мониторинга невозможно ни вовремя вмешаться при угрозе рецидива, ни реально говорить о персонализированных схемах. Параллельно развивается другой пласт — комбинированные подходы, где CAR-клетки соединяют с антителами, молекулами, онколитическими вирусами или даже локальной радиотерапией, пытаясь прорвать устойчивость опухоли и ее агрессивное микроокружение, особенно при солидных новообразованиях [20]. Все чаще звучит мысль, что эффективность CAR-терапии упирается не в сам рецептор, а в способность клеток пережить давление опухолевой ниши и не «выгореть» раньше времени. Поэтому растет интерес к стратегиям, которые поддерживают долговечность CAR-популяций — от оптимизации костимуляции до поиска метаболических маркеров истощения [27].

На этом фоне клинические исследования постепенно смещаются от простой проверки «работает или нет» к более тонким вопросам: какие пациенты выигрывают сильнее, в каких точках вмешиваться, и как объединять данные иммунного мониторинга с молекулярным профилем опухоли [43]? Исследователи все активнее говорят о том, что нам нужны не просто новые конструкции, а система ранних предикторов, которая позволит предугадывать устойчивость ответа и своевременно корректировать терапию. Большой интерес вызывает и тема долгосрочных исходов: все больше пациентов живут после CAR-терапии годами, но мы пока плохо понимаем, какие иммунные следы остаются и что определяет стабильность ремиссии. В итоге происходит движение в сторону более «слоистого» понимания ответа, где учитывают и MRD, и состав иммунных клеток, и характеристики опухолевой среды, а терапевтический курс становится скорее адаптивным процессом, чем фиксированным

протоколом [48]. Именно поэтому в табл. 2 мы обобщили ключевые направления, которые уже формируют будущую логику развития CAR-терапии — от биомаркеров и персонализации до комбинированных подходов и изучения микроокружения.

Совокупность представленных данных показывает, что будущее CAR-терапии все больше определяется способностью точно учитывать биологию опухоли, состояние иммунной системы и динамику ответа в реальном времени. Такое направление развития уже сейчас задает новую траекторию — от универсальных схем к гибким персонализированным подходам, опирающимся на биомаркеры, мониторинг MRD и глубокое понимание иммунного микроокружения.

#### **Заключение**

За последние годы клеточные иммунные технологии перестали быть исключительно экспериментальными и постепенно превратились в один из ключевых инструментов современной педиатрической онкологии и онкогематологии. Наибольший прогресс достигнут в терапии рецидивирующих и рефрактерных В-клеточных лейкозов, где применение CAR-T уже позволило добиться высоких показателей полной ремиссии и долгосрочного контроля заболевания у детей, исчерпавших все другие возможности лечения. Параллельно формируются данные и о CAR-NK, которые подтверждают более мягкий профиль безопасности и потенциал для создания универсальных продуктов “off-the-shelf”, хотя устойчивость ответа у них пока заметно ниже.

Несмотря на эти успехи, остается очевидным, что обе технологии проходят стадию активного становления, а клиническая практика сталкивается с целым рядом нерешенных задач. Прежде всего речь идет о токсичности: CRS, нейровоспалительные осложнения, а также эффекты “on-target”/“off-tumor” требуют постоянного баланса между терапевтической силой и безопасностью, особенно в педиатрии, где иммунный ответ зачастую ярче, а физиологические резервы — меньше. Важным остается и вопрос стандартизации: разные медицинские центры демонстрируют неодинаковые результаты, что указывает на значительную роль иммунного профиля пациента, состава клеточного продукта и особенностей опухолевой биологии.

Еще более серьезные вызовы возникают при попытке перенести успехи CAR-терапии на солидные опухоли и редкие детские онкопатологии. Гетерогенность антигенов, плотная микросреда, низкая инфильтрация и быстрое истощение клеток — все это делает терапию нестабильной и мало прогнозируемой. Именно поэтому инженерные решения — мультиантигенные и тандемные конструкции, логические схемы активации, комбинированные подходы с иммуномодуляторами и таргетными агентами — стали одним из главных направлений развития, позволяя преодолевать механизмы уклонения опухоли и усиливать устойчивость CAR-клеток.

**Таблица 2.** Перспективные направления клинического развития и научных исследований CAR-T и CAR-NK

**Table 2.** Promising areas of clinical development and scientific research of CAR-T и CAR-NK

Направление <i>Direction</i>	Ключевые задачи <i>Key tasks</i>	Что необходимо исследовать <i>What needs to be investigated</i>	Перспективный эффект <i>Promising effect</i>
Биомаркеры ответа и резистентности <i>Biomarkers of response and resistance</i>	Определение надежных предикторов эффективности и токсичности <i>Identification of reliable predictors of efficacy and toxicity</i>	Генетические и эпигенетические сигнатуры, динамика цитокинов, маркеры истощения Т-клеток <i>Genetic and epigenetic signatures, cytokine dynamics, markers of T cell depletion</i>	Персонализированный подбор терапии, раннее выявление риска рецидива <i>Personalized selection of therapy, early detection of the risk of relapse</i>
Мониторинг MRD <i>MRD Monitoring</i>	Отслеживание глубины ответа и скрытых клонов <i>Tracking response depth and hidden clones</i>	Сверхчувствительные NGS методы, ctDNA, иммунные профили <i>Hypersensitive NGS methods, ctDNA, immune profiles</i>	Своевременная коррекция терапии, предотвращение поздних рецидивов <i>Timely correction of therapy, prevention of late relapses</i>
Интеграция с другими видами терапии <i>Integration with other types of therapy</i>	Повышение устойчивости и продолжительности ответа <i>Increased resilience and response time</i>	Комбинации с checkpoint-ингибиторами, таргетными препаратами, онколитическими вирусами <i>Combinations with checkpoint inhibitors, targeted drugs, oncolytic viruses</i>	Преодоление резистентности и усиление инфильтрации опухоли <i>Overcoming resistance and increasing tumor infiltration</i>
Оптимизация устойчивости CAR-клеток <i>Optimization of CAR cell resistance</i>	Продление жизни и функциональности CAR-популяций <i>Prolonging the life and functionality of CAR populations</i>	Метаболические маркеры истощения, улучшенная костимуляция, инженерия устойчивости <i>Metabolic markers of exhaustion, improved costimulation, resistance engineering</i>	Более стабильная ремиссия и снижение частоты повторных вмешательств <i>More stable remission and lower frequency of repeat interventions</i>
Иммунное микроокружение <i>The immune microenvironment</i>	Понимание влияния опухолевой ниши на активность клеток <i>Understanding the effect of the tumor niche on cell activity</i>	Интерфероновые сигнатуры, пути подавления, механизмы иммунного уклонения <i>Interferon signatures, ways of suppression, mechanisms of immune evasion</i>	Создание условий для успешной инфильтрации и активации CAR-клеток <i>Creating conditions for successful infiltration and activation of CAR cells</i>
Комбинированные подходы для солидных опухолей <i>Combined approaches for solid tumors</i>	Преодоление гетерогенности и низкой экспрессии мишеней <i>Overcoming heterogeneity and low expression of targets</i>	Мультиантигенные конструкции, тандемные CAR, логические схемы активации <i>Multiantigenic constructions, tandem cars, logical activation schemes</i>	Увеличение эффективности там, где стандартные методы мало работают <i>Increasing efficiency where standard methods don't work well</i>
Персонализация терапии <i>Personalization of therapy</i>	Сопоставление иммунного профиля с оптимальной стратегией лечения <i>Comparing the immune profile with the optimal treatment strategy</i>	Интеграция биомаркеров, MRD, генетики опухоли, клинических факторов <i>Integration of biomarkers, MRD, tumor genetics, and clinical factors</i>	Точные терапевтические решения для конкретного пациента <i>Precise therapeutic solutions for a specific patient</i>
Долгосрочные исходы <i>Long-term outcomes</i>	Изучение факторов стойкой ремиссии <i>Studying the factors of persistent remission</i>	Иммунная память, поздняя токсичность, устойчивость CAR-клеток <i>Immune memory, late toxicity, CAR cell resistance</i>	Улучшение стратегий длительного наблюдения <i>Improving long-term surveillance strategies</i>

Note. MRD – minimal residual disease.

Не менее важной задачей становится понимание того, как предсказывать эффективность и токсичность. Биомаркеры раннего иммунного ответа, генетические сигнатуры, динамика MRD и характеристика опухолевой ниши постепенно формируют основу персонализированного подхода, позволяя не только оптимизировать выбор терапии, но и своевременно корректировать ее в зависимости от клинической динамики. Это особенно важно в условиях, когда долгосрочные исходы после клеточной терапии все еще изучены не в полной мере, а механизм стойкой ремиссии у детей остается предметом интенсивных исследований.

Наконец, существует и прикладная проблема – доступность. Производство CAR-клеток требует времени, ресурсов и сложной логистики, что ограничивает возможность широкого внедрения, особенно в педиатрии, где каждая неделя может оказаться

критичной. Развитие аллогенных платформ и удешевление процессов остаются ключом к тому, чтобы инновации стали реальной частью практики, а не привилегией отдельных медицинских центров.

В целом анализ показывает, что клеточная иммунная терапия уже стала важным инструментом в лечении детских злокачественных заболеваний, однако для ее полноценного интегрирования в клиническую практику необходимы дальнейшие усилия в области инженерии CAR-конструкций, стандартизации производства, поиска биомаркеров, оптимизации безопасности и разработки комбинированных подходов. Технологии CAR-T и CAR-NK продолжают развиваться в направлении все более точных, адаптивных и персонализированных систем лечения, и именно это позволяет рассматривать их как одно из наиболее перспективных направлений будущей педиатрической онкологии.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Шпакова Д.В. Преодоление рецидивов и токсичности: анализ клинического опыта применения CAR-T-терапии у детей с ОЛЛ. *Вестник науки*. 2025;5-1(6(87)):945–55. [Shpakova D.V. Overcoming relapses and toxicity: an analysis of the clinical experience of CAR-T therapy in children with ALL. *Vestnik nauki = Bulletin of Science*. 2025;5-1(6(87)):945–55. (In Russ.)].
2. Грибкова И.В., Завьялов А.А. Фармакоэкономический анализ терапии CAR-T-клетками при диффузной В-крупноклеточной лимфоме и В-линейных острых лимфобластных лейкозах. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2022;15(2):205–12. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-205-212. [Gribkova I.V., Zavyalov A.A. Pharmacoeconomic analysis of CAR-T cell therapy in diffuse large B-cell lymphoma and B-Lineage acute lymphoblastic leukemias. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*. 2022;15(2):205–12. (In Russ.)].
3. Ершов А.В., Демьянов Г.В., Насруллаева Д.А., Радкевич Е.Р., Долгих В.Т., Сидорова Н.В., Валиев Т.Т., Ефимова М.М., Мачнева Е.Б., Киргизов К.И., Киселевский М.В., Манасова З.Ш. Новейшие тенденции в совершенствовании CAR-T-клеточной терапии: от лейкозов к солидным злокачественным новообразованиям. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021;8(2):84–95. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-84-95. [Ershov A.V., Demyanov G.V., Nasrullaeva D.A., Radkevich E.R., Dolgikh V.T., Sidorova N.V., Valiev T.T., Efimova M.M., Machneva E.B., Kirgizov K.I., Kiselevsky M.V., Manasova Z.Sh. The latest trends in improving CAR-T cell therapy: from leukemia to solid malignant tumors. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021;8(2):84–95. (In Russ.)].
4. Киселева Я.Ю., Шишкин А.М., Иванов А.В., Кулинич Т.М., Боженко В.К. CAR-терапия солидных опухолей: перспективные подходы к модулированию противоопухолевой активности CAR-T-лимфоцитов. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2019;(5):5–13. doi: 10.24075/vrgmu.2019.066. [Kiseleva Ya.Yu., Shishkin A.M., Ivanov A.V., Kulich T.M., Bozhenko V.K. CAR T-cell therapy of solid tumors: promising approaches to modulating antitumor activity of CAR T cells. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Russian State Medical University*. 2019;(5):5–13. (In Russ.)].
5. Mednet. Available at: <https://mednet.ru/> (accessed 01.12.2025).
6. World Health Organization. Children: cancer (Fact sheet). Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/children-cancer> (accessed 01.12.2025).
7. Wang T., He T., Ma L., Yang Y., Feng R., Ding Y., Shan Y., Bu B., Qi F., Wu F., Lu X.-A., Liu H. Clinical outcomes of BCMA CAR-T cells in a multiple myeloma patient with central nervous system invasion. *Front Oncol*. 2022;12:854448. doi: 10.3389/fonc.2022.854448.
8. Jetani H., Navarro-Bailón A., Maucher M., Frenz S., Verbruggen C., Yeguas A., Vidrales M.B., González M., Rial Sabrido J., Kraus S., Mestermann K., Thomas S., Bonig H., Luu M., Monjezi R., Mouggiakakos D., Sauer M., Einsele H., Hudecek M. Siglec-6 is a novel target for CAR T-cell therapy in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2021;138(19):1830–42. doi: 10.1182/blood.2020009192.
9. Pérez-Amill L., Armand-Ugón M., Peña S., Casals M., Santos C., Frigola G., Minguela Puras A., Bataller A., Casanovas B., Álamo J., Uribe M., Sanchez D., Tirado N., Bueno C., Romecín P., Menendez P., Martínez A., Rovira M., Esteve J., Klein-González N. CD84: a novel target for CAR T-cell therapy for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2022;140(Suppl):7379–81. doi:10.1182/blood-2022-165339.
10. Zhao X., Lv M., Wang Y., Ding Y.-Y., Zhou Z., Wang J., Zheng H.L., Zhao X., Lin X., Huang X.J. LILRB4 synthetic T-cell receptor and antigen receptor-T (STAR-T) for refractory/relapsed acute myeloid leukemia: first-in-human phase I clinical trial. *Blood*. 2024;144(Suppl 1):4831. doi: 10.1182/blood-2024-207297.
11. Li Z., Deng M., Huang F., Jin C., Sun S., Chen H., Liu X., He L., Sadek A.H., Zhang C.C. LILRB4 ITIMs mediate the T cell suppression and infiltration of acute myeloid leukemia cells. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(3):272–82. doi: 10.1038/s41423-019-0321-2.
12. Wang J.-Y., Wang L. CAR T cell therapy: where are we now, and where are we heading? *Blood Sci*. 2023;5:237–48.
13. Zhu I., Liu R., Garcia J.M., Hyrenius-Wittsten A., Piraner D.I., Alavi J., Israni D.V., Liu B., Khalil A.S., Roybal K.T. Modular design of synthetic receptors for programmed gene regulation in cell therapies. *Cell*. 2022;185(8):1431–43.e16. doi: 10.1016/j.cell.2022.03.023.
14. Tousley A.M., Rotiroti M.C., Labanieh L., Rysavy L.W., Kim W.J., Lareau C., Sotillo E., Weber E.W., Rietberg S.P., Dalton G.N., Yin Y., Klysz D., Xu P., de la Serna E.L., Dunn A.R., Satpathy A.T., Mackall C.L., Majzner R.G. Co-opting signalling molecules enables logic-gated control of CAR T cells. *Nature*. 2023;615(7952):507–16. doi: 10.1038/s41586-023-05778-2.
15. Cui Y., Yuan T., Wang Y., Zheng D., Qin L., Li S., Jiang Z., Lin S., Guo W., Wang Z., Liang Z., Li Y., Yao Y., Liu X., Tang Q., Tu H.Y., Zhang X.C., Tang Z., Wong N., Zhang Z., Qin D., Thierry J.P., Xu K., Li P. T lymphocytes expressing the switchable chimeric Fc receptor CD64 exhibit augmented persistence and antitumor activity. *Cell Rep*. 2023;42(7):112797. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112797.
16. Cho J.H., Okuma A., Sofjan K., Lee S., Collins J.J., Wong W.W. Engineering advanced logic and distributed computing in human CAR immune cells. *Nat Commun*. 2021;12(1):792. doi: 10.1038/s41467-021-21078-7.
17. Huang D., Li Y., Rui W., Sun K., Zhou Z., Lv X., Yu L., Chen J., Zhou J., Liu V., Wang J., Lan X., Fu Y.X., Zhao X., Lin X. TCR-mimicking STAR conveys superior sensitivity over CAR in targeting tumors with low-density neoantigens. *Cell Rep*. 2024;43(11):114949. doi: 10.1016/j.celrep.2024.114949.
18. Mansilla-Soto J., Eyquem J., Haubner S., Hamieh M., Feucht J., Pailon N., Zucchetti A.E., Li Z., Sjöstrand M., Lindenberg P.L., Saetersmoen M., Dobrin A., Maurin M., Iyer A., Garcia Angus A., Miele M.M., Zhao Z., Giavridis T., van der Stegen S.J.C., Tamzalit F., Rivière I., Huse M., Hendrickson R.C., Hivroz C., Sadelain M. HLA-independent T cell receptors for targeting tumors with low antigen density. *Nat Med*. 2022;28(2):345–52. doi: 10.1038/s41591-021-01621-1.
19. Abedin S., Murthy G.G.S., Szabo A., Hamadani M., Michaelis L., Carlson K.-S., Runaas L., Gauger K., Desai A., Chen M., Harrington A., Atallah E. Lintuzumab-Ac225 in combination with intensive chemotherapy yields high response rate and MRD negativity in relapsed/refractory AML with adverse features. *Blood*. 2022;140(Suppl):157–8. doi: 10.1182/blood-2022-157827.
20. Schiller G., Finn L., Roboz G., Orozco J., Lin T., Chen M., Hegazi M. Early clinical evaluation of potential synergy of targeted radiotherapy with lintuzumab-Ac225 and venetoclax in relapsed/refractory AML. *Blood*. 2021;138(Suppl):3412. doi: 10.1182/blood-2021-146018.
21. Montesinos P., Roboz G.J., Bulabois C.-E., Subklewe M., Platzbecker U., Ofran Y., Papayannidis C., Wierzbowska A., Shin H.J., Doronin V., Deneberg S., Yeh S.P., Ozcan M.A., Knapper S., Cortes J., Pollyea D.A., Ossenkoppele G., Giral S., Döhner H., Heuser M., Xiu L., Singh I., Huang F., Larsen J.S., Wei A.H. Safety and efficacy of talacotuzumab plus decitabine or decitabine alone in patients with acute myeloid leukemia not eligible for chemotherapy: results from a multicenter, randomized, phase 2/3 study. *Leukemia*. 2021;35(1):62–74. doi: 10.1038/s41375-020-0773-5.
22. Gong Y., Klein Wolterink R.G.J., Wang J., Bos G.M.J., Germeraad W.T.V. Chimeric antigen receptor natural killer (CAR-NK) cell design and engineering for cancer therapy. *J Hematol Oncol*. 2021;14:73. doi: 10.1186/s13045-021-01083-5.
23. Bishop D.C., Clancy L.E., Simms R., Burgess J., Mathew G., Moezzi L., Street J.A., Suttrave G., Atkins E., McGuire H.M., Gloss B.S., Lee K., Jiang W., Maddock K., McCaughan G., Avdic S., Antonen V., O'Brien T.A., Shaw P.J., Irving D.O., Gottlieb D.J., Blyth E., Micklethwaite K.P. Development of CAR T-cell lymphoma in 2 of 10 patients effectively treated with piggyBac-modified CD19 CAR T cells. *Blood*. 2021;138(16):1504–9. doi: 10.1182/blood.2021010813.
24. Silvestre R.N., Eitler J., de Azevedo J.T.C., Tirapelle M.C., Fantacini D.M.C., de Souza L.E.B., Swiech K., Covas D.T., Calado R.T., Montero P.O., Malmegrim K.C.R., Figueiredo M.L., Tonn T., Picanço-Castro V. Engineering NK-CAR-19 cells with the IL-15/IL-15Ra complex improved proliferation and anti-tumor effect *in vivo*. *Front Immunol*. 2023;14:1226518. doi: 10.3389/fimmu.2023.1226518.
25. Maalek K.M., Merhi M., Inchakalody V.P., Mestiri S., Alam M., Maccalli C., Cherif H., Uddin S., Steinhoff M., Marincola F.M.,

- Dermime S. CAR-cell therapy in the era of solid tumor treatment: current challenges and emerging therapeutic advances. *Mol Cancer*. 2023;22(1):20. doi: 10.1186/s12943-023-01723-z.
26. Burger M.C., Forster M.T., Romanski A., Straßheimer F., Macas J., Zeiner P.S., Steidl E., Herkt S., Weber K.J., Schupp J., Lun J.H., Strecker M.I., Wlotzka K., Cakmak P., Opitz C., George R., Mildenerger I.C., Nowakowska P., Zhang C., Röder J., Müller E., Ihrig K., Langen K.J., Rieger M.A., Herrmann E., Bonig H., Harter P.N., Reiss Y., Hattingen E., Rödel F., Plate K.H., Tonn T., Senft C., Steinbach J.P., Wels W.S. Intracranial injection of natural killer cells engineered with a HER2-targeted chimeric antigen receptor in patients with recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2023;25(11):2058–71. doi: 10.1093/neuonc/noad087.
  27. Huang X., Qiu M., Wang T., Li B., Zhang S., Zhang T., Liu P., Wang Q., Qian Z.R., Zhu C., Wu M., Zhao J. Carrier-free multifunctional nanomedicine for intraperitoneal disseminated ovarian cancer therapy. *J Nanobiotechnology*. 2022;20(1):93. doi: 10.1186/s12951-022-01300-4.
  28. Balkhi S., Zuccolotto G., Di Spirito A., Rosato A., Mortara L. CAR-NK cell therapy: promise and challenges in solid tumors. *Front Immunol*. 2025;16:1574742. doi: 10.3389/fimmu.2025.1574742.
  29. Peng L., Sferruzza G., Yang L., Zhou L., Chen S. CAR-T and CAR-NK as cellular cancer immunotherapy for solid tumors. *Cell Mol Immunol*. 2024;21(10):1089–108. doi: 10.1038/s41423-024-01207-0.
  30. Laskowski T.J., Biederstädt A., Rezvani K. Natural killer cells in antitumour adoptive cell immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2022;22:557–75.
  31. Daher M., Basar R., Gokdemir E., Baran N., Uprety N., Nunez Cortes A.K., Mendt M., Kerbauy L.N., Banerjee P.P., Shanley M., Imahashi N., Li L., Lim F.L.W.I., Fathi M., Rezvan A., Mohanty V., Shen Y., Shaim H., Lu J., Ozcan G., Ensley E., Kaplan M., Nandivada V., Bdiwi M., Acharya S., Xi Y., Wan X., Mak D., Liu E., Jiang X.R., Ang S., Muniz-Feliciano L., Li Y., Wang J., Kordasti S., Petrov N., Varadarajan N., Marin D., Brunetti L., Skinner R.J., Lyu S., Silva L., Turk R., Schubert M.S., Rettig G.R., McNeill M.S., Kurgan G., Behlke M.A., Li H., Fowlkes N.W., Chen K., Konopleva M., Champlin R.E., Shpall E.J., Rezvani K. Targeting a cytokine checkpoint enhances the fitness of armored cord blood CAR-NK cells. *Blood*. 2021;137(5):624–36. doi: 10.1182/blood.2020007748.
  32. Mansour A.G., Teng K.Y., Li Z., Zhu Z., Chen H., Tian L., Ali A., Zhang J., Lu T., Ma S., Lin C.M., Caligiuri M.A., Yu J. Off-the-shelf CAR-engineered natural killer cells targeting FLT3 enhance killing of acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2023;7(20):6225–39. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007405.
  33. Teng K.Y., Mansour A.G., Zhu Z., Li Z., Tian L., Ma S., Xu B., Lu T., Chen H., Hou D., Zhang J., Priceman S.J., Caligiuri M.A., Yu J. Off-the-shelf prostate stem cell antigen-directed chimeric antigen receptor natural killer cell therapy to treat pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1319–33. doi: 10.1053/j.gastro.2021.12.281.
  34. Dong H., Ham J.D., Hu G., Xie G., Vergara J., Liang Y., Ali A., Tarannum M., Donner H., Baginska J., Abdulhamid Y., Dinh K., Soiffer R.J., Ritz J., Glimcher L.H., Chen J., Romee R. Memory-like NK cells armed with a neopeptide-specific CAR exhibit potent activity against NPM1-mutated acute myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(25):e2122379119. doi: 10.1073/pnas.2122379119.
  35. Zhu H., Blum R.H., Bjordahl R., Gaidarova S., Rogers P., Lee T.T., Abujarour R., Bonello G.B., Wu J., Tsai P.F., Miller J.S., Walcheck B., Valamehr B., Kaufman D.S. Pluripotent stem cell-derived NK cells with high-affinity noncleavable CD16a mediate improved antitumor activity. *Blood*. 2020;135(6):399–410. doi: 10.1182/blood.2019000621.
  36. Myers J.A., Miller J.S. Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18:85–100.
  37. Zhu H., Blum R.H., Bernareggi D., Ask E.H., Wu Z., Hoel H.J., Meng Z., Wu C., Guan K.L., Malmberg K.J., Kaufman D.S. Metabolic reprogramming via deletion of CISH in human iPSC-derived NK cells promotes *in vivo* persistence and enhances anti-tumor activity. *Cell Stem Cell*. 2020;27(2):224–37.e6. doi: 10.1016/j.stem.2020.05.008.
  38. Sayitoglu E.C., Georgoudaki A.M., Chrobok M., Ozkazanc D., Josey B.J., Arif M., Kusser K., Hartman M., Chinn T.M., Potens R., Pamukcu C., Krueger R., Zhang C., Mardinoglu A., Alici E., Temple H.T., Sutlu T., Duru A.D. Boosting natural killer cell-mediated targeting of sarcoma through DNAM-1 and NKG2D. *Front Immunol*. 2020;11:40. doi: 10.3389/fimmu.2020.00040.
  39. Yan T., Zhu L., Chen J. Current advances and challenges in CAR T-cell therapy for solid tumors: tumor-associated antigens and the tumor microenvironment. *Exp Hematol Oncol*. 2023;12:18. doi: 10.1186/s40164-023-00373-7.
  40. Ong S.Y., Chen Y., Tan M.S.Y., Ho A.Y.L., Hwang W.Y.K., Lim F.L.W.I. Current perspectives on resistance to chimeric antigen receptor T-cell therapy and strategies to improve efficacy in B-cell lymphoma. *Eur J Haematol*. 2024;112:144–52. doi: 10.1111/ejh.13964.
  41. Kang L., Zhang J., Li M., Xu N., Qi W., Tan J., Lou X., Yu Z., Sun J., Wang Z., Fu C., Tang X., Dai H., Chen J., Wu D., Yu L. Characterization of novel dual tandem CD19/BCMA chimeric antigen receptor T cells to potentially treat multiple myeloma. *Biomark Res*. 2020;8:14. doi: 10.1186/s40364-020-00192-6.
  42. Li H., Song W., Wu J., Shi Z., Gao Y., Li J., Han L., Zhang J., Li Z., Li Y., Zhang M. CAR-T cells targeting CD38 and LMP1 exhibit robust antitumor activity against NK/T cell lymphoma. *BMC Med*. 2023;21(1):330. doi: 10.1186/s12916-023-03040-0.
  43. Wang X.Y., Bian M.R., Lin G.Q., Yu L., Zhang Y.M., Wu D.P. Tandem bispecific CD123/CLL-1 CAR-T cells exhibit specific cytolytic effector functions against human acute myeloid leukaemia. *Eur J Haematol*. 2024;112:83–93. doi: 10.1111/ejh.14104.
  44. Leung I., Templeton M.L., Lo Y., Rajan A., Stull S.M., Garrison S.M., Salter A.I., Smythe K.S., Correnti C.E., Srivastava S., Yeung C.C.S., Riddell S.R. Compromised antigen binding and signaling interfere with bispecific CD19 and CD79a chimeric antigen receptor function. *Blood Adv*. 2023;7(12):2718–30. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008559.
  45. Xu H., Li W., Lv H., Gu D., Wei X., Dai H. Tandem CAR-T cells targeting CLDN18.2 and NKG2DL for treatment of gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(Suppl 16):4030. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16\_SUPPL.4030.
  46. Hou A.J., Shih R.M., Uy B.R., Shafer A., Chang Z.L., Comin-Anduix B., Guemes M., Galic Z., Phyu S., Okada H., Grausam K.B., Breunig J.J., Brown C.E., Nathanson D.A., Prins R.M., Chen Y.Y. IL-13R $\alpha$ 2/TGF- $\beta$  bispecific CAR-T cells counter TGF- $\beta$ -mediated immune suppression and potentiate anti-tumor responses in glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2024;26(10):1850–66. doi: 10.1093/neuonc/noae126.
  47. Li C., Xu J., Luo W., Liao D., Xie W., Wei Q., Zhang Y., Wang X., Wu Z., Kang Y., Zheng J., Xiong W., Deng J., Hu Y., Mei H. Bispecific CS1-BCMA CAR-T cells are clinically active in relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2024;38(1):149–59. doi: 10.1038/s41375-023-02065-x.
  48. Zurko J.C., Fenske T.S., Johnson B.D., Bucklan D., Szabo A., Xu H., Chaney K., Hamadani M., Hari P., Shah N.N. Long-term outcomes and predictors of early response, late relapse, and survival for patients treated with bispecific LV20.19 CAR T-cells. *Am J Hematol*. 2022;97(12):1580–8. doi: 10.1002/ajh.26718.
  49. Shah N.N., Atallah E.L., Abedin S., Murthy G.G.S., Runaas L., Michaelis L.C., Longo W., Furqan F., Bucklan D., Szabo A., Kearn T., Schneider D., Palen K., Johnson B.D., Hematti P., Fenske T.S., Hamadani M. Phase I trial of LV20.19 CAR T-cells for relapsed/refractory CLL and Richter's transformation. *Transplant Cell Ther*. 2024;30(2 Suppl):S35–6. doi: 10.1016/j.jct.2023.12.052.
  50. Zhang Y., Wang Y., Liu Y., Tong C., Wang C., Guo Y., Ti D., Yang Q., Qiao S., Wu Z., Han W. Long-term activity of tandem CD19/CD20 CAR therapy in refractory/relapsed B-cell lymphoma: a single-arm, phase 1–2 trial. *Leukemia*. 2022;36(1):189–96. doi: 10.1038/s41375-021-01345-8.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2026-13-1-69-79>



## Полипрагмазия в практике детского онколога

Ю.В. Диникина<sup>1,2</sup>, И.Л. Никитина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

**Контактные данные:** Юлия Валерьевна Диникина [dinikina\\_yuv@almazovcentre.ru](mailto:dinikina_yuv@almazovcentre.ru)

На сегодняшний день проблема полипрагмазии является крайне актуальной для всех медицинских направлений, однако в онкопедиатрии определяется преимущественно особенностями лечения основного заболевания, включая комбинированные режимы противоопухолевой терапии, а также необходимостью коррекции ассоциированных мультисистемных осложнений с использованием различных классов лекарственных препаратов. Ключевыми рисками полипрагмазии являются увеличение вероятности межлекарственных взаимодействий, нежелательных лекарственных реакций, развития когнитивных нарушений, продолжительности госпитализаций, а также снижение эффективности лечения и качества жизни пациентов. При этом следует отметить малочисленность исследований, посвященных проблеме оптимизации назначения лекарственной терапии. В данной статье приведены основные понятия полипрагмазии и рассмотрены существующие практические стратегии управления навыками назначения лекарственной терапии в детской онкологии.

**Ключевые слова:** полипрагмазия, дети, онкология, межлекарственные взаимодействия, токсичность, химиотерапия

**Для цитирования:** Диникина Ю.В., Никитина И.Л. Полипрагмазия в практике детского онколога. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(1):69–79.

### Информация об авторах

Ю.В. Диникина: д.м.н., доцент, заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, старший научный сотрудник лаборатории «Вероятностные методы в анализе» СПбГУ, e-mail: [dinikina\\_yuv@almazovcentre.ru](mailto:dinikina_yuv@almazovcentre.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

И.Л. Никитина: д.м.н., профессор, заведующая научно-исследовательской лабораторией детской эндокринологии Института эндокринологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: [nikitina0901@gmail.com](mailto:nikitina0901@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>

### Вклад авторов

Авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

## Polypharmacy in pediatric oncologist practice

Yu. V. Dinikina<sup>1,2</sup>, I. L. Nikitina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg, 197341, Russia;

<sup>2</sup>Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg, 199034, Russia

Today, the problem of polypharmacy is extremely important for all medical specialties, however, in pediatric oncology, it is determined by the specific treatment characteristics of the underlying disease, including combination antitumor therapy regimens, as well as the need to correct associated multisystem complications using various classes of drugs. The key risks of polypharmacy include an increased likelihood of drug interactions, adverse drug reactions, cognitive impairment, and prolonged hospitalization, as well as decreased treatment effectiveness and patient quality of life. However, there is limited research on optimizing drug therapy prescriptions. This article outlines the basic concepts of polypharmacy and review existing practical strategies for managing drug therapy prescription skills in pediatric oncology.

**Key words:** polypharmacy, children, oncology, drug-drug interactions, toxicity, chemotherapy

**For citation:** Dinikina Yu.V., Nikitina I.L. Polypharmacy in pediatric oncologist practice. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(1):69–79.

### Information about the authors

Yu. V. Dinikina: Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Centre, Senior Researcher, Laboratory of probabilistic methods of analysis, Saint Petersburg State University, e-mail: [dinikina\\_yuv@almazovcentre.ru](mailto:dinikina_yuv@almazovcentre.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

I. L. Nikitina: Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Laboratory of Pediatric Endocrinology, Institute of Endocrinology at the Almazov National Medical Research Centre, e-mail: [nikitina0901@gmail.com](mailto:nikitina0901@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>

### Authors' contributions

The authors contributed equally to the manuscript, reviewed the final version, and agreed to publication.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках реализации научного проекта по соглашению № 075-15-2025-013 от 14.06.2024. / **Funding.** The study was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation in the framework of a scientific project under agreement No. 075-15-2025-013 from 14.06.2024.

## Введение

Вопросы оптимизации оказания помощи детям с онкологическими заболеваниями сохраняют свою высокую актуальность и на сегодняшний день направлены не только на повышение эффективности противоопухолевой терапии, но и на минимизацию сопряженной токсичности в целях сохранения удовлетворительного качества жизни у излеченных пациентов.

Ежегодно в мире диагностируется около 20 млн новых случаев рака, занимающего лидирующие позиции среди причин смертности у детей и подростков, несмотря на применение современных комбинированных и комплексных методов терапии [1]. Вероятность достижения длительных ремиссий в онкопедиатрии, приравняемых к выздоровлению, по совокупности нозологий составляет ~80 % [2]. При этом успехи в лечении за последние 20 лет достигнуты не только благодаря широкому внедрению в рутинную практику современных методов диагностики, молекулярно-направленной терапии, клеточных технологий, но и их стандартизации в рамках контролируемых мультицентровых исследований, усовершенствованию сопроводительной терапии, уходу за больными и организации соответствующей инфраструктуры для оказания специализированной помощи. Тем не менее следует обратить внимание, что излеченные пациенты находятся в группе высокого риска по развитию отдаленных осложнений и ассоциированных с ними тяжелых жизнеугрожающих состояний, определяющих снижение продолжительности жизни [3].

Вклад в развитие нежелательных явлений (НЯ) определяется применением не только химио-/лучевой, таргетной, иммунотерапии, но и ряда лекарственных агентов сопроводительного лечения, включая иммуносупрессивные, противомикробные препараты, диуретики, глюкокортикостероиды и др. [3]. Очевидно, что сочетанное назначение нескольких групп лекарственных средств неизбежно ведет к изменению процессов их абсорбции, распределения, метаболизма и выведения, к которому пациенты детского возраста всегда более чувствительны по сравнению со взрослыми и имеют большие риски развития избыточной токсичности и изменения эффективности [1, 4]. Другой причиной возможного изменения фармакокинетики (ФК) лекарственных препаратов (ЛП) являются химиоиндуцированные осложнения, например мукозит, токсический гепатит, обменные нарушения, что следует учитывать при выборе оптимальной формы выпуска и пути введения препаратов [5].

На сегодняшний день, несмотря на наличие ряда исследований, посвященных проблеме межлекарственных взаимодействий (МЛВ), информация о таковых имеет крайне ограниченный характер. Кроме того, наличие важных расхождений между существующими базами данных определяет сложности для выделения значимых МЛВ для рутинной клинической практики [4]. При этом необходимость инди-

видуального подхода в определении объема лечения в каждом случае с учетом конкретного варианта опухоли, ее клинических характеристик, а также факторов со стороны пациента, включая возраст, антропометрические данные, соматический статус, наличие сопутствующих заболеваний и ряда других аспектов, становится все более очевидной.

**Целью данного литературного обзора** является представление актуальных подходов к профилактике и коррекции нежелательных лекарственных реакций в рамках неизбежной полипрагмазии у пациентов с онкологическими заболеваниями детского возраста.

## Понятие полипрагмазии, факторы риска

Полипрагмазия (с греч. poly – «много», pragma – «предмет, вещь»)/полифармация (зарубежный термин, с греч. poly – «много», pharmasy – «лекарство») определяется как назначение большого количества медикаментов на постоянной основе. Согласно большей части рекомендаций cut-off (пороговое значение, граница) из 5 лекарственных средств обозначено ввиду наибольших рисков развития серьезных НЯ [6], но в отношении детей термин может использоваться и в случаях применения более 1 препарата [7]. Тем не менее однозначного консенсуса в отношении определения полипрагмазии нет, и в литературе встречаются ряд других – в количестве более 20 [6, 8, 9].

Наиболее распространена полипрагмазия среди пожилых людей, страдающих несколькими хроническими заболеваниями, и молодых лиц (до 45 лет) из группы риска с мультиморбидностью, определяемой как наличие 3 и более хронических заболеваний, вовлекающих различные системы организма. Отдельную когорту составляют пациенты раннего возраста, особенно до 1 года, в связи с физиологическими особенностями детского организма, влияющими на изменение ФК и фармакодинамики (ФД) ЛП [10]. Ятрогенными причинами являются нарушение преемственности и согласованности при применении лекарственных средств, отсутствие клинических рекомендаций для целого спектра нозологий [8, 9].

Большое количество цитат советского ученого-терапевта, основоположника клинической фармакологии в России академика Академии медицинских наук СССР Б.Е. Вотчала как нельзя лучше отражает необходимость взвешенного выбора лекарственных препаратов для пациента: «Каждый не показанный препарат противопоказан», «У постели больного врач должен думать не о том, что еще можно назначить, а о том, без чего можно обойтись». Ученый утверждал: «...Мы живем в век безопасной хирургии и все более опасной лекарственной терапии». С этим нельзя не согласиться, осознавая риски побочных и токсических эффектов со стороны различных органов и систем при назначении большого количества препаратов.

Но все же нельзя не отметить, что в некоторых случаях полипрагмазия может являться клинически выгодной за счет усиления эффектов терапии/ниве-

лирования побочных эффектов ряда ЛП вследствие возникновения МЛВ [9].

В основе борьбы с полипрагмазией лежат формирование профессиональных компетенций врачей-специалистов, а также контроль лекарственных назначений врачебными комиссиями в рамках действующих приказов Минздрава России № 1094н от 24.11.2021 и № 180н от 10.04.2025. Пациенты всегда должны получать клинически обоснованную лекарственную терапию с оптимизацией подходов к предотвращению НЯ, тем самым при достижении указанной цели можно предполагать, что полипрагмазия не всегда будет вредна [11].

#### **Эпидемиологические аспекты полипрагмазии в детской онкологии**

В последние годы имеет место тенденция к увеличению случаев обоснованной полипрагмазии в реальной клинической практике, в том числе ввиду появления новых возможностей терапии ранее инкурабельных состояний и возрастающей коморбидности наблюдаемых пациентов. На сегодняшний день как в российских, так и в международных исследованиях данные о распространенности и моделях полипрагмазии у детей и молодых людей крайне малочисленны, что ограничивает возможности разработки системных подходов к их решению.

Обзор литературы по оценке педиатрической полипрагмазии на основании анализа 284 исследований, выполненный Baker et al. (2019), свидетельствует о ее высокой вариабельности по частоте (22–54 %) в зависимости от дизайна исследования, методологии, типа заболевания, популяции и возраста больных [12]. В наблюдательном исследовании Fraser et al. (2022) с включением 15 829 пациентов детского возраста (0–19 лет) с ограничивающими продолжительность жизни заболеваниями частота использования более 5 медикаментов была в пределах 27–39 %, а более 10 – 8–12 %, при этом факторами риска были респираторные, неврологические и метаболические нарушения, а также сочетанные ограничивающие продолжительность жизни заболевания и хронические коморбидные состояния. Возраст дебюта заболевания до 1 года также был статистически значимым в аспекте повышения рисков полипрагмазии [13]. Ряд исследований посвящены изучению лекарственной терапии у пациентов с паллиативным статусом, а также находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, где полипрагмазия также закономерно имеет место в большинстве наблюдаемых случаев [7, 13–15].

Отдельного внимания заслуживает когорта пациентов, завершивших лечение по поводу онкологического заболевания. Риск развития хронических коморбидных состояний как следствие перенесенного лечения, таких как кардиомиопатия, нарушение фертильности, метаболический синдром, нейрокогнитивные нарушения, у излеченных от детского рака в 8 раз превышает таковой у здоровой популяции [16].

Отдаленные осложнения лечения определяют необходимость продолжения медикаментозной терапии. В исследовании Ewig et al. проведен анализ 625 пациентов (медиана возраста – 17,9 года) после завершения противоопухолевой терапии (медиана – 9,2 года), при этом 35 % из них продолжали получать как минимум 1 ЛП. Авторами отмечено, что в большей части случаев среди назначений доминировали антигистаминные препараты (26,5 %), половые (19,2 %) и тиреоидные (16,0 %) гормоны, а также системная противомикробная терапия. Частота полипрагмазии находилась в пределах 5,3 % и преобладала у пациентов, перенесших лечение по поводу опухолей центральной нервной системы (13,6 %), подвергшихся краниальному облучению или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [17]. Схожие данные представила группа исследователей из Университета Северной Каролины, указав на 1,5–4,5-кратные риски приема опиоидов у выжившей от рака когорты пациентов. В 2–5 раз возрастала вероятность применения антидепрессантов у излеченных от лейкемии, лимфомы, опухолей центральной нервной системы и костей, а также в 3–13 раз – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на 3-м году после терапии по поводу лейкемии, лимфомы и опухолей костей [16]. Кроме этого, авторы акцентируют внимание на более высоких показателях использования рецептурных препаратов различных классов, включая противомикробные, опиоиды, антидепрессанты, анксиолитики, антиконвульсанты, гормональные препараты различных классов [17]. Безусловно, следует ожидать недооценки истинного распространения отдаленной коморбидности и сопряженной с ней полипрагмазии, а также различий наблюдаемых закономерностей в зависимости от исследуемой группы риска, возраста, принятых стандартов учреждения и ряда других факторов [17].

Большое внимание врачей-педиатров и специалистов узких профилей должно уделяться указанной когорте пациентов в целях контроля возникающей коморбидности после завершения специфического лечения, а также своевременной и обоснованной их коррекции с контролем полипрагмазии в группах риска. Преимуществом наличия клинического фармаколога в составе междисциплинарной команды специалистов, осуществляющей наблюдение за пациентами с хроническими заболеваниями и высокой лекарственной нагрузкой, является сокращение избыточных и потенциально опасных лекарственных комбинаций [17].

#### **Вопросы межлекарственных взаимодействий в онкопедиатрии**

Понятие МЛВ определяется как явление, при котором одновременное применение 2 ЛП и более дает результат, отличный от эффекта каждого препарата в отдельности, с рисками развития серьезных, а в ряде случаев – угрожающих жизни НЯ с вариабельной

частотой (5–25 %) в зависимости от количества одновременно назначаемых ЛП [4, 9, 18]. В клинической практике выделяют 3 вида МЛВ по механизму развития – фармацевтическое, фармакокинетическое, фармакодинамическое [19].

В основе фармацевтического взаимодействия ЛП лежат физико-химические реакции, возникающие вне организма пациента. Причинами являются одновременное использование несовместимых ЛП и многокомпонентных растворов для внутривенного введения, что в большинстве случаев приводит к инактивации одного из компонентов лекарственной терапии или образованию токсических соединений [9, 18].

Фармакодинамическое взаимодействие обусловлено изменением фармакологических эффектов одного ЛП под действием другого на уровне молекул-мишеней без изменения биодоступности препарата, клиническим проявлением которого могут являться антагонизм или синергизм. По механизму выделяют прямое (у ЛП со схожим механизмом действия) и не прямое (разные механизмы действия ЛП с независимым влиянием на органы и ткани) фармакодинамические взаимодействия.

Наиболее сложными и разнообразными по механизму являются фармакокинетические взаимодействия, в основе которых лежит изменение концентрации в сыворотке крови одного ЛП или его активного метаболита под влиянием другого. Таковые могут происходить на этапах абсорбции (взаимодействие в просвете кишечника, влияние на рН, моторику желудочно-кишечного тракта, биоценоз кишечника), транспорта (связывание с белками плазмы, величина кровотока), метаболизма (изменение активности изоферментов цитохрома P450) и экскреции (изменение рН мочи, конкуренция за активные транспортеры, снижение почечного кровотока) ЛП [9, 18]. Также следует отметить, что наличие генетических полиморфизмов может являться причиной изменения ФД и ФК ЛП, тем самым влияя на эффективность и токсичность проводимой терапии, что требует формирования алгоритмов диагностики для рутинной клинической практики и индивидуализации терапии [20]. Примеры различных вариантов МЛВ представлены в табл. 1.

К факторам риска МЛВ относят полипрагмазию, возраст пациента (преимущественно детский), наличие сопутствующих заболеваний, изменяющих ФК и ФД ЛП (например, почечная/печеночная недостаточность, заболевания щитовидной железы), применение препаратов узкого терапевтического индекса (химиотерапия). К группам ЛП с наибольшей вероятностью МЛВ относят пероральные антикоагулянты, сердечные гликозиды, пероральные гипогликемические, противосудорожные препараты, теофиллин/эуфиллин, цитостатики, антидепрессанты, нейролептики [9]. Сроки возникновения различаются в зависимости от конкретного механизма МЛВ и осо-

бенностей метаболизма ЛП, могут быть отсроченными в случаях длительного периода полувыведения ЛП.

Очевидно, что в соответствии с вышеуказанными факторами риска наибольшие частота и степень тяжести МЛВ ожидаются в период интенсивных фаз противоопухолевого лечения в условиях стационара, особенно у пациентов, получающих аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Метод сопряжен с переменными соматическими нарушениями, обусловленными как непосредственной токсичностью химиотерапии, так и развитием иммунологических и инфекционных осложнений. Высокая потребность в одномоментном использовании препаратов патогенетической и симптоматической терапии, включая анальгетики, противорвотные средства, противомикробные агенты, иммуносупрессанты, антидепрессанты, определяет максимально высокий риск МЛВ.

Ключевым семейством ферментов, играющих жизненно важную роль в метаболизме ЛП, в том числе противоопухолевых, является цитохром P450, а CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6, CYP2D6 – как наиболее частые его представители [25]. В табл. 2 представлены некоторые примеры ЛП, метаболизируемых с участием цитохрома P450.

МЛВ в метаболическом контексте возникают, когда один ЛП изменяет активность фермента, метаболизирующего другие ЛП, тем самым оказывая влияние на ФК.

МЛВ принято классифицировать в зависимости от степени тяжести и клинической значимости в целях прогнозирования рисков и принятия решений о лечебной тактике. На сегодняшний день актуальными классификациями являются представленные в базах данных Micromedex Solutions [26] и G-standard database (табл. 3).

Эпидемиологические данные по МЛВ у пациентов детского возраста с онкогематологическими заболеваниями ограничены. В одном из исследований подчеркивается их высокая частота встречаемости, достигающая для потенциально значимых МЛВ порядка 50 %. При этом большая часть из них была обусловлена использованием препаратов поддерживающей терапии: противомикробных, противорвотных, антигипертензивных средств, диуретиков, иммуносупрессантов, кортикостероидов. Наиболее значимыми были МЛВ, влияющие на электрическую проводимость сердца, приводящие к усилению эффекта удлинения интервала QT; повышающие риск развития гиперкалиемии; с участием ферментной системы цитохрома P450, в частности ингибиторов CYP3A4 [4]. Схожие данные были получены исследователями из Бразилии, указывающими на высокий процент МЛВ тяжелой степени (91,0 %) с преобладанием фармакокинетических по механизму развития (50,9 %) и высокого процента научной доказательности (47,2 %). Строгая корреляция была выявлена между количеством назначаемых рецептурных пре-

**Таблица 1.** Примеры клинически значимых МЛВ с различными механизмами реализации у пациентов с онкологическими заболеваниями  
**Table 1.** Examples of clinically significant drugs with different mechanisms of implementation in patients with cancer

№	Комбинация ЛП <i>Drugs combinations</i>	Механизм <i>Mechanism</i>	Эффект <i>Effect</i>	Источник <i>Reference</i>
1	Амикацин и фуросемид <i>Amikacin and furosemide</i>	Нет данных <i>No data</i>	Повышение ототоксичности, нефротоксичности, потеря волос <i>Increased ototoxicity, nephrotoxicity, hair loss</i>	[21]
2	Винкрестин и апрепитант <i>Vincristine and aprepitant</i>	ФК <i>PK</i>	Повышение концентрации винкрестина в плазме <i>Increased plasma vincristine concentrations</i>	[21]
3	Винкрестин и вориконазол <i>Vincristine and voriconazole</i>	ФК <i>PK</i>	Повышение токсичности винкрестина <i>Increased toxicity of vincristine</i>	[21]
4	Винкрестин и филграстим <i>Vincristine and filgrastim</i>	ФД <i>PD</i>	Тяжелая периферическая нейропатия <i>Severe peripheral neuropathy</i>	[21]
5	Высокодозный метотрексат (> 1 г/м <sup>2</sup> ) и ко-тримоксазол <i>High-dose methotrexate (&gt; 1 g/m<sup>2</sup>) and co-trimoxazole</i>	ФК <i>PK</i>	Повышение токсичности метотрексата <i>Increased toxicity of methotrexate</i>	[21]
6	Гранисетрон, кризотиниб и азитромицин <i>Granisetron, crizotinib and azithromycin</i>	ФД <i>PD</i>	Повышение риска удлинения интервала QT <i>Increased risk of QT prolongation</i>	[21]
7	Дексаметазон и флуконазол <i>Dexamethasone and fluconazole</i>	ФК <i>PK</i>	Усиление эффекта и токсичности кортикостероидов <i>Enhanced effect and toxicity of corticosteroids</i>	[4]
8	Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста в комбинации с химиотерапией <i>Epidermal growth factor receptor inhibitors in combination with chemotherapy</i>	ФД, синергизм <i>PD, synergy</i>	Усиление противоопухолевого эффекта <i>Enhancement of the antitumor effect</i>	[22]
9	Меркаптопурин и метотрексат <i>Mercaptopurine and methotrexate</i>	ФК <i>PK</i>	Усиление токсичности меркаптопурина (тошнота, рвота, отсроченная лейкопения) <i>Increased toxicity of mercaptopurine (nausea, vomiting, delayed leukopenia)</i>	[4]
10	Флуконазол и ондансетрон <i>Fluconazole and ondansetron</i>	ФД <i>PD</i>	Повышение риска удлинения интервала QT <i>Increased risk of QT prolongation</i>	[4]
11	Фторурацил и кальция фолиат <i>Fluorouracil and calcium folinate</i>	ФД, синергизм <i>PD, synergy</i>	Усиление противоопухолевого эффекта в лечении карцином головы/шеи, колоректального рака, рака молочной железы <i>Enhancement of the antitumor effect in the treatment of head/neck carcinomas, colorectal cancer, and breast cancer</i>	[23]
12	Циклоспорин и метоклопрамид <i>Cyclosporine and metoclopramide</i>	ФК <i>PK</i>	Повышение токсичности циклоспорина (нарушение функции почек, холестаз, парестезии) <i>Increased toxicity of cyclosporine (impaired renal function, cholestasis, paresthesia)</i>	[4]
13	Ципрофлоксацин и дексаметазон <i>Ciprofloxacin and dexamethasone</i>	ФД <i>PD</i>	Увеличение риска мышечных болей и разрыва сухожилий <i>Increased risk of muscle pain and tendon rupture</i>	[21]
14	Меркаптопурин и ко-тримоксазол <i>Mercaptopurine and co-trimoxazole</i>	ФД <i>PD</i>	Дополнительный миелосупрессивный эффект <i>Additional myelosuppressive effect</i>	[24]
15	Ко-тримоксазол и фолиевая кислота <i>Co-trimoxazole and folic acid</i>	Нет данных <i>No data</i>	Вероятная неэффективность терапии <i>Possible ineffectiveness of therapy</i>	[24]
16	Паклитаксел и цисплатин <i>Paclitaxel and cisplatin</i>	Нет данных <i>No data</i>	Назначение паклитаксела после цисплатина может приводить к снижению клиренса паклитаксела, обуславливая усугубление миелотоксичности <i>Administration of paclitaxel after cisplatin may result in decreased paclitaxel clearance, leading to increased myelotoxicity</i>	[24]
17	Каптоприл и ко-тримоксазол <i>Captopril and co-trimoxazole</i>	ФД <i>PD</i>	Повышение риска гиперкалиемии <i>Increased risk of hyperkalemia</i>	[24]
18	Преднизолон и десмопрессин <i>Prednisolone and desmopressin</i>	Нет данных <i>No data</i>	Повышение риска тяжелой гипонатриемии <i>Increased risk of severe hyponatremia</i>	[24]
19	Метотрексат и омепразол <i>Methotrexate and omeprazole</i>	ФК <i>PK</i>	Повышение токсичности метотрексата <i>Increased toxicity of methotrexate</i>	[24]
20	Морфин и ондансетрон <i>Morphine and ondansetron</i>	ФД <i>PD</i>	Риск развития серотонинового синдрома <i>Risk of developing serotonin syndrome</i>	[24]

Note. PK – pharmacokinetics; PD – pharmacodynamics.

Таблица 2. Примеры ЛП, метаболизирующихся с участием системы цитохрома P450

Table 2. Examples of drugs metabolized by the cytochrome P450 system

Цитохромы Cytochromes	Субстраты Substrates
CYP3A4	Ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб, сорафениб, дазатиниб, нилотиниб, руксолитиниб, ибрутиниб, понатиниб и др.), ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус), mTOR-ингибиторы, BCL2-ингибитор (венетоклакс), мидазолам, циклофосфамид, доцетаксел, этопозид, ифосфамид, винкаалкалоиды, флуконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, изавуконазол <i>Tyrosine kinase inhibitors (imatinib, sorafenib, dasatinib, nilotinib, ruxolitinib, ibrutinib, ponatinib, etc.), calcineurin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus), mTOR inhibitors, BCL2 inhibitor (venetoclax), midazolam, cyclophosphamide, docetaxel, etoposide, ifosfamide, vinca alkaloids, fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, isavuconazole</i>
CYP2C9	Нестероидные противовоспалительные средства, циклофосфамид, варфарин, трициклические антидепрессанты, вальпроевая кислота, вориконазол, флуконазол <i>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cyclophosphamide, warfarin, tricyclic antidepressants, valproic acid, voriconazole, fluconazole</i>
CYP2C19	Клопидогрел, диазепам, омепразол, тофацитиниб, вориконазол, пропранолол, флуконазол <i>Clpidogrel, diazepam, omeprazole, tofacitinib, voriconazole, propranolol, fluconazole</i>
CYP2D6	Антипсихотики, антидепрессанты, антиаритмики <i>Antipsychotics, antidepressants, antiarrhythmics</i>

Примечание. mTOR – механистическая мишень рапамицина; BCL2 (B-cell lymphoma 2) – ген и кодируемый им белок, играющий ключевую роль в регуляции апоптоза.

Notes. mTOR – mechanistic target of rapamycin; BCL2 (B-cell lymphoma 2) – the gene and the protein encoded by it, which plays a key role in the regulation of apoptosis.

Таблица 3. Классификации степени тяжести МЛВ (адаптировано из [21])

Table 3. Classification of severity of drug-drug interactions (adapted from [21])

Классификация Classification	Степень тяжести Grade	Комментарии Comments
Micromedex Solutions	Минимальная Minor	Ограниченная клиническая значимость, может иметь место повышение частоты и тяжести побочных эффектов, но не требующих значимых модификаций терапии <i>The drug-drug interactions would have limited clinical effects. Manifestations may include an increase in the frequency or severity of the side effects but generally would not require a major alteration therapy</i>
	Умеренная Moderate	Может привести к ухудшению состояния пациента и/или потребоваться изменение тактики терапии <i>The drug-drug interactions may result in exacerbation of the patient's condition and/or require an alteration therapy</i>
	Высокая Major	Могут иметь место жизнеугрожающие осложнения и/или потребовать медицинского вмешательства в целях их минимизации или профилактики серьезных НЯ <i>The drug-drug interactions may be life-threatening and/or require medical intervention to minimize or prevent serious adverse effects</i>
	Противопоказание к использованию Contraindicated	Противопоказание к совместному применению ЛП <i>The drugs are contraindicated for concurrent use</i>
G-standard database	A	Клинически незначимые/отсутствие эффекта <i>Clinically insignificant or no effect</i>
	B	Кратковременный дискомфорт (< 24–48 ч) без последствий <i>Short-term discomfort (&lt;24 to 48 h) without sequelae</i>
	C	Длительный дискомфорт (48–168 ч) без последствий <i>Long-term discomfort (48–168 h) without sequelae</i>
	D	Длительное сохранение токсичности (> 168 ч), перманентные последствия, инвалидизация <i>Long-term (&gt;168 h), permanent sequelae, invalidity</i>
	E	Неэффективность «терапии спасения», удлинение интервала QTc, рабдомиолиз, винкристиновая токсичность, легочная токсичность и т. д. <i>Failure of lifesaving therapy, QTc-interval prolongation, rhabdomyolysis, vincristine toxicity, lung toxicity, etc.</i>
	F	Пируэтная тахикардия, желудочковая тахикардия, смерть и т. д. <i>Torsade de pointes, ventricular tachycardia, death, etc.</i>

паратов и частотой МЛВ ( $p < 0,001$ ). Многофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что острый лимфобластный лейкоз (увеличение риска в 12,1 раза;  $p = 0,001$ ) и полипрагмазия (увеличение риска в 9,7 раза) являются основными факторами риска МЛВ [24].

Интерес вызывает впервые выполненная исследовательская работа Balk et al., в которой были проанализированы частота и варианты МЛВ у пациентов детского возраста ( $n = 73$ , медиана возраста – 8,9 (0,5–17,5) года) с онкологическими заболеваниями, включая солидные опухоли ( $n = 27$ ) и гемобластозы ( $n = 46$ ),

на этапах амбулаторного лечения. Общее число диагностированных МЛВ составило 35, из них 25 – цитостатики/не цитостатики, 10 – в группе не цитостатиков. Клинически значимыми являлись комбинации перорального ципрофлоксацина (профилактика) с глюконатом магния, левотироксином, дексаметазоном/преднизолоном; метотрексата (высокие ( $\geq 1 \text{ г/м}^2$ ) или промежуточные ( $\geq 500 \text{ мг/м}^2$  до  $1 \text{ г/м}^2$ ) дозы) с ко-тримоксазолом; винкристина с итраконазолом, вориконазолом, апрепитантом, филграстимом; 3 препаратов, удлиняющих интервал QT, – азитромицина, гранисетрона, кризотиниба [21].

В качестве клинически значимого примера МЛВ на фоне полипрагмазии может являться сочетанное применение противогрибковых препаратов азолового ряда и иммуносупрессантов у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [27]. Важно понимать, что триазольные противогрибковые препараты ингибируют метаболизм циклоsporина (табл. 4), сиролимуса и такролимуса, что может определять увеличение рисков органной токсичности у пациента (миело-, нефро-, кардио-, нейро-, гепатотоксичность), требуя проведения лекарственного мониторинга в целях коррекции дозы [27]. В свою очередь, изменения концентрации препаратов азолового ряда, назначаемых в комбинации с иммуносупрессантами, могут ухудшать профиль их безопасности и эффективности. При этом в исследовании Groll et al. в отношении изавуконазола было продемонстрировано в основном отсутствие изменений ФК в отличие от других азолов, что может определять преимущества его использования у данной категории пациентов на фоне продолжающейся иммуносупрессивной терапии [27].

МЛВ также разделяют на клинически целесообразные (полезные) и нецелесообразные (вредные). В случае полезных достигаются усиление терапевтических эффектов (за исключением чрезмерного терапевтического эффекта) и/или нивелирование побочных реакций [18]. В качестве примера можно привести синергизм противомикробных препаратов в отношении устойчивых инфекций. К вредным относят обуславливающие ослабление основного терапевтического действия (неэффективность) ЛП, а также увеличение риска/частоты развития НЯ, например, комбинированное применение амикацина и ванкомицина приводит к усилению нефротоксичности [28]. Совместное назначение ингибиторов кальциневрина (циклоsporин, такролимус) и противогрибковых препаратов азольного ряда (вориконазол, флуконазол, позаконазол), как было отмечено выше, может определять развитие НЯ, характерных для конкретного ЛП, в том числе тяжелую нейротоксичность и острое почечное повреждение, что требует обязательной коррекции используемых доз [4]. В то же время младенцы и дети раннего возраста имеют склонность к более быстрому клиренсу циклоsporина по сравнению со

взрослыми, что в ряде случаев не позволяет поддерживать адекватную концентрацию препарата в плазме для профилактики отторжения трансплантата, при этом использование МЛВ с азолами в целях ингибирования метаболизма циклоsporина может являться полезным [4]. МЛВ метотрексата и меркаптопурина является полезным и намеренно применяется в лечении острого лимфобластного лейкоза в целях повышения пиковых концентраций последнего в плазме [29]. Однако для пациентов с наличием генетических полиморфизмов, обуславливающих дефицит тиопуринметилтрансферазы, высоковероятно избыточное усиление токсичности меркаптопурина [30].

### Генетические полиморфизмы, определяющие вариабельную токсичность и эффективность лекарственной терапии

Согласно данным международной статистики, частота НЯ при применении противоопухолевой и иммунотерапии составляет от 8 до 67 % случаев, при этом клинические проявления у пациентов, получивших одни и те же режимы терапии, очень гетерогенны, что определяется большим числом различных факторов [31]. Общепринятой стратегией уменьшения фармакокинетической вариабельности является расчет дозы препарата на площадь поверхности тела пациента или на основании площади под кривой зависимости концентрации ЛП в плазме крови от времени [25]. Но такие подходы не снижают индивидуальную вариабельность, определяемую наличием генетических полиморфизмов, приводящих к изменениям ФК и ФД для ЛП [32–34]. Актуальными направлениями на сегодняшний день являются секвенирование человеческого генома и каталогизация генетических вариантов человека, лежащих в основе изменчивости реакции на лекарственную терапию.

Уже сегодня, учитывая полученные научные данные FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) и ЕМА (European Medicines Agency, Европейское агентство лекарственных средств), выделены более 120 ЛП, для которых должны определяться генетические биомаркеры в целях регуляции дозирования и оценки рисков безопасности и эффективности лекарственной тера-

**Таблица 4.** Взаимодействие триазолов с иммуносупрессивными препаратами (адаптировано из [25])

**Table 4.** Interaction of triazoles with immunosuppressive drugs (adapted from [25])

СУРЗА4	Изоконазол <sup>1</sup> <i>Isokonazol<sup>1</sup></i>	Позаконазол <i>Pozaconazol</i>	Вориконазол <sup>1</sup> <i>Voriconazole<sup>1</sup></i>	Итраконазол <i>Itraconazole</i>	Флуконазол <i>Fluconazole</i>
Циклоспорин <i>Cyclosporin</i>	↑ 1,3	↑ <sup>2,3</sup>	↑ 1,7	↑ 2,7 <sup>2</sup>	↑ 2–3 <sup>1</sup>
Сиролимус <i>Sirolimus</i>	↑ 1,8	↑ 7,9 <sup>1</sup>	↑ 11	NA	↑ 3–4,7 <sup>2</sup>
Такролимус <i>Tacrolimus</i>	↑ 2,3	↑ 3,6 <sup>2</sup>	↑ 3	↑ 5,6 <sup>2</sup>	NA

**Примечание.** <sup>1</sup> –кратно увеличивается площадь под кривой «концентрация–время»; <sup>2</sup> –кратно увеличивается минимальная концентрация препарата; <sup>3</sup> –наблюдается увеличение концентрации, но о кратном изменении не сообщается.

**Notes.** <sup>1</sup> – the area under the concentration–time curve increases fold; <sup>2</sup> – the minimum concentration of the drug increases fold; <sup>3</sup> – an increase in concentration is observed, but the fold change is not reported.

пии. Наиболее перспективными диагностическими тестами в указанном аспекте являются разновидности секвенирования нового поколения: широкопанельное таргетное, полноэкзомное и полногеномное. В области фармакогенетики у детей большая часть исследований направлена на изучение вариаций в генах метаболизма или транспорта ЛП, что в итоге влияет на эффективность и развитие побочных эффектов проводимой терапии [35, 36]. На сегодняшний день практическое применение фармакогенетических вариаций хорошо продемонстрировано в отношении тиопуринов, аналогов фолиевой кислоты, платиносодержащих и алкилирующих агентов, антрациклинов, винкалкалоидов и ряда других ЛП [35–38]. Одним из перспективных направлений является изучение индивидуальной изменчивости семейства цитохромов P450, примеры клинического использования представлены в табл. 5 [25]. Генетические маркеры могут быть использованы для персонализации дозы ЛП, диагностики причин НЯ, стратификации объема обследования, регуляции сроков мониторинга и/или необходимости назначения протективных препаратов [39].

#### **Стратегии управления фармакогенетическими рисками и исключения межлекарственных взаимодействий**

На сегодняшний день рекомендуемым подходом к управлению фармакогенетическими рисками, а также МЛВ является соблюдение следующих правил:

1) изучение анамнеза жизни пациента, медицинской документации;

2) выделение групп риска, требующих особого внимания: пациенты с мультисистемными заболеваниями с полиорганным поражением; известные индивидуальные генетические полиморфизмы; использование комбинированных режимов терапии (> 5 препаратов с учетом возрастания риска в 60 раз); целевая популяция пациентов – получающие химио-/таргетную терапию (доксорубин, винкристин, циклофосфамид, метотрексат, дексаметазон, ондансетрон, иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, сорафениб, мидостаурин, венетоклакс), продолжающие иммуносупрессивную терапию после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (циклоспорин, сиролимус, такролимус, микофенолата мофетил); применение препаратов с узким терапевтическим окном – антикоагулянты, антиаритмические препараты, антиконвульсанты, дигоксин, пероральные сахароснижающие препараты, химиотерапия; зарегистрированная предшествующая необоснованная токсичность на фоне противоопухолевой терапии или редкие ее проявления;

3) в обязательном порядке следует проводить дифференциальный диагноз НЯ, обусловленных МЛВ или имеющих другие причины развития. С учетом невозможности запомнить все существующие МЛВ, а также динамичного появления новых ЛП целесообразно использовать электронные ресурсы для проверки каждого назначения в целях исключения потенциальных вредных МЛВ [41–43];

4) практическими рекомендациями в решении вышеуказанной задачи будут являться снижение риска МЛВ или в случаях известных индивидуальных фармакогенетических особенностей у пациента – эмпирическое снижение/повышение дозы ЛП с использованием соответствующих рекомендаций. В случаях невозможности избежать тяжелой токсичности и/или вероятности недостижения требуемой эффективности – использование альтернативных ЛП с иными механизмами метаболизма при доказанной равнозначной эффективности; ТЛМ в аспектах индивидуализации комбинированной терапии. Несмотря на привлекательность использования ТЛМ в клинической практике, препятствия к рутинному использованию являются экономическая составляющая, технические аспекты методики (стоимость оборудования, необходимость обучения персонала, длительность и трудоемкость методики), отсутствие валидированных параметров для многих ЛП, недостоверность корреляции между концентрациями в плазме и результатами эффективности/безопасности ЛП.

#### **Заключение**

Полипрагмазия и ассоциированные с ней МЛВ широко распространены в онкопедиатрии, как среди пациентов, находящихся на интенсивных этапах лечения, так и в поздние сроки после его завершения. Очевидна необходимость дальнейших многоцентровых исследований, направленных на оценку адекватности медикаментозной терапии в целях определения рационального использования лекарственной терапии на всех этапах оказания помощи, а также предикции и профилактики развития МЛВ. Результаты фармакогенетического тестирования, несомненно, могут являться основанием для формирования алгоритмов ведения пациентов с онкологическими заболеваниями в аспектах возможностей скрининга, профилактики, лечения различных вариантов НЯ, что представляет основу персонализации противоопухолевой терапии. Разработка и внедрение в рутинную клиническую практику инструментов для оптимизации фармакотерапии является ключевой задачей междисциплинарной команды специалистов.

**Таблица 5.** Примеры рекомендаций по дозированию ЛП в зависимости от наличия генетических полиморфизмов в генах CYP450 (адаптировано из [40])

**Table 5.** Examples of recommendations for drug dosing, depending on the presence of genetic polymorphisms in CYP450 genes (adapted from [40])

Класс препаратов <i>Therapeutic class</i>	ЛП <i>Drug</i>	Ген <i>Gene</i>	Клинический эффект <i>Clinical effect</i>	Рекомендации <i>Recommendations</i>
Противогрибковые <i>Antifungal</i>	Вориконазол <i>Voriconazole</i>	CYP2C19	УМ/БМ: низкие концентрации, низкая вероятность достижения ТК <i>URM/RM: low concentrations, low opportunity to achieve TC</i>	Выбор альтернативного агента с другим путем метаболизма (например, изавуконазол, позаконазол); ТЛМ** <i>Alternative agent with another metabolic pathway (examples, isavuconazole, posaconazole); TDM**</i>
			СМ: высокие концентрации, повышение рисков НЯ <i>PM: high concentrations, increased risks of adverse events</i>	
Иммуносупрессанты <i>Immunosuppressants</i>	Такролимус <i>Tacrolimus</i>	CYP3A5	ПМ/НМ: низкие концентрации и низкая вероятность достижения ТК при пероральном приеме <i>PM/NM: low concentrations and decreased opportunity to achieve TC on per os therapy</i>	Повышение стартовой дозы на 50–100 %, не превышая 0,3 мг/кг/сут; ТЛМ** <i>Increase of start dose on 50–100 %, not exceeding 0,3mg/kg/day; TDM**</i>
Анальгетики <i>Analgesics</i>	Трамadol <i>Tramadol</i>	CYP2D6	УМ: повышенное образование активного метаболита, риски токсичности <i>UM: increased formation of active metabolite, risks of toxicity</i>	Выбор альтернативного агента с другим путем метаболизма** <i>Alternative agent with another metabolic pathway**</i>
			ПМ: уменьшение образования активного метаболита <i>IM: decreased formation of active metabolite</i>	Начало терапии со стандартной дозы, при отсутствии ответа — использование альтернативного препарата** <i>Start of therapy with a standard dose, in case of non-response — use of alternative agent**</i>
	СМ: уменьшение образования активного метаболита, снижение анальгетического эффекта <i>PM: decreased formation of active metabolite, decreased analgetic effect</i>	Выбор альтернативного агента с другим путем метаболизма** <i>Use of alternative agent with another metabolic pathway**</i>		
	Целекоксиб, ибупрофен <i>Celecoxib, ibuprofen</i>	CYP2C9	СМ: высокие концентрации, повышение риска НЯ <i>PM: decreased formation of active metabolite</i>	Старт терапии с 25–50 % от стандартной дозы или выбор альтернативного ЛП (например, напроксен)** <i>Start of therapy with 25–50 % dose reduction or use of alternative agent (for example, naproxen)**</i>
Антиэметики <i>Antiemetics</i>	Ондансетрон <i>Ondansetron</i>	CYP2D6	УМ: низкие концентрации могут увеличивать риск отсутствия терапевтического эффекта <i>UM: low concentrations can increase risk of absence of therapeutic effect</i>	Рассмотреть использование альтернативного ЛП (например, гранисетрон)** <i>Consider use of alternative agent (for example, granisetron)**</i>
	Метоклопрамид <i>Metoclopramide</i>	CYP2D6	СМ: высокие концентрации могут увеличивать риск НЯ <i>PM: high concentrations may increase risks of adverse events</i>	Уменьшить дозу на 50 % от стандартной; максимальная суточная доза — 30 мг* <i>Reduce dose on 50 %, maximal daily dose — 30 mg*</i>
Ингибиторы протонной помпы <i>Proton-pump inhibitor</i>	Омепразол, пантопразол, лансопразол <i>Omeprazole, pantoprazole, lansoprazole</i>	CYP2C1	УМ: низкие концентрации могут увеличивать риск отсутствия терапевтического эффекта <i>UM: low concentrations can increase risk of absence of therapeutic effect</i>	Увеличить стартовую дозу на 100 %; суточная доза может быть разделена на несколько приемов** <i>Increase start dose on 100 %; daily dose can be divided in several servings**</i>
			БМ: низкие концентрации могут увеличивать риск отсутствия терапевтического эффекта <i>RM: low concentrations can increase risk of absence of therapeutic effect</i>	Увеличить стартовую дозу на 50–100 % для лечения <i>Helicobacter pylori</i> и эрозивного эзофагита** <i>Increase start dose on 50–100 % for treatment Helicobacter pylori and erosive esophagitis**</i>
			НМ: повышение риска недостижения терапевтического эффекта в сравнении с ПМ/СМ <i>NM: increased risk of unachievement therapeutic effect in comparison with PM/IM</i>	
			ПМ/СМ: высокие концентрации могут увеличивать риск НЯ <i>IM/PM: high concentrations can increase risks of adverse events</i>	При длительной терапии, если эффективность достигается через 12 нед, рассмотреть редукцию дозы на 50 %** <i>For long-term therapy if treatment effectiveness is achieved after 12 weeks, adjust the dose reduction by 50 %**</i>

**Примечание.** УМ — ультрабыстрый метаболитор; БМ — быстрый метаболитор; ПМ — промежуточный метаболитор; НМ — нормальный метаболитор; СМ — слабый метаболитор; ТК — терапевтическая концентрация; ТЛМ — терапевтический лекарственный мониторинг. \* — рекомендации FDA; \*\* — рекомендации консорциума по внедрению клинической фармакогенетики.

**Notes.** URM — ultrarapid metabolizator; RM — rapid metabolizator; IM — intermediate metabolizator; NM — normal metabolizator; PM — poor metabolizator; TC — therapeutic concentration; TDM — therapeutic drug monitoring; \* — FDA recommendations; \*\* — Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Ribeiro E., Pedrosa S. Evaluation of potential drug interactions in hospitalized pediatric oncology patients. *Mundo da Saude*. 2020;45:34–44, e1132020. doi: 10.15343/0104-7809.202145034044.
- Ewig C.L.Y., Cheng Y.M., Li H.S., Wong J.C.L., Cho A.H.Y., Poon F.M.H., Li C.K., Cheung Y.T. Use of chronic prescription medications and prevalence of polypharmacy in survivors of childhood cancer. *Front Oncol*. 2021;11:642544. doi: 10.3389/fonc.2021.642544.
- Ott M., Wyss J., Scheinemann K. Long-term follow-up of pediatric CNS tumor survivors – a selection of relevant long-term issues. *Children (Basel)*. 2022;9(4):447. doi: 10.3390/children9040447.
- Fernández de Palencia Espinosa M.A., Díaz Carrasco M.S., Fuster Soler J.L., Rufiz Merino G., De la Rubia Nieto M.A., Espuny Miró A. Pharmacoepidemiological study of drug-drug interactions in onco-hematological pediatric patients. *Int J Clin Pharm*. 2014;36:1160–9. doi: 10.1007/s11096-014-0011-1.
- Riechelmann R.P., Zimmermann C., Chin S.N., Wang L., O'Carroll A., Zarinehbab S., Krzyzanowska M.K. Potential drug interactions in cancer patients receiving supportive care exclusively. *J Pain Symptom Manage*. 2008;35(5):535–43. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2007.06.009.
- Masnoon N., Shakib S., Kalisch-Ellett L., Caughey G.E. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2.
- Dai D., Feinstein J.A., Morrison W., Zuppa A.F., Feudtner C. Epidemiology of polypharmacy and potential drug-drug interactions among pediatric patients in ICUs of U.S. Children's Hospitals. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(5):e218–28. doi: 10.1097/PCC.0000000000000684.
- Varghese D., Ishida C., Patel P., Koya H.H. Polypharmacy. [Updated 2024 Feb 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2025 Jan. [Electronic resource]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532953>. (accessed 10.08.2025).
- Сычев Д.А. Полипрагматизм в клинической практике: проблема и решения: учебное пособие. М., 2016. – 249 с. ISBN 978-5-7249-2542-6. [Sychev D.A. Polypragmatism in clinical practice: problem and solutions: textbook. Moscow, 2016. 249 p. (In Russ.)].
- Batchelor H.K., Marriott J.F. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(3):395–404. doi: 10.1111/bcp.12267.
- Hughes C. Appropriate and inappropriate polypharmacy-choosing the right strategy. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(1):84–6. doi: 10.1111/bcp.14589.
- Baker C., Feinstein J.A., Ma X., Bolen S., Dawson N.V., Golchin N., Horace A., Kleinman L.C., Meropol S.B., Pestana Knight E.M., Winterstein A.G., Bakaki P.M. Variation of the prevalence of pediatric polypharmacy: a scoping review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(3):275–87. doi: 10.1002/pds.4719.
- Fraser L.K., Gibson-Smith D., Jarvis S., Neefjes V., Hills M., Doran T., Taylor J. Polypharmacy in children and young people with life-limiting conditions from 2000 to 2015: a repeated cross-sectional study in England. *J Pain Symptom Manage*. 2022;64:213–21. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2022.05.020.
- Feudtner C., Kang T.I., Hexem K.R., Friedrichsdorf S.J., Osenga K., Siden H., Friebert S.E., Hays R.M., Dussel V., Wolfe J. Pediatric palliative care patients: a prospective multicenter cohort study. *Pediatrics*. 2011;127(6):1094–101. doi: 10.1542/peds.2010-3225.
- Peláez Cantero M.J., Morales Asencio J.M., Navarro Marchena L., Velázquez González M.D.R., Sánchez Echániz J., Rubio Ortega L., Martino Alba R. End of life in patients under the care of paediatric palliative care teams. Multicentre observational study. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022;96(5):394–401. doi: 10.1016/j.anpede.2022.04.008.
- Smitherman A.B., Mohabir D., Wilkins T.M., Blatt J., Nichols H.B., Dusetzina S.B. Early post-therapy prescription drug usage among childhood and adolescent cancer survivors. *J Pediatr*. 2018;195:161–8.e7. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.11.063.
- Ewig C.L.Y., Cheng Y.M., Li H.S., Wong J.C.L., Cho A.H.Y., Poon F.M.H., Li C.K., Cheung Y.T. Use of chronic prescription medications and prevalence of polypharmacy in survivors of childhood cancer. *Front Oncol*. 2021;11:642544. doi: 10.3389/fonc.2021.642544.
- Асецкая И.Л. Взаимодействие лекарственных препаратов: что нужно знать клиницисту? (лекция). Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum 2024;4:76–81. [Assetskaya I.L. Drug interactions: What does a clinician need to know? (lecture). *Pediatrics*. Appendix to the Journal Consilium Medicum 2024;4:76–81 (In Russ.)].
- Riechelmann R.P., Saad E.D. A systematic review on drug interactions in oncology. *Cancer Invest*. 2006;24(7):704–12. doi: 10.1080/07357900601063766.
- Elzagallaai A.A., Carleton B.C., Rieder M.J. Pharmacogenomics in pediatric oncology: mitigating adverse drug reactions while preserving efficacy. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 2021;61:679–99. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-031320-104151.
- Balk T.E., van der Sijs I.H., van Gelder T., Janssen J.J.B., van der Sluis I.M., van Leeuwen R.W.F., Engels F.K. Drug-drug interactions in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(7). doi: 10.1002/pbc.26410.
- Visentin M., Biondi P., Toffoli G. Drug interactions among the epidermal growth factor receptor inhibitors, other biologics and cytotoxic agents. *Pharmacol Ther*. 2010;128:82–90.
- Machover D. A comprehensive review of 5-fluorouracil and leucovorin in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer*. 1997;80:1179–87. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19971001)80:7<1179::aid-cncl1>3.0.co;2-g.
- Ribeiro E., Pedrosa S. Evaluation of potential drug interactions in hospitalized pediatric oncology patients. *Mundo de Saude*. 2021;45:034–44. doi: 10.15343/0104-7809.202145034044.
- Ken-ichi F. Cytochrome P450 and anticancer drugs. *Curr Drug Metab*. 2006;7:23–37. doi: 10.2174/138920006774832587.
- Micromedex healthcare series: interactions (updated periodically). Thomson Reuters (Healthcare) Inc. [Electronic resource]: <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch> (accessed 01.03.2013).
- Groll A.H., Desai A., Han D., Howieson C., Kato K., Akhtar S., Kowalski D., Lademacher C., Lewis W., Pearlman H., Mandarino D., Yamazaki T., Townsend R. Pharmacokinetic assessment of drug-drug interactions of isavuconazole with the immunosuppressants cyclosporine, mycophenolic acid, prednisolone, sirolimus, and tacrolimus in healthy adults. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2017;6(1):76–85. doi: 10.1002/cpdd.284.
- Rybak M.J., Albrecht L.M., Boike S.C., Chandrasekar P.H. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother*. 1990;25(4):679–87. doi: 10.1093/jac/25.4.679.
- Balis F.M., Holcenberg J.S., Zimm S., Tubergen D., Collins J.M., Murphy R.F., Gilchrist G.S., Hammond D., Poplack D.G. The effect of methotrexate on the bioavailability of oral 6-mercaptopurine. *Clin Pharmacol Ther*. 1987;41(4):384–7. doi: 10.1038/clpt.1987.45.
- Andersen J.B., Szumlanski C., Weinshilboum R.M., Schmiegelow K. Pharmacokinetics, dose adjustments, and 6-mercaptopurine/methotrexate drug interactions in two patients with thiopurine methyltransferase deficiency. *Acta Paediatr*. 1998;87(1):108–11. doi: 10.1080/08035259850158001.
- Aagard L., Christensen A., Hansen E.H. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(4):481–91. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03682.x.
- Fakhry H., Goldenberg M., Sayer G., Aye S.S., Bagot K., Pi S., Ghazzaoui R., Vo N., Gowrinathan S., Bolton M., IsHak W.W. Health-related quality of life in childhood cancer. *J Dev Behav Pediatr*. 2013;34:419–40. doi: 10.1097/DBP.0b013e31828c5fa6.

33. Elzagallaai A.A., Greff M., Rieder M.J. Adverse drug reactions in children: the double-edged sword of therapeutics. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101:25–35. doi: 10.1002/cpt.677.
34. Clemens E., van der Kooi A.L.F., Broer L., van Dulmen-den Broeder E., Visscher H., Kremer L., Tissing W., Loonen J., Ronckers C.M., Pluijm S.M.F., Neggers S.J.C.M.M., Zolk O., Langer T., Zehnhoff-Dinnesen A.A., Wilson C.L., Hudson M.M., Carleton B., Laven J.S.E., Uitterlinden A.G., van den Heuvel-Eibrink M.M. The influence of genetic variation on late toxicities in childhood cancer survivors: a review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;126:154–67. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.04.001.
35. Taylor Z.L., Vang J., Lopez-Lopez E., Oosterom N., Mikkelsen T., Ramsey L.B. Systematic review of pharmacogenetic factors that influence high-dose methotrexate pharmacokinetics in pediatric malignancies. *Cancers.* 2021;13(2837):1–20. doi: 10.3390/cancers13112837.
36. Bernsen E.C., Hagleitner M.M., Kouwenberg T.W., Hanff L.M. Pharmacogenomics as a tool to limit acute and long-term adverse effects of chemotherapeutics: an update in pediatric oncology. *Front Pharmacol.* 2020;11:1184. doi: 10.3389/fphar.2020.01184.
37. Franczyk B., Rysz J., Gluba-Brzózka A. Pharmacogenetics of drugs used in the treatment of cancers. *Genes.* 2022;13(311):2–31. doi: 10.3390/genes13020311.
38. Urtasun A., Olivera G.G., Sennra L., Alino S.F., Berlanga P., Gargallo P., Hervas D., Balaguer J., Juan-Ribelles A., del Mar Andres M., Canete A., Herrero M.J. Personalized medicine in infant population with cancer: pharmacogenetic pilot study of polymorphisms related to toxicity and response to chemotherapy. *Cancers.* 2023;15(1424):2–14. doi: 10.3390/cancers1501424.
39. Yang X., Li G., Yang T., Guan M., An N., Yang F., Dai Q., Zhong C., Luo C., Gao Y., Das S., Xing Y., Shang H., Shang H. Possible susceptibility genes for intervention against chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:4894625. doi: 10.1155/2020/4894625.
40. Morris S.A., Nguyen D.G., Patel J.N. Pharmacogenomics in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Implications on supportive therapies and conditioning regimens. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2023;36(2):101470. doi: 10.1016/j.beha.2023.101470.
41. [Electronic resource]: [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.htm](https://www.drugs.com/drug_interactions.htm) (accessed 10.08.2025).
42. [Electronic resource]: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker> (accessed 10.08.2025)
43. [Electronic resource]: <https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker> (accessed 10.08.2025).

Статья поступила в редакцию: 23.01.2026. Принята в печать: 12.02.2026.

Article was received by the editorial staff: 23.01.2026. Accepted for publication: 12.02.2026.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2026-13-1-80-90>

## Редкая низкозлокачественная астроцитомы педиатрического типа с альтерацией *MYB/MYBL1*. Клинический случай и обзор литературы

Э.В. Кумирова<sup>1,3,4</sup>, М.А. Колчева<sup>1,2</sup>, С.С. Озеров<sup>1</sup>, Ж.Х. Кумыкова<sup>5</sup>, Р.Х. Андерс<sup>2</sup>, Е.В. Бондаренко<sup>2</sup>, В.В. Горев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>4</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>5</sup>ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики; Россия, Кабардино-Балкарская Республика, 360032, Нальчик, ул. Шогенова, 32/1

**Контактные данные:** Элла Вячеславовна Кумирова [k\\_ella2004@mail.ru](mailto:k_ella2004@mail.ru)

Диффузная астроцитомы с альтерацией *MYB* или *MYBL1* – новый молекулярно-генетически определяемый подтип диффузных глиом педиатрического типа низкой степени злокачественности. Впервые данный вид новообразования был включен в классификацию опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения в 2021 г. В литературе описано ограниченное число случаев с аналогичным гистомолекулярным профилем. Опухоль характеризуется благоприятным клиническим течением и прогнозом.

В настоящей работе представлен клинический случай астроцитомы головного мозга с альтерацией *MYB/MYBL1* у девочки 2 лет. Особенностью данного наблюдения является отсутствие специфического противоопухолевого лечения – пациентке не проводилась химиолучевая терапия. Была выполнена лишь стереотаксическая биопсия с последующей гистологической и молекулярной верификацией диагноза. Спустя 8 лет от момента установления диагноза у пациентки не определяется прогрессия заболевания с некоторым уменьшением размеров опухоли в динамике.

Согласно нашим данным, представленный случай астроцитомы с альтерацией *MYB/MYBL1* является уникальным для российской медицинской литературы.

**Ключевые слова:** астроцитарная глиома, диффузная астроцитомы, альтерация *MYB/MYBL1*, дети, глиомы педиатрические

**Для цитирования:** Кумирова Э.В., Колчева М.А., Озеров С.С., Кумыкова Ж.Х., Андерс Р.Х., Бондаренко Е.В., Горев В.В. Редкая низкозлокачественная астроцитомы педиатрического типа с альтерацией *MYB/MYBL1*. Клинический случай и обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(1):80–90.

### Информация об авторах

Э.В. Кумирова: д.м.н., врач-детский онколог, заместитель главного врача по онкологии Морозовской ДГКБ, заведующая кафедрой паллиативной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, научный консультант НИИ ДОиГ им. акад. Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [k\\_ella2004@mail.ru](mailto:k_ella2004@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

М.А. Колчева: врач-нейрохирург, аспирант по направлению «нейрохирургия» на базе Морозовской ДГКБ, кафедры нервных болезней и нейрохирургии РУДН, e-mail: [masha20101997@mail.ru](mailto:masha20101997@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6460-5234>

С.С. Озеров: к.м.н., врач-нейрохирург отделения нейрохирургии и нейроонкологии Морозовской ДГКБ, e-mail: [gagara3@yandex.ru](mailto:gagara3@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7891-402X>

Ж.Х. Кумыкова: к.м.н., врач-детский онколог, заведующая отделением детской онкологии и гематологии РДКМЦ КБР, e-mail: [jannakm@yandex.ru](mailto:jannakm@yandex.ru); <https://orcid.org/0009-0001-9590-6969>

Р.Х. Андерс: студент по направлению «лечебное дело» РУДН; <https://orcid.org/0009-0009-2999-9587>

Е.В. Бондаренко: студент по направлению «лечебное дело» РУДН, e-mail: [varelask.7@gmail.com](mailto:varelask.7@gmail.com); <https://orcid.org/0009-0002-3863-5266>

В.В. Горев: к.м.н., врач-неонатолог, главный врач Морозовской ДГКБ, главный внештатный специалист неонатолог Департамента здравоохранения г. Москвы, e-mail: [mdgkb@zdrav.mos.ru](mailto:mdgkb@zdrav.mos.ru); <https://orcid.org/0000-0001-8272-3648>

### Вклад авторов

Э.В. Кумирова: разработка дизайна исследования, ведение пациента, сбор данных, анализ полученных данных, формирование текста рукописи, одобрение текста рукописи

М.А. Колчева, Р.Х. Андерс, Е.В. Бондаренко: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, написание текста рукописи

С.С. Озеров: ведение пациента, одобрение текста рукописи

Ж.Х. Кумыкова: ведение пациента, сбор данных

В.В. Горев: одобрение текста рукописи

### Rare low-grade pediatric-type astrocytoma with *MYB/MYBL1* alteration. A case report and literature review

*E.V. Kumirova*<sup>1,3,4</sup>, *M.A. Kolcheva*<sup>1,2</sup>, *S.S. Ozerov*<sup>1</sup>, *Zh.Kh. Kumyikova*<sup>5</sup>, *R.Kh. Anders*<sup>2</sup>, *E.V. Bondarenko*<sup>2</sup>, *V.V. Gorev*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow; 1/9 4<sup>th</sup> Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia;

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia;

<sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

<sup>4</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;

<sup>5</sup>Republican Children's Clinical Multidisciplinary Center, Ministry of Health of the Kabardino-Balkarian Republic; 32/1 Shogenova St., Nalchik, 360032, Kabardino-Balkarian Republic, Russia

*Diffuse astrocytoma with MYB or MYBL1 alteration is a newly defined molecular subtype of pediatric-type low-grade diffuse gliomas. This tumor type was first included in the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. To date, only a limited number of cases with a similar histo-molecular profile have been reported in the literature. The tumor is characterized by a favorable clinical course and prognosis.*

*This report presents a clinical case of a brain astrocytoma with MYB/MYBL1 alteration in a 2-year-old girl. A distinctive feature of this case is the absence of any specific antitumor treatment – the patient did not undergo chemotherapy or radiotherapy. Only stereotactic biopsy was performed, followed by histological and molecular verification of the diagnosis. Eight years after the initial diagnosis, the disease remains stable, with some reduction in tumor size observed over time.*

*According to our data, the presented case of MYB/MYBL1-altered astrocytoma is unique within the Russian medical literature.*

**Key words:** astrocytic glioma, diffuse astrocytoma, MYB/MYBL1 alteration, children, pediatric gliomas

**For citation:** Kumirova E.V., Kolcheva M.A., Ozerov S.S., Kumykova Zh.Kh., Anders R.Kh., Bondarenko E.V., Gorev V.V. Rare low-grade pediatric-type astrocytoma with MYB/MYBL1 alteration. A case report and literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(1):80–90.

#### Information about the authors

E.V. Kumirova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pediatric Oncologist, Deputy Chief Physician for Oncology at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Head of Department of Pediatric Palliative Care of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Scientific Consultant at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; e-mail: k\_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

M.A. Kolcheva: Neurosurgeon, PhD Student in Neurosurgery based at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Department of Neurology and Neurosurgery, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, e-mail: masha20101997@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6460-5234>

S.S. Ozerov: Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon of Department of Neurosurgery and Neurooncology at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, e-mail: gagara3@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7891-402X>

Zh.Kh. Kumykova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Head of Oncology/Hematology Department at Republican Children's Clinical Multidisciplinary Center, Ministry of Health of the Kabardino-Balkarian Republic, e-mail: jannakm@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0001-9590-6969>

R.Kh. Anders: Medical Student, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, e-mail: robert.anders@mail.ru;

<https://orcid.org/0009-0009-2999-9587E.V. Bondarenko: Medical Student, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, e-mail: varelask.7@gmail.com; https://orcid.org/0009-0002-3863-5266>

V.V. Gorev: Cand. of Sci. (Med.), Neonatologist, Chief Physician of the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru

#### Authors' contributions

E.V. Kumirova: development of study design, patient management, data collection, analysis of obtained data, drafting of manuscript, manuscript approval

M.A. Kolcheva, R.Kh. Anders, E.V. Bondarenko: development of research design, data collection, analysis of obtained data, writing of manuscript text

S.S. Ozerov: patient management, manuscript approval

Zh.Kh. Kumykova: patient management, data collection

V.V. Gorev: manuscript approval

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was conducted without sponsorship.

## Введение

Диффузная астроцитомы с альтерацией *MYB* (myeloblastosis) или *MYBL1* (*MYB* proto-oncogene like 1) – новый молекулярно-генетически определяемый подтип диффузных глиом педиатрического типа низкой степени злокачественности. Впервые данный вид новообразования был включен в классификацию опухолей центральной нервной системы (ЦНС) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2021 г. [1]. Глиомы низкой степени злокачественности – наиболее распространенный гистологический тип опухолей в детской нейроонкологии, он составляет около 30–40 % всех опухолей ЦНС [2]. Классификация ВОЗ 5-го пересмотра, более направленная на молекулярную характеристику новообразования, выделяет группы опухолей со сходными гистопатологическими признаками, но разным молекулярным профилем, например, новый вариант педиатрических опухолей ЦНС – диффузные глиомы низкой степени злокачественности педиатрического типа с альтерацией *MYB/MYBL1* [3].

Эта группа диффузных глиом характеризуется отсутствием мутаций *IDH* и мутаций гистона H3 (опухоль *IDH*-дикого типа и H3-дикого типа) и наличием альтерации генов *MYB* или *MYBL1*, которые могут

встречаться в 2 подтипах диффузных глиом педиатрического возраста: ангиоцентрической глиоме, для которой наиболее характерно слияние *MYB::QKI*, и диффузной астроцитоме, ассоциированной с мутациями или перестройками *MYB* или *MYBL1*. Семейство генов *MYB* и *MYBL1* названо в честь одноименного гена вируса птичьего миелобластоза. Вирус *MYB* вызывает миелобластоз (миелоидный лейкоз) у кур. ДНК-метилирование определяет гистомолекулярный диагноз, а проведение данного исследования обязательно для его верификации. По анализу t-SNE глиомы *MYB/MYBL1* образуют единый кластер независимо от гистопатологического диагноза или анатомического расположения. Этот результат наряду с перекрывающимися клиническими, нейровизуализационными и гистопатологическими характеристиками подтверждает предположение о том, что глиомы *MYB/MYBL1* представляют собой единое заболевание с рядом клинических и патологических характеристик. Оба молекулярных подтипа демонстрируют индолентное (вялотекущее) клиническое течение, низкий пролиферативный потенциал и, как следствие, благоприятный прогноз с показателями общей выживаемости, достигающими 95 % при условии своевременной диагностики и наблюдения [4–6].

Неврологический дебют опухоли зависит от ее локализации: чаще это судороги (48 %), атаксия (15 %), головные боли (12 %), а также парезы черепно-мозговых нервов (12 %). Наиболее распространена полушарная локализация опухоли (66 %), также возможно ее расположение в таламусе (15,15 %) и стволе головного мозга (18,18 %) [4].

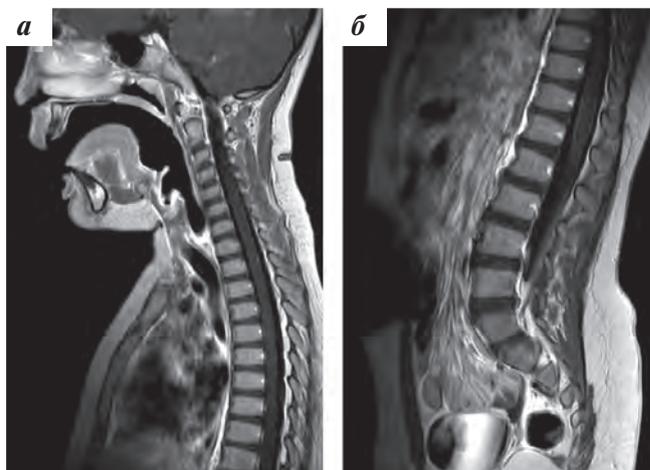
В мировой литературе описано 35 случаев глиом низкой степени злокачественности с альтерацией *MYB/MYBL1*. Мы представляем еще один случай в целях демонстрации выбора стратегии ведения пациента.

### Клинический случай

**Девочка, 2 года, с симптомами острой респираторной вирусной инфекции, повышением температуры тела до 38 °С и судорогами госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии в стационар по месту жительства. Онкологический анамнез отягощен: старшая сестра перенесла острый лимфобластный лейкоз, находится в ремиссии, у бабушки по линии отца — злокачественное новообразование костей, у прабабушки по материнской линии — рак легких.**

По месту жительства девочке было проведено обследование по эпипротоколу. На электроэнцефалограмме зарегистрирована региональная эпилептиформная активность в левом задневисочно-затылочном регионе.

Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: в белом веществе левой височной доли выявлена зона измененного магнитно-резонансного (МР) сигнала неправильной овальной формы размерами 86 × 68 × 65 мм, с неровными, нечеткими контурами. На постконтрастных T1-взвешенных изображениях (ВИ) накопление контраста в данной зоне не отмечено. Структура зоны неоднородная, МР-сигнал гиперинтенсивный на T2-ВИ, слабо гипоинтенсивный на T1-ВИ, гипоинтенсивный в центре и гиперинтенсивный по периферии в режиме FLAIR, измеряемый коэффициент диффузии повышен. Отмечены МР-признаки интрааксиального контрастнегативного новообразования левой височной доли (рис. 1).

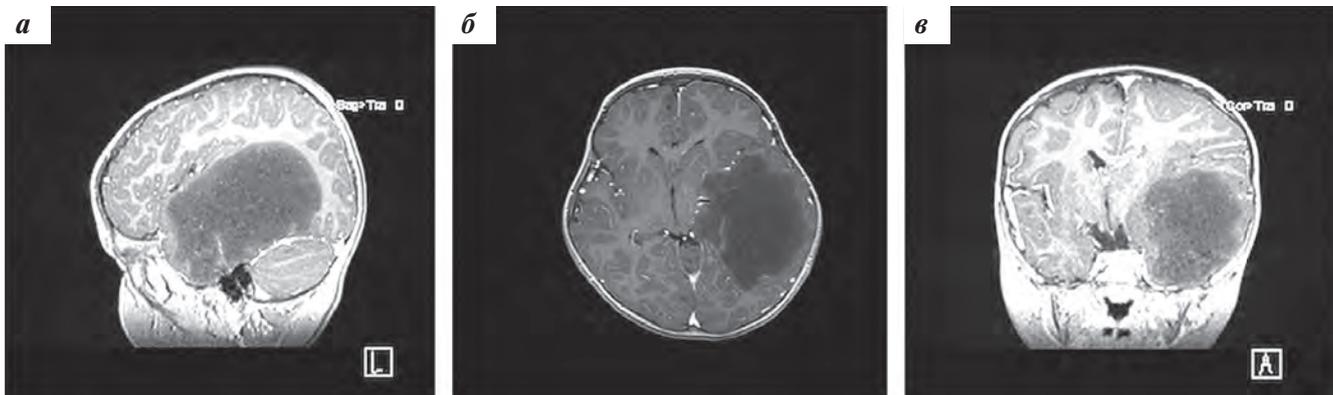


**Рис. 2.** МРТ спинного мозга с контрастным усилением: а — шейно-грудной отдел; б — пояснично-крестцовый отдел. Данных за патологическое накопление контрастного вещества не получено

**Fig. 2.** Contrast-enhanced MRI of the spinal cord: а — cervical-thoracic region; б — lumbosacral region. No data on pathological accumulation of contrast agent was obtained

В рамках оценки распространенности опухолевого процесса выполнена МРТ спинного мозга (рис. 2) — лептоменингеального распространения не выявлено.

Затем пациентке проведена биопсия новообразования. По результатам морфологического исследования опухолевый материал был представлен эозинофильным фибриллярным матриксом с располагающимися в нем клеточными элементами. Клетки характеризовались слабовыраженным ядерным полиморфизмом, ядра гиперхромные, преимущественно округлой или овальной формы. Эндотелиальные клетки сосудов не демонстрировали признаков пролиферации. Отмечена низкая митотическая активность. В исследованном материале очагов некроза не выявлено. При импрегнации гистологических срезов солями серебра ретикулиновые волокна визуализируются исключительно в стенках сосудов, что подтвердило отсутствие перичеллюлярного ретикулогенного стромального каркаса. Несмотря на низкий уровень митотической активности, опухоль характеризовалась высоким пролиферативным индексом (Ki-67) — около 13 %. На основании совокупности морфологических признаков выставлен диагноз:



**Рис. 1.** МРТ с контрастным усилением: а, в — в режиме FLAIR, наблюдается картина солидного новообразования левой височной доли размерами 86 × 68 × 65 мм, с признаками смещения срединных структур; б — в режиме T1, активного накопления контрастного вещества не наблюдается

**Fig. 1.** Contrast-enhanced MRI: а, в — in FLAIR mode, a solid neoplasm of the left temporal lobe measuring 86 × 68 × 65 mm is observed, with signs of displacement of the midline structures; б — in T1 mode, no active accumulation of contrast agent is observed

анапластическая астроцитома (анаплазия), степень злокачественности III по классификации ВОЗ (WHO grade III).

В Университетской клинике Гейдельберга (Heidelberg University Hospital, Германия) проведены гистологическое и молекулярно-генетическое исследования материала (ДНК-метилирование) (рис. 3). Диагноз был уточнен: астроцитома педиатрического типа с альтерацией MYB/MYBL1, IDH-дикого типа, относящаяся к группе диффузных глиом низкой степени злокачественности детского типа. С учетом удовлетворительного соматического статуса пациентки, а также благоприятных прогностических характеристик опухоли мультидисциплинарным консилиумом была избрана выжидательная тактика – динамическое наблюдение без проведения адъювантной терапии.

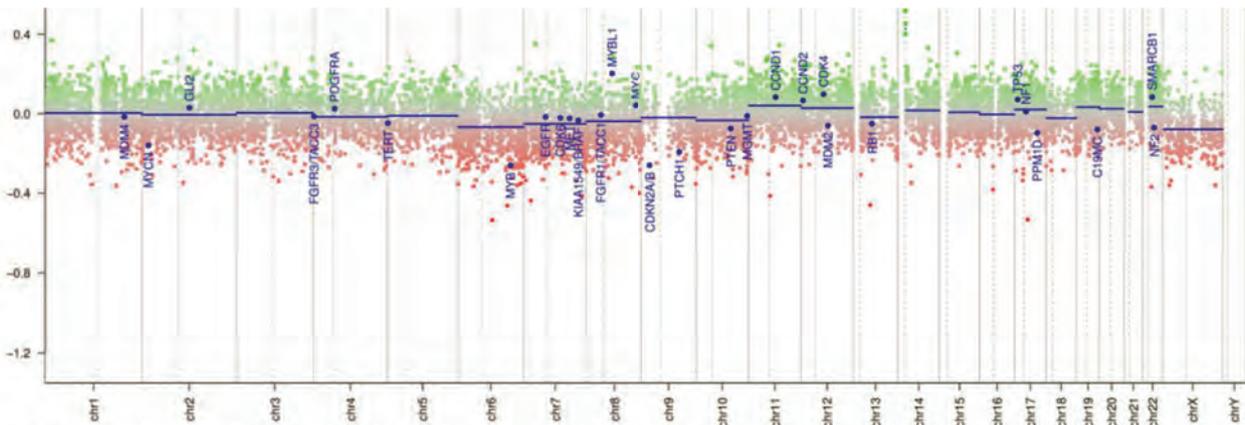
В течение года от момента постановки диагноза пациентка получала противосудорожную терапию, по результатам контрольного исследования (МРТ ЦНС с контрастным усилением и электроэнцефалография) отмечалась стабилизация размеров опухоли, зафиксиро-

ваны умеренные диффузные изменения с устойчивыми локальными проявлениями эпилептиформного характера.

Через 1 год на очередной МРТ головного мозга было выявлено увеличение размеров опухоли до 103×68×61 мм. Учитывая отсутствие неврологической симптоматики, ремиссию симптоматической фокальной эпилепсии, было принято решение продолжить наблюдение с проведением регулярного контроля (МРТ).

На текущий момент, спустя 7,5 лет от момента постановки диагноза, пациентка в возрасте 10 лет без признаков декомпенсации опухолевого процесса, отсутствует неврологический дефицит. Размеры опухоли (97×58×60 мм) – без динамики. Девочка регулярно принимает противосудорожную терапию, физическое и нервно-психическое развитие соответствует возрасту, ходит в общеобразовательную школу, занимается танцами.

Последняя МРТ ЦНС с контрастным усилением выполнена в 2025 г., через 7,5 лет после биопсии новообразования. Опухоль несколько уменьшилась в размерах, признаков метастазирования по ЦНС не выявлено (рис. 4).



Dargestellt sind die Chromosomen 1-22 und falls automatisch bestimmbar Chr. X und Y. Chromosomale Zugewinne sind als Verschiebungen nach oben dargestellt (grün), chromosomale Verluste als Verschiebungen nach unten (rot). Zusätzlich sind 31 Genregionen hervorgehoben. Hieraus können Hinweise über chromosomale Zugewinne oder Verluste dieser Regionen gewonnen werden.

**Brain Tumor methylation classifier (v11b2)**

Matching methylation groups (MTGs):

LGG, MYB

Рис. 3. Метилационный профиль опухоли

Fig. 3. Methylation profile of the tumor

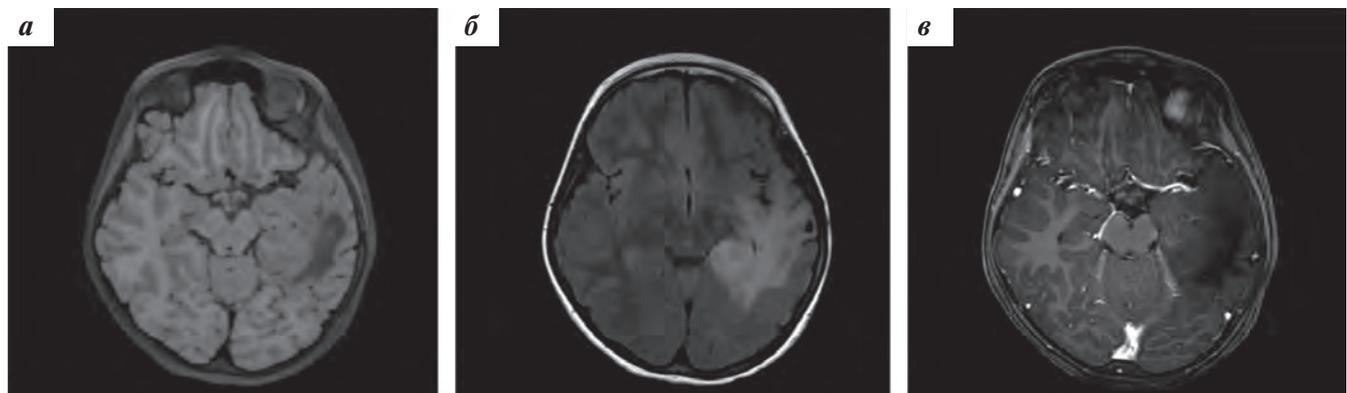


Рис. 4. МРТ головного мозга в режимах T1 (а) и FLAIR (б) – отмечается уменьшение размеров астроцитарной глиомы слева. Изображение в режиме T1 с контрастным усилением (в) демонстрирует отсутствие накопления контрастного вещества опухолью

Fig. 4. MRI of the brain in T1 (a) and FLAIR (б) modes – a reduction in the size of the astrocytic glioma on the left is noted. The image in T1 mode with contrast enhancement (в) demonstrates the absence of contrast agent accumulation by the tumor

### Обсуждение

Астроцитомы с альтерацией *MYB* или *MYBL1* в современной классификации ВОЗ опухолей ЦНС (5-й пересмотр, 2021 г.) выделены как 2 самостоятельных морфо-молекулярных подтипа: ангиоцентрическая глиома (angiocentric glioma) и диффузная астроцитома с изменениями *MYB* или *MYBL1* (diffuse astrocytoma, *MYB*- or *MYBL1*-altered). Оба новообразования определены как опухоли низкой степени злокачественности (grade I) и, как правило, наблюдаются преимущественно в детском и юношеском возрасте [3]. Ангиоцентрические глиомы представляют собой редкий подтип диффузных глиом. На молекулярно-генетическом уровне эти новообразования, как правило, ассоциированы с альтерациями гена *MYB*, наиболее характерным является слияние *MYB::QKI* — химерная транскрипционная единица, возникающая в результате делеции или инверсии. Указанное слияние приводит к дерегуляции экспрессии гена *MYB* и инактивации гена *QKI*, выполняющего функцию супрессора опухолевого роста. Эти молекулярные нарушения способствуют развитию опухоли с преимущественно ангиоцентрическим ростом и относительно благоприятным клиническим течением. В настоящее время *MYB::QKI* рассматривается как диагностический маркер ангиоцентрических глиом, используемый для дифференциальной диагностики с другими педиатрическими глиомами низкой степени злокачественности [7]. Диффузные астроцитомы педиатрического типа преимущественно ассоциированы с изменениями в генах *MYB* (без слияний) или *MYBL1*. Эти молекулярные альтерации характеризуются активацией транскрипционных факторов, участвующих в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток, что играет ключевую роль в онкогенезе. В отличие от ангиоцентрических глиом слияние *MYB::QKI* для этого подтипа не характерно.

Ангиоцентрические глиомы и диффузные астроцитомы с альтерацией *MYB/MYBL1* имеют схожую клиническую и нейровизуализационную характеристику, включая преимущественно супратенториальную локализацию, нередко в области коры и подкорковых структур. Одним из частых дебютных симптомов у пациентов являются рефрактерные эпилептические приступы, плохо поддающиеся медикаментозной терапии, что обусловлено эпилептогенным потенциалом данных новообразований и их кортикальной локализацией [7, 8].

Нейровизуализационная характеристика обоих типов опухолей схожа: обычно они гипointенсивны на T1 и гиперинтенсивны на T2/FLAIR [2, 3]. Отмечается отсутствие накопления контрастного вещества или ограниченной диффузии, за исключением одного случая со слабым диффузным контрастным усилением, описанного в обзоре. Кортикальные опухоли часто имеют дольчатый вид, напоминая дизэмбриопластические нейроэпителиальные новообразования, в то время как опухоли, затрагивающие более каудальные участки, описываются как диффузные и плохо очер-

ченные. Однако все опухоли имеют некоторые черты инфильтративного паттерна.

Диагностический скрининг на наличие изменений *MYB* или *MYBL1* основывается на обнаружении слияний. В текущей классификации ВОЗ для диффузной астроцитомы с альтерацией *MYB* или *MYBL1* выделяются несколько ключевых диагностических критериев. К числу наиболее значимых относятся выявление молекулярных перестроек с участием этих генов, что подтверждается методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization), а также профилем метилирования ДНК, который соответствует диффузной астроцитоме данного типа. Метилирование ДНК служит основным методом для дифференциации этого подтипа астроцитом от других новообразований ЦНС и является инструментом в молекулярной классификации опухолей, позволяющим точно идентифицировать и отличить диффузные астроцитомы с альтерацией *MYB* или *MYBL1* от других опухолей, которые могут иметь схожие клинические и гистологические характеристики, но существенно различаются по молекулярно-генетическим особенностям и прогнозу [3].

В мировой литературе описано ограниченное количество случаев глиом низкой степени злокачественности с альтерацией *MYB/MYBL1* (35 больных с 1999 по 2022 г., из них 33 — в США, по 1 — в Бразилии и Южной Африке) [3, 4]. Возрастная медиана постановки диагноза — 5,4 года, общая выживаемость — более 95 % [4]. В отечественной литературе наш случай зарегистрирован как первый. В таблице представлен анализ всех описанных в литературе случаев.

Во всех описанных в литературе случаях опухоль была классифицирована как диффузная глиома низкой степени злокачественности, демонстрирующая обширную инфильтрацию вещества мозга. В 23 (65,7 %) из 35 случаев опухоль была гистологически верифицирована как ангиоцентрическая глиома, так как преобладал характерный ангиоцентрический рост клеток, в 7 (20 %) случаях был выставлен диагноз диффузной астроцитомы, так как для этого гистологического типа характерен ангиоцентрический рост вокруг мелких сосудов, а в 5 (14,3 %) случаях установлена изоморфная диффузная глиома. Во всех случаях при постановке диагноза ангиоцентрической глиомы опухолевые клетки имели светлую окраску и были позитивны по GFAP.

Ни в одном из последующих исследований биоптатов или рецидивных образцов не были выявлены гистологические признаки трансформации. Все образцы демонстрировали низкий уровень митотической активности, аналогичный таковому у первичных опухолей. В отношении молекулярной характеристики у 2 пациентов опухолевая ткань продемонстрировала изменения в гене *MYBL1*. Наиболее часто ( $n = 23$ ) наблюдались изменения в гене *MYB*, в то время как у 10 пациентов было зафиксировано слияние *MYB::QKI*. Других генетических изменений в опухолях не было обнаружено, что подтверждает стабильность молекулярного профиля опухолей с этими альтерациями [4].

Случаи низкоклеточной астроцитомы с алтерацией MYB/MYBL1, опубликованные в зарубежной литературе (начало)  
 Cases of low-grade astrocytoma with MYB/MYBL1 alteration published in foreign literature (beginning)

№	Источник Source	Возраст, годы Age, years	Локализация Localization	Гистология Histology	Молекулярная характеристика Molecular characteristics	Объем резекции Resection volume	Режим химиотера- пии Chemotherapy	Ответ на химиотерапию Response to chemotherapy	Лучевая терапия Radio- therapy	Ответ на лечение Response to treatment	Статус Status
1	Kalelioglu et al. [4]	5	Полушарная Hemisfere	Диффузная астроцитома Diffuse astrocytoma	Перестройка MYB MYB restructuring	Тотальная резекция Total resection	Не проводилась Not performed	Неприменимо Not applicable	Нет No	Нет No	Жив Alive
2	Kalelioglu et al. [4]	10	Полушарная Hemisfere	Диффузная астроцитома Diffuse astrocytoma	Перестройка MYB MYB restructuring	Тотальная резекция Total resection	Не проводилась Not performed	Неприменимо Not applicable	Нет No	Нет No	Жив Alive
3	Moreira et al. [5]	6	Полушарная Hemisfere	Ангиоцентрическая глиома Angiocentric glioma	Перестройка MYB MYB restructuring	Биопсия Biopsy	Карбоплатин/винкристин Carboplatin/vincristine	Стабилизация Stable	Нет No	Нет No	Жив Alive
4	Moreira et al. [5]	2	Промежуточный мозг Diencephalon	Изоморфная диффузная астроцитома Isomorphic diffuse astrocytoma	MYB::PCDHGA1	Почти полная резекция Near total resection	Не проводилась Not performed	Неприменимо Not applicable	Нет No	Нет No	Жив Alive
5	Moreira et al. [5]	7	Ствол Brain stem	Ангиоцентрическая глиома Angiocentric glioma	Перестройка MYB MYB restructuring	Биопсия Biopsy	Карбоплатин/винкристин Винбластин Carboplatin/vincristine Vinblastine	Стабилизация Stable	Нет No	Нет No	Жив Alive
6	Moreira et al. [5]	3	Полушарная Hemisfere	Изоморфная диффузная астроцитома Isomorphic diffuse astrocytoma	MYB::ESR1	Тотальная резекция Total resection	Не проводилась Not performed	Неприменимо Not applicable	Нет No	Нет No	Жив Alive
7	Moreira et al. [5]	3	Полушарная Hemisfere	Изоморфная диффузная астроцитома Isomorphic diffuse astrocytoma	MYB::PCDHGA1	Тотальная резекция Total resection	Не проводилась Not performed	Неприменимо Not applicable	Да Yes	Нет No	Жив Alive
8	Moreira et al. [5]	4	Полушарная Hemisfere	Ангиоцентрическая глиома Angiocentric glioma	MYB::PCDHGA1	Субтотальная резекция Subtotal resection	Не проводилась Not performed	Неприменимо Not applicable	Нет No	Умер Died	Умер Died
9	Moreira et al. [5]	4	Полушарная Hemisfere	Ангиоцентрическая глиома Angiocentric glioma	MYB::QKI	Тотальная резекция Total resection	Не проводилась Not performed	Неприменимо Not applicable	Нет No	Нет No	Жив Alive
10	Moreira et al. [5]	2	Ствол Brain stem	Ангиоцентрическая глиома Angiocentric glioma	MYB::QKI	Биопсия Biopsy	Не проводилась Not performed	Неприменимо Not applicable	Да Yes	Нет No	Жив Alive
11	Moreira et al. [5]	7	Промежуточный мозг Diencephalon	Ангиоцентрическая глиома Angiocentric glioma	Перестройка MYB MYB restructuring	Биопсия Biopsy	Не проводилась Not performed	Неприменимо Not applicable	Да Yes	Прогрессия Progression	Жив Alive
12	Moreira et al. [5]	8	Промежуточный мозг Diencephalon	Ангиоцентрическая глиома Angiocentric glioma	Перестройка MYB MYB restructuring	Субтотальная резекция Subtotal resection	Карбоплатин/винкристин Carboplatin/vincristine	Стабилизация Stable	Нет No	Прогрессия Progression	Жив Alive
13	Moreira et al. [5]	21	Полушарная Hemisfere	Ангиоцентрическая глиома Angiocentric glioma	Перестройка MYB MYB restructuring	Биопсия Biopsy	Темозоломид Temozolomide	Стабилизация Stable	Нет No	Нет No	Жив Alive

Случаи низкоккачественной астроцитомы с альтерацией MYB/MYBL1, опубликованные в зарубежной литературе (продолжение)  
 Cases of low-grade astrocytoma with MYB/MYBL1 alteration published in foreign literature (continuation)

№	Источник Source	Возраст, годы Age, years	Локализация Localization	Гистология Histology	Молекулярная характеристика Molecular characteristics	Объем резекции Resection volume	Режим химиотера- пии Chemotherapy	Ответ на химиотерапию Response to chemotherapy	Лучевая терапия Radio- therapy	Ответ на лечение Response to treatment	Статус Status
14	Moreira et al. [5]	2	Ствол Brain stem	Ангиоцентри- ческая глиома Angiocentric glioma	Перестройка MYB MYB restructuring	Биопсия Biopsy	Карбопла- тин/винкри- стин Тиогуанин, прокарба- зин, лому- стин и винкрис- тин Carboplatin/ vincristine Thioguanine, procarbazine, lomustine, and vincristine	Нет No	Да Yes	Прогрес- сия Progression	Умер Died
15	Moreira et al. [5]	4	Ствол Brain stem	Ангиоцентри- ческая глиома Angiocentric glioma	MYB::QKI	Биопсия Biopsy	Карбопла- тин/винкри- стин/темо- золomid Carboplatin/ vincristine/ temozolomide	Стабилиза- ция Stable	Нет No	Нет No	Жив Alive
16	Moreira et al. [5]	5	Полушарная Hemisfere	Ангиоцентри- ческая глиома Angiocentric glioma	MYB::QKI	Тотальная резекция Total resection	Не проводилась Not performed	Неприме- нимо Not applicable	Нет No	Нет No	Жив Alive
17	Moreira et al. [5]	5	Полушарная Hemisfere	Ангиоцентри- ческая глиома Angiocentric glioma	MYB::QKI	Тотальная резекция Total resection	Не проводилась Not performed	Неприме- нимо Not applicable	Нет No	Нет No	Жив Alive
18	Moreira et al. [5]	5	Полушарная Hemisfere	Диффузная астроцитома Diffuse astrocytoma	MYB::PCDHGA1	Почти полная резекция Near total resection	Не проводилась Not performed	Неприме- нимо Not applicable	Нет No	Нет No	Жив Alive
19	Moreira et al. [5]	5	Полушарная Hemisfere	Диффузная астроцитома Diffuse astrocytoma	MYB::MMP16	Тотальная резекция Total resection	Не проводилась Not performed	Неприме- нимо Not applicable	Нет No	Нет No	Жив Alive
20	Moreira et al. [5]	6	Полушарная Hemisfere	Ангиоцентри- ческая глиома Angiocentric glioma	MYB::QKI	Тотальная резекция Total resection	Не проводилась Not performed	Не применимо Not applicable	Нет No	Нет No	Жив Alive
21	Moreira et al. [5]	6	Промежу- точный мозг Diencephalon	Ангиоцентри- ческая глиома Angiocentric glioma	MYB::LOC 105378099	Тотальная резекция Total resection	Не проводилась Not performed	Неприме- нимо Not applicable	Нет No	Нет No	Жив Alive
22	Moreira et al. [5]	5	Промежу- точный мозг Diencephalon	Ангиоцентри- ческая глиома Angiocentric glioma	Перестройка MYB MYB restructuring	Биопсия Biopsy	Карбопла- тин/винкри- стин/темо- золomid Carboplatin/ vincristine/ temozolomide	Стабилиза- ция Stable	Нет No	Нет No	Жив Alive
23	Moreira et al. [5]	7	Полушарная Hemisfere	Ангиоцентри- ческая глиома Angiocentric glioma	MYB::QKI	Тотальная резекция Total resection	Не проводилась Not performed	Неприме- нимо Not applicable	Нет No	Нет No	Жив Alive
24	Moreira et al. [5]	5	Ствол Brain stem	Ангиоцентри- ческая глиома Angiocentric glioma	Перестройка MYB MYB restructuring	Биопсия Biopsy	Не проводилась Not performed	Неприме- нимо Not applicable	Да Yes	Нет No	Жив Alive

Случаи низкоклеточной астроцитомы с альтерацией MYB/MYBL1, опубликованные в зарубежной литературе (окончание)  
 Cases of low-grade astrocytoma with MYB/MYBL1 alteration published in foreign literature (end)

№	Источник Source	Возраст, годы Age, years	Локализация Localization	Гистология Histology	Молекулярная характеристика Molecular characteristics	Объем резекции Resection volume	Режим химиотера- пии Chemotherapy	Ответ на химиотерапию Response to chemotherapy	Лучевая терапия Radio- therapy	Ответ на лечение Response to treatment	Статус Status
25	Moreira et al. [5]	7	Полушарная Hemisfere	Изоморфная диффузная астроцитомы Isomorphic diffuse astrocytoma	MYBL1::MMP16	Тотальная резекция Total resection	Не проводилась Not performed	Неприме- нимо Not applicable	Нет No	Нет No	Жив Alive
26	Moreira et al. [5]	5	Ствол Brain stem	Ангиоцентри- ческая глиома Angiocentric glioma	Перестройка MYB MYB restructuring	Биопсия Biopsy	Не проводилась Not performed	Неприме- нимо Not applicable	Да Yes	Нет No	Жив Alive
27	Moreira et al. [5]	8	Полушарная Hemisfere	Изоморфная диффузная астроцитомы Isomorphic diffuse astrocytoma	MYB::LOC154902	Тотальная резекция Total resection	Не проводилась Not performed	Неприме- нимо Not applicable	Нет No	Нет No	Жив Alive
28	Moreira et al. [5]	5	Полушарная Hemisfere	Диффузная астроцитомы Diffuse astrocytoma	MYB::PCDHGA1	Субто- тальная резекция Subtotal resection	Не проводилась Not performed	Неприме- нимо Not applicable	Да Yes	Нет No	Жив Alive
29	Moreira et al. [5]	9	Полушарная Hemisfere	Диффузная астроцитомы Diffuse astrocytoma	Перестройка MYB MYB restructuring	Почти полная резекция Near total resection	Не проводилась Not performed	Неприме- нимо Not applicable	Нет No	Нет No	Жив Alive
30	Moreira et al. [5]	11	Полушарная Hemisfere	Ангиоцентри- ческая глиома Angiocentric glioma	MYB::QKI	Тотальная резекция Total resection	Не проводилась Not performed	Неприме- нимо Not applicable	Да Yes	Нет No	Жив Alive
31	Moreira et al. [5]	12	Полушарная Hemisfere	Ангиоцентри- ческая глиома Angiocentric glioma	MYB::QKI	Тотальная резекция Total resection	Не проводилась Not performed	Неприме- нимо Not applicable	Нет No	Нет No	Жив Alive
32	Moreira et al. [5]	3	Полушарная Hemisfere	Диффузная астроцитомы Diffuse astrocytoma	MYB::MAML2	Субто- тальная резекция Subtotal resection	Не проводилась Not performed	Не применимо Not applicable	Да Yes	Нет No	Жив Alive
33	Moreira et al. [5]	27	Полушарная Hemisfere	Ангиоцентри- ческая глиома Angiocentric glioma	Перестройка MYB MYB restructuring	Тотальная резекция Total resection	Не проводилась Not performed	Неприме- нимо Not applicable	Нет No	Нет No	Жив Alive
34	Moreira et al. [5]	32	Полушарная Hemisfere	Ангиоцентри- ческая глиома Angiocentric glioma	Перестройка MYB MYB restructuring	Тотальная резекция Total resection	Не проводилась Not performed	Неприме- нимо Not applicable	Да Yes	Нет No	Жив Alive
35	Moreira et al. [5]	40	Полушарная Hemisfere	Ангиоцентри- ческая глиома Angiocentric glioma	MYB::QKI	Почти полная резекция Near total resection	Не проводилась Not performed	Неприме- нимо Not applicable	Нет No	Нет No	Жив Alive

В представленном нами клиническом случае, как и в других работах [2, 3], отмечается, что астроцитомы с альтерацией *MYB/MYBL1* обладают характерными МР-характеристиками. На изображениях, полученных в режиме T2, опухоль демонстрирует гиперинтенсивный МР-сигнал, что указывает на повышенное жидкостное содержание в тканях опухоли. В то же время на изображениях в режимах T1 и FLAIR опухоль выглядит гипоинтенсивной, что соответствует низкому содержанию жировых или тканевых компонентов с низкой плотностью. Примечательно, что на изображениях в режиме FLAIR возможно усиление сигнала на периферии опухоли, тогда как ее центр остается гипоинтенсивным, что может свидетельствовать о наличии центральных некротических изменений, характерных для опухолей низкой степени злокачественности.

На постконтрастных изображениях, полученных в режиме T1-ВИ, как правило, не наблюдается усиления МР-сигнала, что также подтверждает низкую сосудистую активность опухоли и ее доброкачественное течение. В нашем случае опухоль также не накапливала контрастное вещество. Однако в одном из опубликованных случаев описано слабое диффузное контрастное усиление, что может указывать на наличие области с более высокой васкуляризацией в опухоли [9].

Кроме того, в ряде опубликованных исследований было уделено внимание применению дополнительных МР-методов, таких как диффузионно-взвешенные изображения (DWI), с расчетом значений коэффициента диффузии (ADC), а также перфузионно-взвешенные изображения, включая оценку относительного объема кровотока, что также позволило получить более детализированное представление о характеристиках опухоли. В обоих случаях, когда проводилось такое дополнительное исследование, было зафиксировано значительное повышение значения ADC, что может свидетельствовать о более свободной диффузии молекул в опухолевых тканях, а также снижение относительного объема кровотока, это указывает на малую васкуляризацию опухоли, что является типичным для опухолей низкой степени злокачественности, таких как астроцитомы с альтерацией *MYB/MYBL1*.

В нашем случае также наблюдается ограничение диффузии в режимах DWI и ADC (рис. 5). Таким образом, использование полного спектра диагностики, включая как стандартные МР-методы, так и дополнительные диффузионно-взвешенные и перфузионные исследования, позволяет получить наиболее полное представление о молекулярно-фенотипических особенностях опухоли и помогает в точной диагностике, а также в планировании тактики лечения.

Опубликованные в международной литературе данные показывают, что глиомы низкой степени злокачественности с альтерацией *MYB/MYBL1* имеют благоприятный прогноз и высокие показатели выживаемости. Кроме того, они хорошо поддаются

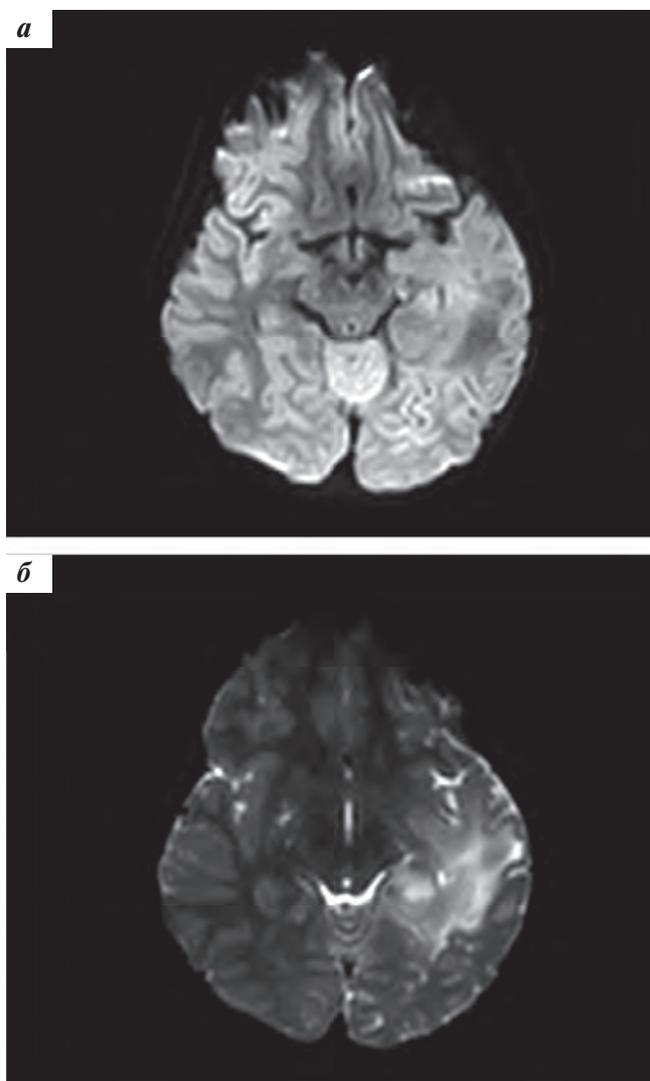


Рис. 5. МРТ головного мозга в режимах DWI (а) и ADC (б) – визуализируется контур опухоли в режиме ADC

Fig. 5. MRI of the brain in DWI (a) and ADC (b) modes – the tumor contour is visualized in ADC mode

адьювантной терапии. Исследователи отмечают, что объем хирургической резекции является основным фактором повышения показателей выживаемости, лучшего контроля онкологического процесса [4].

На данный момент четких протоколов или рекомендаций по лечению данного подтипа новообразований не разработано. Может быть выбрана как тактика, включающая тотальную резекцию без адьювантного лечения опухоли, так и тактика, при которой биопсия является единственным хирургическим вмешательством и дополняется различными видами химио- и/или лучевой терапии. Важно отметить, что более чем в половине случаев проведение радикального удаления опухоли невозможно. В представленном нами клиническом случае пациентке была выполнена только стереотаксическая биопсия опухоли. По решению мультидисциплинарного онкологического консилиума, в состав которого входили онкологи, в том числе из Гейдельбергского университета (Германия), было принято решение воздержаться от проведения адьювантной терапии. Этот подход отличает описы-

ваемый нами случай от ранее зарегистрированных случаев с аналогичным гистологическим и молекулярным диагнозом, где использована адьювантная химио- или лучевая терапия.

За 8 лет динамического наблюдения и регулярно проведенных МРТ-исследований размеры опухоли оставались стабильными, что является характерным для опухолей низкой степени злокачественности с альтерациями *MYB* и *MYBL1*. Более того, по данным последней МРТ головного мозга с контрастным усилением было зафиксировано незначительное уменьшение размеров опухоли, что подтверждает благоприятный клинический прогноз. Также за время наблюдения пациентке не была эскалирована противосудорожная терапия.

### Заключение

Диффузные глиомы низкой степени злокачественности с альтерацией *MYB/MYBL1* представляют собой редкий подтип педиатрических опухолей ЦНС. Обычно они находятся в полушариях головного мозга и часто дебютируют судорожным синдромом, что является характерным симптомом для таких локализаций.

Особенностью диффузных глиом с альтерацией *MYB/MYBL1* является наличие специфических МР-характеристик, которые могут служить ориентиром для предварительного диагноза до получения гистологического заключения. Эти особенности

включают гиперинтенсивный МР-сигнал на изображениях в режиме T2, гипоинтенсивный – в режимах T1 и FLAIR, повышение коэффициента диффузии на изображениях в режиме DWI и отсутствие контрастного усиления на постконтрастных изображениях.

На сегодняшний день описано ограниченное количество случаев таких глиом, и данный подтип опухоли недавно был включен в классификацию опухолей ЦНС ВОЗ. Тем не менее результаты наблюдений уже позволяют утверждать, что эти опухоли обладают благоприятным прогнозом, хорошо поддаются лечению, а выживаемость пациентов может достигать 95%. В некоторых случаях в связи с малой агрессивностью опухолей может быть выбрана тактика динамического наблюдения без применения адьювантного лечения (химио- или лучевая терапия). Вероятно, с учетом молекулярно-генетических альтераций в лечении таких глиом при прогрессирующем течении заболевания также может рассматриваться таргетная терапия с применением ингибиторов MEK1/2, таких как мирдаметиниб [10, 11].

Для более глубокого понимания клинической картины, молекулярных характеристик и эффективных стратегий лечения данного типа опухолей необходимо продолжать исследования и сбор литературных данных о каждом конкретном случае. Это позволит разработать более точные рекомендации по лечению подобного типа глиом.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H.K., Pfister S.M., Reifenberger G., Soffietti R., von Deimling A., Ellison D.W. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231–51. doi: 10.1093/neuonc/noab106. PMID: 34185076; PMCID: PMC8328013.
- Fangusaro J., Jones D.T., Packer R.J., Gutmann D.H., Milde T., Witt O., Mueller S., Fisher M.J., Hansford J.R., Tabori U., Hargrave D., Bandopadhyay P. Pediatric low-grade glioma: state-of-the-art and ongoing challenges. *Neuro Oncol.* 2024;26(1):25–37. doi: 10.1093/neuonc/noad195. PMID: 37944912; PMCID: PMC10768984.
- Osborn A.G., Louis D.N., Poussaint T.Y., Linscott L.L., Salzman K.L. The 2021 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: What Neuroradiologists Need to Know. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43(7):928–37. doi: 10.3174/ajnr.A7462. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35710121; PMCID: PMC9262075.
- Kalelioglu T., Rama B., Cho B.B., Lopes B.M., Patel S.H. Pediatric-type diffuse low-grade glioma with *MYB/MYBL1* alteration: report of 2 cases. *Neuroradiol J.* 2023;36(2):232–5. doi: 10.1177/19714009221126015.
- Moreira D.C., Qaddoumi I., Spiller S., Bouldin T.W., Davidson A., Saba-Silva N., Sullivan D.V., Tanaka R., Wagner A.S., Wood M., Klimo P., Job G., Devidas M., Li X., Gajjar A., Robinson G.W., Chiang J. Comprehensive analysis of *MYB/MYBL1*-altered pediatric-type diffuse low-grade glioma. *Neuro Oncol.* 2024;26(7):1327–34. doi: 10.1093/neuonc/noae048.
- Chiang J., Harrell J.H., Tinkle C.L., Moreira D.C., Li X., Acharya S., Qaddoumi I., Ellison D.W. A single-center study of the clinicopathologic correlates of gliomas with a *MYB* or *MYBL1* alteration. *Acta Neuropathol.* 2019;138(6):1091–2. doi: 10.1007/s00401-019-02081-1. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31595312; PMCID: PMC7467132.
- Qaddoumi I., Orisme W., Wen J., Santiago T., Gupta K., Dalton J.D., Tang B., Hauptfear K., PUNCHIHewa C., Easton J., Mulder H., Boggs K., Shao Y., Rusch M., Becksfors J., Gupta P., Wang S., Lee R.P., Brat D., Peter Collins V., Dahiya S., George D., Konomos W., Kurian K.M., McFadden K., Serafini L.N., Nickols H., Perry A., Shurtleff S., Gajjar A., Boop F.A., Klimo P.D. Jr, Mardis E.R., Wilson R.K., Baker S.J., Zhang J., Wu G., Downing J.R., Tatevossian R.G., Ellison D.W. Genetic alterations in uncommon low-grade neuroepithelial tumors: *BRAF*, *FGFR1*, and *MYB* mutations occur at high frequency and align with morphology. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):833–45. doi: 10.1007/s00401-016-1539-z. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26810070; PMCID: PMC4866893.
- Ellison D.W., Hawkins C., Jones D.T.W., Onar-Thomas A., Pfister S.M., Reifenberger G., Louis D.N. cIMPACT-NOW update 4: diffuse gliomas characterized by *MYB*, *MYBL1*, or *FGFR1* alterations or *BRAF*V600E mutation. *Acta Neuropathol.* 2019;137(4):683–7. doi: 10.1007/s00401-019-01987-0. Epub 2019 Mar 8. PMID: 30848347.
- Chung H.-J., Rajan S., Wu Z., Ferrone C.K., Raffeld M., Lee I., Gagan J., Dampier C., Abdullaev Z., Tyagi M., Cimino P.J., Quezado M., Aldape K. *MYB/MYBL1*-altered gliomas frequently harbor truncations and non-productive fusions in the *MYB* and *MYBL1* genes. *Acta Neuropathologica.* 2024;148(1):54. doi: 10.1007/s00401-024-02803-0.
- Wefers A.K., Stichel D., Schrimpf D., Coras R., Pages M., Tauziède-Espariat A., Varlet P., Schwarz D., Söylemezoglu F., Pohl U., Pimentel J., Meyer J., Hewer E., Japp A., Joshi A., Reuss D.E., Reinhardt A., Sievers P., Casalini M.B., Ebrahimi A., Huang K., Koelsche C., Low H.L., Rebelo O., Marnoto D., Becker A.J., Staszewski O., Mittelbronn M., Hasselblatt M., Schittenhelm J., Cheesman E., de Oliveira R.S., Queiroz R.G.P., Valera E.T., Hans V.H., Korshunov A., Olar A., Ligon K.L., Pfister S.M., Jaunmuktane Z., Brandner S., Tatevossian R.G., Ellison D.W., Jacques T.S., Honavar M., Aronica E., Thom M., Sahm F., von Deimling A., Jones D.T.W., Blumcke I., Capper D. Isomorphic diffuse glioma is a morphologically and molecularly distinct tumour entity with recurrent gene fusions of *MYBL1* or *MYB* and a benign disease course. *Acta Neuropathol.* 2020;139(1):193–209. doi: 10.1007/s00401-019-02078-w. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31563982; PMCID: PMC7477753.
- Robinson G.W., Vinitzky A., Bag A.K., Chiang J., Li Q., Lin T., Hoehn M.E., Edwards A., Stormont D., Singh A., Larkin J., Freeman J., Pranica J., Bertrand K., Bagchi A., Baughman T., Hoang T., Shearer T., Moreira D. LGG-53. Results from the phase 1 and phase 1 expansion cohorts of SJ901: a phase 1/2 trial of single-agent mirdametinib (PD-0325901) in children, adolescents, and young adults with low-grade glioma. *Neuro Oncol.* 2024;26(Suppl 4). doi: 10.1093/neuonc/noae064.443. PMCID: PMC11184079.

Статья поступила в редакцию: 12.11.2025. Принята в печать: 18.11.2025.

Article was received by the editorial staff: 12.11.2025. Accepted for publication: 18.11.2025.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2026-13-1-91-97>



## Юкстагломерулярноклеточная опухоль почки у ребенка 11 лет: описание клинического случая

Д.Д. Кисурина, Л.А. Смирнова, А.М. Митрофанова, Н.Н. Меркулов, М.В. Телешова, А.П. Щербаков, Н.С. Грачев, Д.Ю. Качанов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Денис Юрьевич Качанов [denis.kachanov@dgoi.ru](mailto:denis.kachanov@dgoi.ru)

**Актуальность.** Юкстагломерулярноклеточная опухоль (ЮГКО) почки, или ренинома, — доброкачественное новообразование, крайне редко встречающееся у детей. В отличие от других опухолей почек патогенез ЮГКО связан с активацией ренин-ангиотензиновой системы и клинически проявляется течением стойкой артериальной гипертензии, детерминированной секрецией опухолью ренина. В данной статье представлен клинический случай пациентки 11 лет с ЮГКО почки.

**Материалы и методы.** За период с января 2012 г. по январь 2025 г. в условиях ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России на базе патологоанатомического отделения зарегистрирован 1 случай с подтвержденным морфологическим диагнозом ЮГКО почки.

**Результаты.** У девочки 11 лет отмечалось появление головной боли, тенденции к артериальной гипертензии (артериальное давление 170/90 мм рт. ст.). Жалобы сохранялись в течение 3 мес. Проведенное обследование (ультразвуковое исследование органов брюшной полости) выявило образование в проекции левой почки.

В результате дообследования в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева по данным мультиспиральной компьютерной томографии брюшной полости с внутривенным контрастированием отмечалась картина солидного образования неоднородной структуры в области среднего сегмента левой почки, размерами 3,2 × 2,9 × 3,0 см ( $V = 14,5 \text{ см}^3$ ). По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки с контрастированием метастатических изменений в легких не выявлено.

Учитывая клинико-рентгенологические данные, возраст пациентки (11 лет), небольшой объем образования (менее 200 см<sup>3</sup>), принято решение о проведении инициальной органосохраняющей операции. Проведена лапароскопическая резекция левой почки с выполнением биопсии забрюшинных лимфатических узлов.

По данным морфологического исследования у пациентки установлен морфологический диагноз: ЮГКО почки. Хирургическое вмешательство проведено радикально. В послеоперационном периоде отмечено купирование артериальной гипертензии.

**Выводы.** Установление диагноза ЮГКО и определение тактики терапии требуют мультидисциплинарного подхода, при котором необходимо учитывать данные клинической картины и лабораторных показателей, а также опыт детских онкологов, специалистов лучевой диагностики, хирургической бригады и врачей-патологоанатомов. Небольшие размеры опухоли и доброкачественное течение позволяют рассматривать вопрос о проведении органосохраняющих операций, являющихся куративным методом терапии ЮГКО почек.

**Ключевые слова:** юкстагломерулярноклеточная опухоль почки, дети, артериальная гипертензия, резекция почки

**Для цитирования:** Кисурина Д.Д., Смирнова Л.А., Митрофанова А.М., Меркулов Н.Н., Телешова М.В., Щербаков А.П., Грачев Н.С., Качанов Д.Ю. Юкстагломерулярноклеточная опухоль почки у ребенка 11 лет: описание клинического случая. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(1):91–7.

### Информация об авторах

Д.Д. Кисурина: врач-детский онколог приемного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [darya.kisurina@dgoi.ru](mailto:darya.kisurina@dgoi.ru); <https://orcid.org/0009-0006-7276-7675>

Л.А. Смирнова: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [liliya.smirnova@dgoi.ru](mailto:liliya.smirnova@dgoi.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9625-8625>

А.М. Митрофанова: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [anna.mitrofanova@dgoi.ru](mailto:anna.mitrofanova@dgoi.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9788-0504>

Н.Н. Меркулов: врач-детский хирург отделения клинической онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [nikolay.merkulov@dgoi.ru](mailto:nikolay.merkulov@dgoi.ru); <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>

М.В. Телешова: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [margarita.teleshova@dgoi.ru](mailto:margarita.teleshova@dgoi.ru); <https://orcid.org/0000-0003-4042-0125>

А.П. Щербаков: врач-рентгенолог рентгенологического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [alexey.shcherbakov@dgoi.ru](mailto:alexey.shcherbakov@dgoi.ru); <https://orcid.org/0000-0001-8129-054>

Н.С. Грачев: д.м.н., профессор, генеральный директор НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [nikolay.grachev@dgoi.ru](mailto:nikolay.grachev@dgoi.ru); <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Д.Ю. Качанов: д.м.н., доцент, заведующий отделением клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [denis.kachanov@dgoi.ru](mailto:denis.kachanov@dgoi.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

### Вклад авторов

Д.Д. Кисурина: обзор публикаций по теме статьи, анализ научного материала, описание клинического случая, подготовка списка литературы, написание текста статьи

Л.А. Смирнова: анализ научного материала, описание клинического случая, научное редактирование статьи

Н.Н. Меркулов: хирургическое сопровождение пациентки, описание клинического случая

А.М. Митрофанова, А.П. Щербаков: подготовка иллюстративного материала, научное редактирование статьи

М.В. Телешова, Н.С. Грачев: научное редактирование статьи

Д.Ю. Качанов: разработка концепции и дизайна статьи, научное редактирование

## Juxtaglomerular cell tumor of the kidney in an 11-year-old child: case report

D.D. Kisurina, L.A. Smirnova, A.M. Mitrofanova, N.N. Merkulov, M.V. Teleshova, A.P. Shcherbakov, N.S. Grachev, D.Yu. Kachanov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

**Background.** The juxtaglomerular cell tumor (JCT) of the kidney, or reninoma, is a rare benign renal neoplasm that occurs exceptionally rarely in pediatric patients. In contrast to other renal tumors, JCT pathogenesis is driven by renin-angiotensin system activation, clinically manifesting as refractory hypertension due to excessive tumor-derived renin secretion. We present a clinical case of an 11-year-old patient with JCT.

**Materials and methods.** From January 2012 to January 2025 in the Pathology Department of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology only one case of JCT was identified.

**Results.** An 11-year-old girl had headaches and developed arterial hypertension (blood pressure 170/90 mmHg) during 3 months. Abdominal ultrasound revealed a tumor in the left kidney.

Further evaluation at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology showed contrast-enhanced abdominal computed tomography demonstrated a solid, heterogeneous mass ( $3.2 \times 2.9 \times 3.0$  cm,  $V = 14.5$  cm<sup>3</sup>) in the midsegment of the left kidney. There were no metastatic lung lesions on contrast-enhanced chest computed tomography.

According to the clinical-radiological findings, patient's age (11 years), and tumor characteristics (size < 200 cm<sup>3</sup>), nephron-sparing surgery was performed. The patient underwent initial laparoscopic left kidney resection with lymph node sampling.

Histopathological examination confirmed the diagnosis of JCT and radical tumor resection. Arterial hypertension was relieved in the postoperative period.

**Conclusions.** The diagnosis and management of JCT require a multidisciplinary approach integrating clinical presentation, laboratory parameters, and expertise from pediatric oncologists, radiologists, surgeons, and pathologists. Given the tumor's typically small dimensions and benign biological behavior nephron-sparing surgery should be discussed with curative intent.

**Key words:** juxtaglomerular cell tumor, children, arterial hypertension, nephron-sparing surgery

**For citation:** Kisurina D.D., Smirnova L.A., Mitrofanova A.M., Merkulov N.N., Teleshova M.V., Shcherbakov A.P., Grachev N.S., Kachanov D.Yu. Juxtaglomerular cell tumor of the kidney in an 11-year-old child: case report. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(1):91–7.

### Information about the authors

D.D. Kisurina: Pediatric Oncologist of Emergency Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: darya.kisurina@dgoi.ru; <https://orcid.org/0009-0006-7276-7675>

L.A. Smirnova: Pediatric Oncologist of Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: liliya.smirnova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9625-8625>

A.M. Mitrofanova: Pathologist of Department of Pathology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: anna.mitrofanova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9788-0504>

N.N. Merkulov: Pediatric Surgeon of Department of Oncology and Pediatric Surgery at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of Russia, e-mail: nikolay.merkulov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>

M.V. Teleshova: Pediatric Oncologist of Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: margarita.teleshova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4042-0125>

A.P. Shcherbakov: Physician of Radiology Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexey.shcherbakov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8129-0545>

N.S. Grachev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, General Director of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nikolay.grachev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

D.Yu. Kachanov: Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: denis.kachanov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

### Authors' contribution

D.D. Kisurina: literature review, scientific data analysis, case description, reference preparation, manuscript writing

L.A. Smirnova: scientific data analysis, case description, manuscript editing

N.N. Merkulov: surgical management, case description

A.M. Mitrofanova, A.P. Shcherbakov: preparation of illustrative material, scientific editing

M.V. Teleshova, N.S. Grachev: scientific editing of the article

D.Yu. Kachanov: study concept and design, scientific editing

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

### Введение

Юкстагломерулярноклеточная опухоль (ЮГКО) почки — доброкачественное новообразование, исключительно редко встречающееся у детей [1]. Несмотря на то, что ЮГКО является доброкачественным новообразованием, ряд зарубежных авторов описывают единичные случаи ЮГКО почки с метастазированием в легкие [2] и кости [3], а также с рецидивирующим течением [4].

Впервые ЮГКО была описана в 1967 г. [5, 6]. Согласно литературным данным, описано около 100 случаев заболевания [6, 7]. ЮГКО наиболее характерна для пациентов молодого возраста. Медиана возраста составляет 27 лет и варьирует в пределах от 6 до 72 лет. При этом опухоль в 2 раза чаще встречается у женщин по сравнению с мужчинами [8–10]. ЮГКО — ренин-секретирующая мезенхимальная опухоль, происходящая из модифицированных глад-

комышечных клеток стенки афферентной артериолы юкстагломерулярного аппарата, локализующаяся в корковом слое почки [9, 11].

Поскольку ЮГКО развивается из клеток юкстагломерулярного аппарата почки, который регулирует секрецию ренина, ключевой механизм патогенеза новообразования заключается в гиперпродукции ренина, что обуславливает гиперактивацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводящей к развитию стойкой артериальной гипертензии, являющейся основным клиническим проявлением ЮГКО [12, 13].

ЮГКО рассматривается как чрезвычайно редкая опухоль почек у детей, информация о которой представлена в виде описания отдельных случаев.

**Целью настоящей публикации** явилось описание случая развития ЮГКО почки у ребенка 11 лет, получившего лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

### Материалы и методы

За период с января 2012 г. по январь 2025 г. в условиях ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России на базе патологоанатомического отделения зарегистрирован 1 случай с подтвержденным морфологическим диагнозом ЮГКО почки.

### Клинический случай

**Пациентка, 11 лет, госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России с образованием почки с сопутствующими клиническими проявлениями в виде артериальной гипертензии, головной боли, ночного энуреза.**

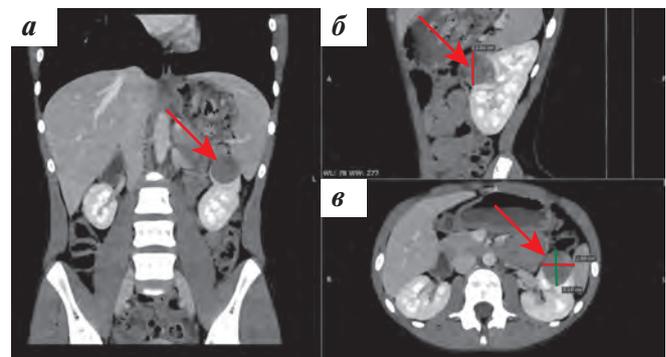
Заболевание манифестировало в возрасте 11 лет, когда у девочки появились жалобы на головную боль и головокружение на фоне повышения артериального давления до 170/90 мм рт. ст. В дальнейшем у ребенка отмечались проявления ночного энуреза. Данные симптомы сохранялись в течение 3 мес.

Амбулаторно по месту жительства была назначена гипотензивная терапия, на фоне которой отмечался кратковременный положительный эффект в виде снижения артериального давления до нормальных значений. Однако на фоне проводимой терапии наблюдался однократный эпизод синкопального состояния.

Ребенок был госпитализирован в детскую клинику по месту жительства для проведения дообследования. При ультразвуковом исследовании брюшной полости выявлено образование в проекции ворот левой почки. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) забрюшинного пространства с контрастированием выявлено патологическое новообразование среднего сегмента левой почки преимущественно солидного характера, неоднородной структуры, размерами до 3,2 × 2,9 × 2,9 см, объемом 14 см<sup>3</sup>.

Для установления диагноза и определения дальнейшей тактики ведения пациентка была направлена в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

При поступлении состояние пациентки оценивалось как тяжелое по основному заболеванию. Артериальное давление сохранялось на уровне 110/75 мм рт. ст. на фоне гипотензивной терапии. По данным лабораторных исследований отклонений в клиническом и биохимическом анализах крови, так же как и в клиническом анализе мочи, выявлено не было. На мультиспиральной КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием по переднему контуру среднего сегмента левой почки отмечалось патологическое новообразование с четкими, ровными контурами, шаровидной формы, неоднородной плотности, размерами 3,2 × 2,9 × 3,0 см, объемом 14,5 см<sup>3</sup>. Образование деформировало контур органа, но не распространялось на чашечно-лоханочную систему (рис. 1).



**Рис. 1.** КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием: а – коронарная проекция; б – сагиттальная проекция; в – аксиальная проекция. В венозной фазе контрастирования в среднем сегменте левой почки определяется образование, неоднородно накапливающее контрастный препарат (ЮГКО)

**Fig. 1.** Contrast-enhanced abdominal computed tomography (CT) (venous phase) of the left kidney: а – coronal projection; б – sagittal projection; в – axial projection. A mass with heterogeneous contrast enhancement is seen in the middle segment (juxtglomerular cell tumor (JCT) of the left kidney)

При анализе размеров опухоли в течение 1 мес явной динамики не отмечалось. Правая почка не была увеличена, контуры ровные, четкие. Кортико-медулярная дифференциация сохранена. Чашечно-лоханочные системы обеих почек не расширены. Рентгеноконтрастные конкременты в полостных системах почек и мочеточниках не определялись. Эвакуация контрастного вещества своевременная с обеих сторон. Надпочечники обычной формы и положения, однородной структуры. Таким образом, выявлено образование среднего сегмента левой почки. При проведении КТ органов грудной клетки с контрастированием данных за метастатическое поражение легких не было.

Проведен междисциплинарный консилиум с участием врачей – детских онкологов, детских хирургов, лучевых терапевтов, а также врачей-рентгенологов. Сделан вывод о необходимости гистологической верификации

образования с учетом возраста пациентки (11 лет), небольших размеров образования (менее 200 см<sup>3</sup>) и, следовательно, относительно низкого риска развития нефробластомы, требующей проведения неoadъювантной терапии.

В рамках проводимой в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева программы по внедрению лапароскопических операций при опухолях почек [14] ребенку выполнена лапароскопическая резекция левой почки. В ходе операции в брюшной полости спаечного процесса и свободной жидкости обнаружено не было. Париетальная брюшина, печень, селезенка, желудок доступны для визуализации. Отделы тонкой и толстой кишки без патологических изменений. С использованием ультразвукового скальпеля мобилизованы нисходящая ободочная кишка, левый мочеточник, левая почка, левая почечная вена и артерия. В верхнем полюсе левой почки визуализировано подкапсульное новообразование до 4 см в диаметре. Правая почечная ножка пережата, острым путем выполнена резекция почки, а также биопсия парааортальных лимфатических узлов.

Для проведения гистологического исследования материал был передан в лабораторию патоморфологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Макроскопически наблюдался фрагмент почки с опухолью, поверхность покрыта тонкой фиброзной капсулой с подлежащей клетчаткой. На разрезе определялся опухолевый узел солидно-кистозной структуры, размерами 3,0 × 2,6 × 3,0 см, диаметр наиболее крупной кисты — 0,8 см. Ткань пестрого вида, темно-коричневого и светлого цветов. Некрозы макроскопически не определялись. Лимфатические узлы представлены фрагментами ткани сероватого цвета, плотноэластической консистенции. Размеры наибольшего фрагмента — 1,9 × 1,6 × 0,7 см.

Микроскопически отмечалось наличие фрагмента почки с опухолью в коре с четкими границами. Неопластическая ткань солидного строения с фокусами формирования псевдогнезд. Патологические клетки округлые, среднего размера, с обильной гранулярной цитоплазмой, округлыми ядрами. Хроматин мелкоглыбчатый, ядрышки не определяются. В пределах опухоли видны кровоизлияния, псевдокисты и щелевидные полости, выстланные описанными клетками (рис. 2). При иммуногистохимическом исследовании с CD34, рапСК, WT1, CD56 опухоль диффузно экспрессирует CD34 (рис. 3). В лимфатических узлах имеются реактивные изменения. Таким образом, по результатам гистологического и иммуногистохимического исследований был установлен диагноз: ЮГКО почки.

Учитывая гистологический тип, доброкачественный характер новообразования, выполненное радикальное хирургическое вмешательство, принято решение о динамическом наблюдении с проведением контрольного обследования в виде ультразвукового исследования почек 1 раз в 3 мес и с ежедневным контролем артериального давления. После проведения оперативного лечения гипотензивная терапия была отменена, при этом артери-

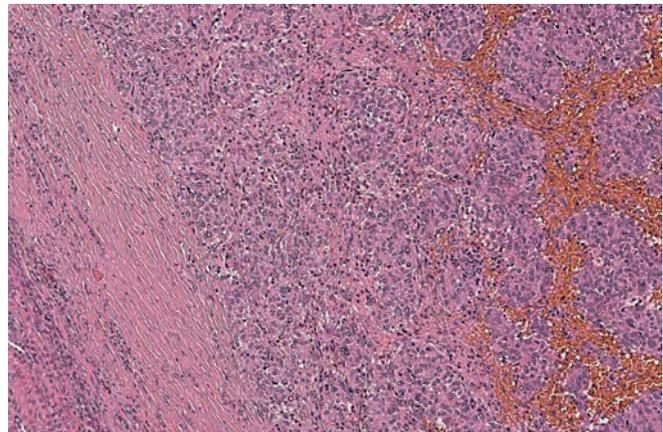


Рис. 2. Опухолевые гнезда с кровоизлияниями. Окраска гематоксилином и эозином, × 100

Fig. 2. Tumor nests with hemorrhages. Hematoxylin and eosin stain, × 100

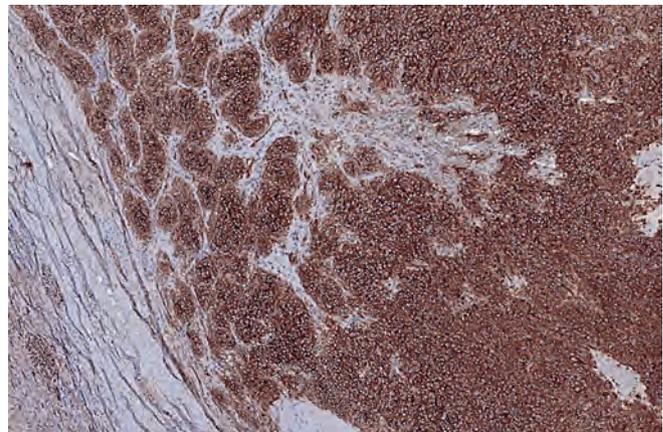


Рис. 3. Диффузная экспрессия CD34 клетками опухоли, × 40

Fig. 3. Diffuse CD34 expression by tumor cells, × 40

альное давление сохранялось в пределах возрастной нормы. На данный момент состояние ребенка не страдает, отмечается полное купирование артериальной гипертензии. Пациентка жива без опухоли, длительность наблюдения составляет 16 мес.

### Обсуждение

ЮГКО представляют собой небольшие новообразования в корковом веществе почки, средний размер — приблизительно 2,8 см. Однако были описаны опухоли размером всего 0,2 см, а также сообщалось о редкой злокачественной форме ЮГКО размером 15 см [2, 9]. Большинство ЮГКО имеют четкие границы, полностью или частично инкапсулированы, желтовато- или серо-коричневого цвета, с небольшими участками кровоизлияния или кистами [9, 15].

С учетом редкости заболевания иммуногистохимический профиль изучен не до конца [1], однако известно, что опухоль диффузно экспрессирует CD34, виментин. Экспрессия актина и CD117 вариабельна [16, 17]. Также отмечается диффузная положительная реакция ренина. Реакции с фактором Виллебранда, общим цитокератином, десмином, S100, HMB-45, хромогранинном А, синаптофизинном и нейронспецифической енолазой отрицательные [17].

Изучение патогенеза ЮГКО почки включало оценку генетических аномалий. В результате проведенных исследований было установлено, что gain 10q, а также потеря хромосом 9 и X и делеция 11q могут играть ключевую роль в развитии данной опухоли [7, 9, 17]. Интересно, что при проведении молекулярно-генетического исследования опухолевых клеток методом РНК-секвенирования были выявлены t(7;8)(q34;q12) и t(7;8)(q34;q13), затрагивающие ген *NOTCH1*, что потенциально указывает на возможность проведения таргетной терапии при нерезектабельных опухолях [18].

В клинической картине у пациентов с ЮГКО наблюдаются тяжелая артериальная гипертензия, гиперальдостеронизм и гипокалиемия, обусловленные секрецией ренина опухолью [19–21]. Однако данные симптомы могут проявляться и при других видах опухолей почек [19, 20, 22, 23]. В зависимости от артериального давления и уровня калия в сыворотке крови ЮГКО можно классифицировать на типичные, атипичные и нефункционирующие [24]. Характеристика типов опухолей представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика типов ЮГКО почек [24]

Table 1. Classification of JCT [24]

Тип Type	Симптоматика Clinical presentation
Типичный Typical	Гипертензия и гипокалиемия Hypertension and hypokalemia
Нетипичный Atypical	Гипертензия без гипокалиемии Hypertension without hypokalemia
Нефункционирующий Non-functioning	Отсутствие гипертензии и гипокалиемии No hypertension or hypokalemia

Артериальная гипертензия может сохраняться в течение нескольких лет до установления диагноза, причем ее выраженность не зависит от размеров опухоли [5, 15, 20]. Симптоматика заболевания преимущественно обусловлена гипертензивным синдромом и включает головные боли, головокружение, полиурию, протеинурию и ретинопатию [15, 17]. В редких случаях встречаются нефункционирующие варианты опухоли, не сопровождающиеся артериальной гипертензией и нарушением уровня калия в сыворотке крови [24, 25].

По данным классификации Всемирной организации здравоохранения, существует более 50 различных опухолей почек [26]. При этом дифференциальная диагностика на предоперационном этапе может быть затруднена, поскольку клинические проявления, как и рентгенологическая картина, часто бывают схожи с другими опухолями почек [15, 17, 22, 23]. Инструментальные методы исследования, такие как ультразвуковая диагностика, КТ, магнитно-резонансная томография, позволяют диагностировать наличие опухолевого компонента, локализовать его, а также определить размеры и структуру новообразования. С учетом этих данных определяется дальнейшая тактика ведения пациента [19].

Несмотря на частую характерную симптоматику в виде стойкой артериальной гипертензии, гипокалиемии, повышения уровня ренина и альдостерона в крови, в некоторых случаях опухоль может протекать бессимптомно. В зарубежной литературе описаны случаи, при которых данная симптоматика может встречаться при разных злокачественных видах новообразований, таких как десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль, нефробластома, почечно-клеточная карцинома [19, 20, 22, 23]. Вследствие этого по данным клинической картины можно лишь предполагать наличие ЮГКО. Однако установить окончательный диагноз возможно только при морфологическом исследовании. Для примера приведем сравнительную характеристику светлоклеточной почечноклеточной карциномы (свПМК) и ЮГКО [9, 27]. В табл. 2 представлены критерии дифференциальной диагностики этих опухолей.

Таким образом, анализируя данные, представленные в табл. 2, можно сделать вывод, что рентгенологическая картина и клинические проявления дают возможность предположить характер течения процесса и вид опухоли, сделать предварительное заключение, однако окончательный диагноз устанавливается после проведения гистологического и иммуногистохимического исследований.

В представленном клиническом случае ввиду редкости данного заболевания, в особенности в педиатрической популяции, а также клинических проявлений в виде стойкой артериальной гипертензии в отсутствие гипокалиемии наличие ЮГКО почки на дооперационном этапе заподозрено не было. С учетом низкой частоты встречаемости данной патологии оценка уровней ренина и альдостерона в крови не проводилась. По данным КТ органов брюшной полости по переднему контуру среднего сегмента левой почки визуализировалось образование с четкими, ровными контурами, шаровидной формы и неоднородной структуры. Учитывая возраст пациентки, рентгенологическую структуру, распространенность заболевания, небольшие размеры образования, дифференциальный диагноз проводился с такими опухолями почек, как ангиомиолипома, почечноклеточная карцинома. Как уже отмечалось выше, с учетом высокой вероятности выявления одного из редких вариантов опухолей почек у детей предпочтение было отдано выполнению первичной резекции почки.

Основным методом лечения ЮГКО является ее хирургическое удаление, цель которого заключается в устранении источника гиперренинемии и предотвращении прогрессирования осложнений, обусловленных артериальной гипертензией. Учитывая доброкачественный характер опухоли и отсутствие показаний к системной терапии, органосохраняющие операции обеспечивают полное излечение с быстрой нормализацией артериального давления, минимизируя при этом риски сердечно-сосудистых и почечных повреждений, связанных с длительной артериальной гипертензией [21, 28]. Необходимо отметить,

Таблица 2. Дифференциальная диагностика ЮГКО и свПМК [9, 16, 27]

Table 2. Differential diagnosis of JCT and clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) [9, 16, 27]

Параметр <i>Parameter</i>	ЮГКО <i>JCT</i>	свПМК <i>ccRCC</i>
Возраст <i>Age</i>	От 6 до 72 лет (средний возраст – 27 лет) <i>From 6 to 72 years old (average age – 27 years old)</i>	Обычно старше 60 лет (средний возраст – 62 года) <i>Typically over 60 years old (average age – 62 years old)</i>
Тип клеток <i>Cell type</i>	Клетки юстагломерулоклеточного аппарата <i>Cells derived from the juxtaglomerular apparatus</i>	Клетки, происходящие из канальцев почек <i>Cells originating from the renal tubules</i>
Лабораторные показатели <i>Laboratory findings</i>	Секреция ренина. Часто гипокалиемия, гиперальдостеронизм <i>Renin secretion. Frequent hypokalemia, hyperaldosteronism</i>	Отсутствие секреции ренина, часто макрогематурия, анемия <i>No renin secretion. Frequent macrohematuria, anemia</i>
Клиническая картина <i>Clinical presentation</i>	Артериальная гипертензия (часто) <i>Arterial hypertension (common)</i>	Анемия, макрогематурия, боль в боку, пальпируемое образование, артериальная гипертензия (редко) <i>Anemia, macrohematuria, flank pain, palpable mass, arterial hypertension (rare)</i>
Морфологические особенности <i>Morphological features</i>	Однородная структура, неинвазивный характер роста <i>Homogeneous structure, non-invasive growth pattern</i>	Папиллярная или тубулярная структура, признаки инвазивного роста, некрозы <i>Papillary or tubular structure, signs of invasive growth, necrosis</i>
Рентгенологическая картина <i>Radiological features</i>	КТ: средний размер – приблизительно 2,8 см. Гиподенсивная или изоденсивная твердая неоднородная масса <i>CT: mean size – approximately 2.8 cm. Hypodense or isodense solid heterogeneous mass</i>	КТ: опухоль чаще больших размеров и прорастает из почечной коры. Гиперваскулярное образование с неоднородным содержанием <i>CT: tumor is often larger and arises from the renal cortex. Hypervascular mass with heterogeneous content</i>
Иммуногистохимия <i>Immunohistochemistry</i>	Ренин <sup>+</sup> , CD34, виментин <sup>+</sup> <i>Renin<sup>+</sup>, CD34, Vimentin<sup>+</sup></i>	PAX8, CAIX, CK7 <sup>+</sup> , CD10 <sup>+</sup>
Макроскопическая картина <i>Macroscopic appearance</i>	Опухолевый узел солидно-кистозной структуры с фиброзной капсулой серо-коричневого цвета <i>Solid-cystic tumor nodule with a fibrous capsule, gray-brown in color</i>	Материал светло-желтого цвета с участками кровоизлияний, имеются признаки инвазивного роста <i>Light yellow tissue with areas of hemorrhage, invasive growth</i>
Микроскопическая картина <i>Microscopic appearance</i>	Круглые клетки с нечеткими границами, слабо-эозинофильной цитоплазмой и небольшими ядрами в центре, хорошо выраженной сосудистой сетью, митозы встречаются редко. Могут присутствовать небольшие очаги некроза <i>Round cells with indistinct borders, weakly eosinophilic cytoplasm, and small central nuclei; prominent vascular network; rare mitoses. Small foci of necrosis may be present</i>	Гнездовой, трубчатый или альвеолярный тип роста, состоящий из клеток с оптически прозрачной цитоплазмой, сложная сосудистая сеть с капиллярами, окружающими практически каждое скопление опухолевых клеток <i>Nested, tubular, or alveolar growth pattern composed of cells with optically clear cytoplasm; complex vascular network with capillaries surrounding nearly every tumor cell cluster</i>

что в международной литературе имеются описания успешного проведения органосохраняющих операций у пациентов детского возраста [28]. Кроме того, описан случай метастатической формы ЮГКО почек у ребенка с билатеральными легочными метастазами. Проведенная химиотерапия не привела к регрессу метастазов, однако выполненные двухсторонние торакотомии с радикальным удалением метастазов позволили ребенку в течение 2 лет оставаться в ремиссии по заболеванию [29].

Прогноз при ЮГКО почки расценивается в большинстве случаев как благоприятный. Как было сказано ранее, в ряде случаев отмечено развитие отдаленных метастазов [2, 29], что может коррелировать с большими размерами опухоли и морфологическими характеристиками, включающими высокую митотическую активность и наличие некрозов [2, 9].

В описываемом клиническом случае после проведения лапароскопической резекции установлен морфологический диагноз: ЮГКО почки. Учитывая доброкачественный характер опухоли, после проведения радикального хирургического лечения пациентка была оставлена под динамическим наблюдением по месту жительства, которое в том числе предусматривает регулярный контроль артериального давления и консультации кардиолога при необходимости.

Данное наблюдение подчеркивает ценность публикации каждого единичного случая как инструмента накопления знаний, которое ложится в основу создания клинических рекомендаций при отсутствии возможности проведения исследований высокого уровня доказательности ввиду редкости заболевания [30].

### Заключение

ЮГКО является редким доброкачественным видом опухоли почек детского возраста. Существует сложность в проведении дифференциальной диагностики различных гистологических вариантов опухолей почек – как доброкачественных, так и злокачественных – на предоперационном этапе с учетом большого разнообразия нозологических форм и часто схожей рентгенологической картины. Проявление стойкой артериальной гипертензии может косвенно указывать на возможное наличие ЮГКО, однако в некоторых случаях опухоль может протекать бессимптомно. В случае морфологического подтверждения данного гистологического варианта предпочтительным методом лечения является хирургическое вмешательство в виде выполнения органосохраняющей операции, что обеспечивает полное излечение, купирование артериальной гипертензии и позволяет продолжить динамическое наблюдение пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shao L., Manalang M., Cooley L. Juxtglomerular cell tumor in an 8-year-old girl. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(2):406–9. doi: 10.1002/pbc.21048.
- Duan X., Bruneval P., Hammadeh R., Fresco R., Eble J.N., Clark J.I., Vigneswaran W.T., Flanigan R.C., Picken M.M. Metastatic juxtglomerular cell tumor in a 52-year-old man. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(8):1098–102. doi: 10.1097/01.pas.0000126722.29212.a7.
- Chen W.S., Chang J.W. Extrarenal juxtglomerular cell tumor in bone: report of a case with review of the literature. *Chin Med J (Engl)*. 1987;100(1):78–82. PMID: 3109831.
- Shera A.H., Baba A.A., Bakshi I.H., Lone I.A. Recurrent malignant juxtglomerular cell tumor: A rare cause of malignant hypertension in a child. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2011;16(4):152–4. doi: 10.4103/0971-9261.86876.
- Robertson P.W., Klidjian A., Harding L.K., Walters G., Lee M.R., Robb-Smith A.H. Hypertension due to a renin-secreting renal tumour. *Am J Med*. 1967;43(6):963–76. doi: 10.1016/0002-9343(67)90256-2.
- Wang F., Shi C., Cui Y., Li C., Tong A. Juxtglomerular cell tumor: clinical and immunohistochemical features. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(8):807–12. doi: 10.1111/jch.12997.
- Brandal P., Busund L.-T., Heim S. Chromosome abnormalities in juxtglomerular cell tumors. *Cancer*. 2005;104(3):504–10. doi: 10.1002/cncr.21205.
- Méndez G.P., Klock C., Nosé V. Juxtglomerular cell tumor of the kidney: case report and differential diagnosis with emphasis on pathologic and cytopathologic features. *Int J Surg Pathol*. 2011;19(1):93–8. doi: 10.1177/1066896908329413.
- Sirohi D., Werneck Cunha I., Gupta S. Juxtglomerular cell tumor. In: WHO classification of tumors editorial board. *WHO Classification of Tumours: Urinary and Male Genital Tumours*. 5th ed. Vol. 8. Lyon: IARC; 2022. [Electronic resource]: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/36/34>.
- Quach P., Hamza A. Juxtglomerular cell tumor: report of a case with unusual presentation. *Autops Case Rep*. 2022;12:e2021406. doi: 10.4322/acr.2021.406.
- Hagiya A., Zhou M., Hung A., Aron M. Juxtglomerular cell tumor with atypical pathological features: report of a case and review of literature. *Int J Surg Pathol*. 2020;28(1):87–91. doi: 10.1177/1066896919868773.
- Robertson P.W., Klidjian A., Harding L.K., Walters G., Lee M.R., Robb-Smith A.H. Hypertension due to a renin-secreting renal tumour. *Am J Med*. 1967;43(6):963–76. doi: 10.1016/0002-9343(67)90256-2.
- Kim J.H., Kim J.H., Cho M.H., Park E., Hyun H.S., Ahn Y.H., Kang H.G., Moon K.C., Ha I., Cheong H.I. Reninoma: a rare cause of curable hypertension. *Korean J Pediatr*. 2019;62(4):144–7. doi: 10.3345/kjp.2018.06926.
- Меркулов Н.Н., Ахаладзе Д.Г., Рабаев Г.С., Твердов И.В., Павлушин П.М., Миннуллин М.М., Качанов Д.Ю., Грачев Н.С. Начальный опыт лапароскопических нефрэктомий и резекций почек у детей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2024;(7):61–72. [Merkulov N.N., Akhaladze D.G., Rabaev G.S., Tverdov I.V., Pavlushin P.M., Minnullin M.M., Kachanov D.Yu., Grachev N.S. Laparoscopic nephrectomies and kidney resections in children. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2024;(7):61–72. (In Russ.)].
- Martin S.A., Mynderse L.A., Lager D.J., Cheville J.C. Juxtglomerular cell tumor: a clinicopathologic study of four cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol*. 2001;116(6):854–63. doi: 10.1309/B10J-FKQ5-J7P8-WKU4.
- Kim H.J., Kim C.H., Choi Y.J., Ayala A.G., Amirikachi M., Ro J.Y. Juxtglomerular cell tumor of kidney with CD34 and CD117 immunoreactivity: report of 5 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(5):707–11. doi: 10.5858/2006-130-707-JCTOKW.
- Kuroda N., Gotoda H., Ohe C., Mikami S., Inoue K., Nagashima Y., Petersson F., Alvarado-Cabrero I., Pan C.C., Hes O., Michal M., Gatalica Z. Review of juxtglomerular cell tumor with focus on pathobiological aspect. *Diagn Pathol*. 2011;6:80. doi: 10.1186/1746-1596-6-80.
- Treger T.D., Lawrence J.E.G., Anderson N.D., Coorens T.H.H., Letunovska A., Abby E., Lee-Six H., Oliver T.R.W., Al-Saadi R., Tullus K., Morcrette G., Ciaran Hutchinson J., Rampling D., Sebire N., Pritchard-Jones K., Young M.D., Mitchell T.J., Jones P.H., Tran M., Behjati S., Chowdhury T. Targetable *NOTCH1* rearrangements in reninoma. *Nat Commun*. 2023;14(1):5826. doi: 10.1038/s41467-023-41118-8.
- Ueda T., Morinaga Y., Inoue K., Hirano S., Matsubara H., Hongo F. Juxtglomerular cell tumor diagnosed preoperatively by renal tumor biopsy. *IJU Case Rep*. 2021;4(4):207–9. doi: 10.1002/iju.5.12283.
- Kang S., Chen F., Zhong Y., Han B., Cheng G., Guo A., Tian Y., Tong X., Dou J., Ye H. Preoperative diagnosis of juxtglomerular cell tumors in eight patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(10):982–90. doi: 10.1111/jch.12810.
- Lin S.Y., Liu W.Y., Chen W.C., Chen R.H. Secondary hypertension due to a renin-secreting juxtglomerular cell tumor. *J Formos Med Assoc*. 2010;109(3):237–40. doi: 10.1016/S0929-6646(10)60047-2.
- Tanabe A., Naruse M., Ogawa T., Ito F., Takagi S., Takano K., Ohashi H., Tsuchiya K., Sone M., Nihei H., Toma H. Dynamic computer tomography is useful in the differential diagnosis of juxtglomerular cell tumor and renal cell carcinoma. *Hypertens Res*. 2001;24(4):331–6. doi: 10.1291/hyres.24.331.
- Lee H.J., Hyun J.S., Jang H.S., Sul H., Park S.G. Paraneoplastic secondary hypertension due to a renin-secreting desmoplastic small round cell tumor: A case report. *Oncol Lett*. 2014;8(5):1986–92. doi: 10.3892/ol.2014.2452.
- Dong D., Li H., Yan W., Xu W. Juxtglomerular cell tumor of the kidney – a new classification scheme. *Urol Oncol*. 2010;28(1):34–8. doi: 10.1016/j.urolonc.2009.08.003.
- Sakata R., Shimoyamada H., Yanagisawa M., Murakami T., Makiyama K., Nakaigawa N., Inayama Y., Ohashi K., Nagashima Y., Yao M., Kubota Y. Nonfunctioning juxtglomerular cell tumor. *Case Rep Pathol*. 2013;2013:973865. doi: 10.1155/2013/973865.
- Moch H., Amin M.B., Berney D.M., Compérat E.M., Gill A.J., Hartmann A., Menon S., Raspollini M.R., Rubin M.A., Srigley J.R., Tan P.H., Tickoo S.K., Tsuzuki T., Turajlic S., Cree I., Netto G.J. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs – Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2022;82(5):458–68. doi: 10.1016/j.eururo.2022.06.016.
- Garfield K., LaGrange C.A. Renal cell cancer. *StatPearls [Internet]*. 2024. PMID: 29261992.
- Xu B., Zhang Q., Jin J. Hypertension secondary to reninoma treated with laparoscopic nephron-sparing surgery in a child. *Urology*. 2012;80(1):210–3. doi: 10.1016/j.urology.2012.03.024.
- Sakiyama H., Hamada S., Oshiro T., Hyakuna N., Kuda M., Hishiki T., Aoyama H., Kuroda N., Yorita K., Wada N., Yoshioka T., Koga Y., Nakanishi K. Juxtglomerular cell tumor with pulmonary metastases: a case report and review of the literature. *Pediatr Blood Cancer*. 2023;70(4):e30068. doi: 10.1002/pbc.30068.
- Румянцев А.Г., Варфоломеева С.Р., Грачев Н.С., Карачунский А.И., Новичкова Г.А. Принципы и инструменты доказательной медицины в детской гематологии/онкологии. *Доктор.Ру*. 2015;10(111):6–13. [Rumyantsev A.G., Varfolomeeva S.R., Grachev N.S., Karachunsky A.I., Novichkova G.A. Principles and tools of evidence-based medicine in pediatric hematology/oncology *Doktor.Ru = Doctor.Ru*. 2015;10(111):6–13. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 09.12.2025. Принята в печать: 17.12.2025.

Article was received by the editorial staff: 09.12.2025. Accepted for publication: 17.12.2025.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2026-13-1-98-103>

## Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль желудка у пациента 16 лет

А.О. Богданова, Р.С. Савосин, Д.В. Рыбакова, Ю.П. Кувшинов, В.В. Делекторская, А.А. Маркович

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Ангелина Олеговна Богданова [linakr@bk.ru](mailto:linakr@bk.ru)

В статье представлен клинический случай нейроэндокринной опухоли желудка у пациента 16 лет, которая чрезвычайно редко встречается в детском и подростковом возрасте. В зарубежной литературе описано лишь 17 случаев нейроэндокринных опухолей желудка, отечественных публикаций на эту тему нет. В связи с редкостью данной опухоли у детей и подростков и отсутствием четких критериев лечения специфической терапии в настоящее время не разработано, оптимальным способом лечения является максимально полное хирургическое удаление опухоли.

**Ключевые слова:** нейроэндокринная опухоль, карциноид, эндоскопическое удаление, эндоскопическая резекция слизистой оболочки, лечение

**Для цитирования:** Богданова А.О., Савосин Р.С., Рыбакова Д.В., Кувшинов Ю.П., Делекторская В.В., Маркович А.А. Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль желудка у пациента 16 лет. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(1):98–103.

### Информация об авторах

А.О. Богданова: врач-эндоскопист эндоскопического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [linakr@bk.ru](mailto:linakr@bk.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9372-5195>

Р.С. Савосин: врач-эндоскопист эндоскопического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [para4242@gmail.com](mailto:para4242@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-4246-0200>

Д.В. Рыбакова: к.м.н., врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [kalibridiana@mail.ru](mailto:kalibridiana@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-0634-8166>

Ю.П. Кувшинов: д.м.н., профессор, научный консультант, врач-эндоскопист эндоскопического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [kuv\\_50@mail.ru](mailto:kuv_50@mail.ru); <https://orcid.org/0009-0002-9802-1119>

В.В. Делекторская: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; <https://orcid.org/0000-0002-4550-2069>

А.А. Маркович: к.м.н., старший научный сотрудник, врач-онколог поликлинического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; <https://orcid.org/0000-0002-5548-1724>

### Вклад авторов

А.О. Богданова: сбор данных, обзор публикаций, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Р.С. Савосин: сбор данных, обзор публикаций, научная редакция статьи

Д.В. Рыбакова: составление резюме, научная редакция статьи, подготовка визуализации

Ю.П. Кувшинов: написание текста рукописи, составление резюме, научная редакция статьи

В.В. Делекторская: сбор данных, научная редакция статьи

А.А. Маркович: научная редакция статьи

## Highly differentiated gastric neuroendocrine tumor in a 16-year-old patient

A.O. Bogdanova, R.S. Savosin, D.V. Rybakova, Yu.P. Kuvshinov, V.V. Delektorskaya, A.A. Markovich

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

We would like to present a clinical case of an extremely rare gastric tumor in a 16-year-old adolescent – gastric neuroendocrine tumor. Only 17 cases of gastric neuroendocrine tumors have been described in foreign literature, and there are no domestic publications on this topic. Due to the rarity of this tumor in children and adolescents and the lack of clear criteria for treatment no specific therapy has been developed at the present time, and the optimal treatment is maximal surgical removal of the tumor.

**Key words:** neuroendocrine tumor, carcinoid, endoscopic removal, endoscopic mucosal resection, treatment

**For citation:** Bogdanova A.O., Savosin R.S., Rybakova D.V., Kuvshinov Yu.P., Delektorskaya V.V., Markovich A.A. Highly differentiated gastric neuroendocrine tumor in a 16-year-old patient. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(1):98–103.

### Information about the authors

A.O. Bogdanova: Endoscopist of the Department of Endoscopy at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, e-mail: [linakr@bk.ru](mailto:linakr@bk.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9372-5195>

R.S. Savosin: Endoscopist of the Department of Endoscopy at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, e-mail: [para4242@gmail.com](mailto:para4242@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-4246-0200>

D.V. Rybakova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist of the Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment Methods at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, e-mail: [kalibridiana@mail.ru](mailto:kalibridiana@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-0634-8166>

Yu.P. Kuvshinov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Scientific Consultant, Endoscopist of the Department of Endoscopy at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, e-mail: [kuv\\_50@mail.ru](mailto:kuv_50@mail.ru); <https://orcid.org/0009-0002-9802-1119>

V.V. Delektorskaya: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Pathologist of the Pathology Department at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; <https://orcid.org/0000-0002-4550-2069>

A.A. Markovich: Cand. of Sci. (Med.), Senior researcher, Oncologist of the Polyclinic Department at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; <https://orcid.org/0000-0002-5548-1724>

**Authors' contributions**

A.O. Bogdanova: data collection, publication review, bibliography preparation, manuscript writing, abstract preparation

R.S. Savosin: data collection, publication review, scientific editing of the article

D.V. Rybakova: abstract preparation, scientific editing of the article, preparation of patient visualizations

Yu.P. Kuvshinov: manuscript writing, abstract preparation, scientific editing of the article

V.V. Delektorskaya: data collection, scientific editing of the article

A.A. Markovich: scientific editing of the article

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

**Введение**

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами. Нейроэндокринные клетки имеют определенные секреторные характеристики, обуславливающие развитие синдромов гиперпродукции регуляторных пептидов, что, в свою очередь, может приводить к развитию соответствующих клинических синдромов. НЭО встречаются во всех органах, имеющих нейроэндокринные клетки.

Согласно данным проспективного исследования, карциноиды желудка составляют до 23 % всех НЭО пищеварительной системы с ежегодной заболеваемостью, скорректированной по возрасту, около 0,2 на 100 000 населения [1]. Их можно разделить на 3 типа: типы 1 и 2 представляют собой экломы, обусловленные хронической гипергастринемией, в то время как опухоли типа 3 встречаются редко и спорадически, поскольку не являются следствием какой-либо фоновой патологии желудка; в основном они локализируются в области дна/тела желудка, но возможна и антральная локализация (табл. 1). Карциноиды желудка типа 1 возникают при ахлоргидрии, вторичной по отношению к аутоиммунному фундальному атрофическому гастриту, тогда как карциноиды типа 2 развиваются в ответ на гипергастринемия, возникающую в результате неопластической секреции гастрином (синдром Золлингера–Эллисона), в основном у пациентов

с множественной эндокринной неоплазией типа 1 [2–15]. В большинстве случаев НЭО желудка типа 1 являются случайной находкой при диагностических эзофагогастродуоденоскопиях (ЭГДС) при различных показаниях и имеют бессимптомное течение, что затрудняет их диагностику.

По данным зарубежных исследований, карциноиды желудка встречаются в возрасте от 27 до 76 лет. Средний возраст при постановке диагноза составляет 58,4 года [16, 17].

У детей и подростков данные заболевания являются чрезвычайно редкими. По данным базы PubMed, за 10 лет (2014–2024) было описано всего несколько клинических случаев НЭО желудка у детей и подростков.

По данным исследования турецких коллег (2024), у 14 пациентов (11 девочек и 3 мальчика) была диагностирована гастроэнтеропанкреатическая НЭО (gastroenteropancreatic NET). Средний возраст составил 13 (9–18) лет. У 12 пациентов опухоль локализовалась в аппендиксе, у 1 – в желудке и у 1 – в поджелудочной железе. Инвазия в мезоаппендикс была обнаружена у 4 пациентов: 2 перенесли правую гемиколэктомию и диссекцию лимфатических узлов (у 1 из них были поражены лимфатические узлы) и у 2 не было дальнейших операций. Лечение соматостатином получил 1 пациент с метастатическим заболеванием поджелудочной железы и 1 – с поражением желудка в послеоперационном периоде. Никакого дополнительного лечения другим пациентам не проводи-

**Таблица 1.** Классификация нейроэндокринных неоплазий гастроинтестинальных органов и гепатопанкреатобилиарной системы (Всемирная организация здравоохранения, 2019)

**Table 1.** Classification of neuroendocrine neoplasia of gastrointestinal organs and hepatopancreatobiliary system (World Health Organization, 2019)

Терминология Terminology	Степень дифференцировки Degree of differentiation	Степень злокачественности Degree of malignancy	Митозы/2 мм <sup>2</sup> Mitoses/2 mm <sup>2</sup>	Индекс Ki-67, % Index Ki-67, %
НЭО (Grade 1) NET (Grade 1)	Высокодифференцированная Highly differentiated	Низкая Low	< 2	< 3
НЭО (Grade 2) NET (Grade 2)	Высокодифференцированная Highly differentiated	Промежуточная Intermediate	2–20	3–20
НЭО (Grade 3) NET (Grade 3)	Высокодифференцированная Highly differentiated	Высокая High	> 20	> 20
Нейроэндокринный рак Neuroendocrine cancer	Низкодифференцированный Low differentiated	Высокая High	> 20	> 20
Нейроэндокринный рак, крупноклеточный Large cell neuroendocrine cancer	Низкодифференцированный Low differentiated		> 20	> 20
MiNEN	Высоко- или низкодифференцированные опухоли Highly or low differentiated	Различная Different	Различное число Different	Различное значение Different

**Note.** NET – neuroendocrine tumor.

лось. Все находятся под наблюдением без признаков заболевания при медианном наблюдении 85 (7–226) мес [18].

В 2016 г. в Индии было описано 2 редких клинических случая. В одном случае речь идет о девочке 15 лет с жалобами на боль в эпигастрии. При ЭГДС в желудке выявлены узелковые образования. При гистологическом исследовании – гиперплазия энтерохромаффинных клеток. В другом случае у мальчика 6 лет, госпитализированного с гематокезией, выявлено полипоидное поражение прямой кишки. При гистологическом исследовании – НЭО [19, 20].

Также в 2016 г. в Балтиморе (США) был описан клинический случай 13-летней афроамериканки, обратившейся в клинику с жалобами на усталость, обмороки и рвоту. Была проведена ЭГДС для оценки источника кровотечения, при которой выявили образование размером 3,0 см на малой кривизне желудка, по данным гистологического заключения заподозрен карциноид. Ей была проведена гастрэктомия. Послеоперационные патологоанатомические исследования подтвердили высокодифференцированную НЭО желудка [21].

В клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации (2021) по НЭО хирургическое вмешательство рекомендуется рассматривать как основной метод радикального лечения пациентов, вид оперативного вмешательства определяется характером возникновения, размером и локализацией новообразования, его функциональным статусом, наличием метастазов и осложнений опухолевого процесса. Однако ввиду чрезвычайной редкости данного заболевания у детей и подростков отсутствует единый протокол диагностики и лечения у пациентов данных возрастных категорий.

### Клинический случай

**Пациент**, 16 лет, предъявлял жалобы на быструю утомляемость, снижение аппетита, бледность кожных покровов, слабость, а также боли в животе и извращение вкуса. При диспансеризации по данным общего анализа крови было выявлено снижение гемоглобина до 60 г/л, железо – 2 мкмоль/л, витамин В<sub>12</sub> – 97 пг/мл. (табл. 2). На основании этого был выставлен диагноз: анемия смешанного генеза тяжелой степени. Ребенку была выполнена ЭГДС, по данным которой выявлено эпителиальное образование тела желудка, выполнена биопсия. При гистологическом исследовании – НЭО, Grade 1. Ребенок был направлен в НИИ ДОУГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. При комплексном обследовании по данным компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости отмечается утолщение стенки в нижней трети тела желудка.

При пересмотре гистологического материала – мелкий фрагмент слизистой оболочки желудка с ростом в собственной пластинке слизистой оболочки опухоли органоидного строения. Опухоль формируют сливающиеся между собой трабекулярные и гнездовые структуры. Клетки опухоли небольших размеров, с умерен-

ном количеством светлой эозинофильной цитоплазмы и относительно мономорфными гиперхромными ядрами округлой формы с минимальной атипией. Митотическая активность достоверно не прослеживается. Очаги некроза отсутствуют. Признаки лимфоваскулярной инвазии не определяются. В опухолевых клетках наблюдаются диффузная положительная экспрессия PanCK, Synaptophysin, Chromogranin A и положительная экспрессия CD56. Ki-67 в клетках опухоли в “hot spots” – 2 %.

В пределах исследованного материала морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют высококодифференцированной НЭО желудка, Grade 1.

Отклонения, выявленные в общем анализе крови, представлены в табл. 2.

Таблица 2. Данные показателей крови пациента до операции

Table 2. Blood counts before surgery

Параметр Parameter	Значение Indicator	Референсные значения Reference values
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	93,0	130–165
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг Mean corpuscular hemoglobin content, pg	21,2	28–34
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л Mean corpuscular hemoglobin concentration, g/l	297,0	320–379
Гематокрит, % Hematocrit, %	31,3	36–48
Гастрин, пг/мл Gastrin, pg/ml	296	113–115
Хромогранин А, нг/мл Chromogranin A, ng/ml	287,3	0–108
Серотонин, нг/мл Serotonin, ng/ml	160,6	0–200

При ЭГДС на большой кривизне верхней трети тела желудка определяется единичное образование полушаровидной формы, размерами около 0,8 см в диаметре, при осмотре в узкоспектральном режиме – с расширенными ямочными полями и извитыми расширенными сосудами по периферии, характерными для НЭО (гиперпластическая форма). При инструментальной пальпации – подвижное (рис. 1, 2).

Для оценки фонового состояния слизистой оболочки желудка были выполнены измерение Ph и множественная биопсия по OLGA для определения наличия/отсутствия атрофических изменений.

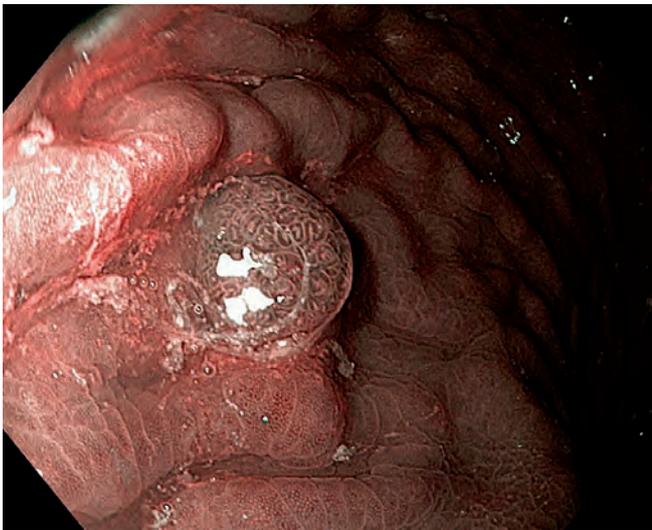
Оценка состояния нейтрализующей функции желудка – декомпенсированная.

У пациента определяется кислотность желудочного сока в пределах референсных значений (0,9–7,0).

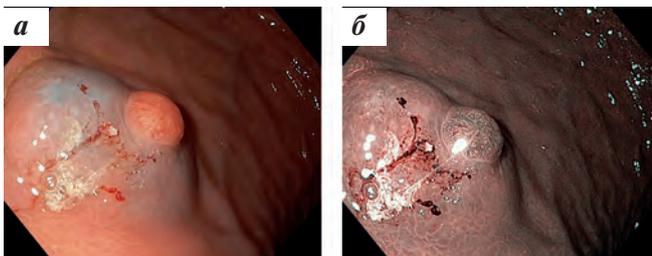
По результатам обследования установлена НЭО типа 1. Ввиду небольших размеров и подвижности опухоли относительно окружающей слизистой оболочки было принято решение о ее удалении методом эндоскопической резекции. Подслизисто выполнена инъекция физиологического раствора с индигокармином (рис. 3) с последующей эндоскопической резекцией с помощью полиэктомической петли в режиме ENDO



**Рис. 1.** Осмотр в режиме белого света. Гиперпластическая форма НЭО  
**Fig. 1.** Examination in white light mode. Hypraplastic form of NET



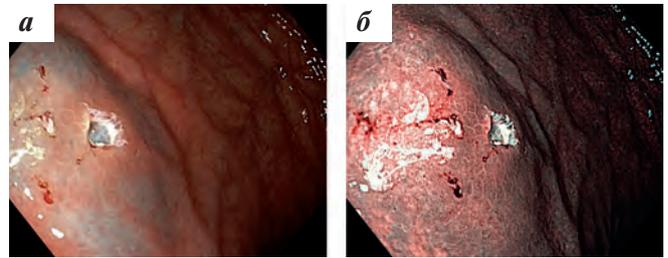
**Рис. 2.** Осмотр в режиме узкого спектра света. Расширенные ямочные поля. Гиперпластическая форма НЭО  
**Fig. 2.** Visualization in the mode of narrow spectrum of light. Expanded fossa fields. Hypraplastic form of NET



**Рис. 3.** Инъекция раствора индигокармина в подслизистый слой и формирование «подслизистой подушки»: а – осмотр в режиме белого света; б – осмотр в режиме узкого спектра света

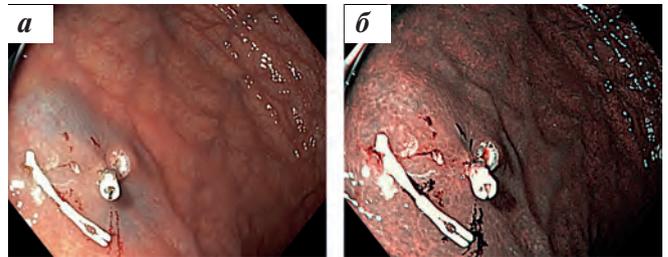
**Fig. 3.** Injection of indigo carmine solution into submucosal layer and formation of “submucosal cushion”: a – visualization in white light mode; б – visualization in the mode of narrow light spectrum

SUT I, эффект 2 (рис. 4), проведены удаление опухоли и клипирование дефекта с превентивной целью (рис. 5). Осложнений при выполнении манипуляции не отмечено. Удаленный макропрепарат (НЭО желудка) представлен на рис. 6, 7.



**Рис. 4.** Пострезекционное ложе: а – осмотр в белом свете; б – осмотр в режиме узкого спектра света

**Fig. 4.** Postresectional bed: а – visualization in white light; б – visualization in the mode of narrow light spectrum



**Рис. 5.** Клипирование пострезекционного ложа: а – осмотр в белом свете; б – осмотр в режиме узкого спектра света

**Fig. 5.** Clipping of the postresectional bed: а – visualization in white light; б – visualization in the mode of narrow light spectrum



**Рис. 6.** Удаленный макропрепарат (НЭО желудка) на предметном стекле

**Fig. 6.** Removed macro specimen (gastric HET) on the slide

По данным гистологического исследования – фрагмент слизистой оболочки желудка с ростом высокодифференцированной опухоли органоидного строения, представленной гнездными структурами из относительно мономорфных клеток с эозинофильной цитоплазмой и мелкими округлыми ядрами, с хроматином “salt and pepper”. В клетках опухоли определяются единичные фигуры митозов – 1 на 2 мм<sup>2</sup>. Очаги некрозов отсутствуют. Край резекции без признаков опухолевого роста



Рис. 7. Удаленный макропрепарат (НЭО желудка)

Fig. 7. Removed macro specimen (gastric HET)

(R0). Ki-67 в клетках опухоли в “hot spots” – 5 % (G2). Хронический слабовыраженный, неактивный гастрит угла желудка без признаков атрофии.

**Заключение:** НЭО тела желудка, Grade 2 (Ki-67 – 5 %). Край резекции без признаков опухолевого роста. Слизистая оболочка антрального отдела желудка – без признаков воспаления и атрофии. Хронический слабовыраженный, неактивный гастрит угла желудка без признаков атрофии. Хронический умеренно выраженный, неактивный гастрит тела желудка без признаков атрофии, с преобладанием воспаления в глубоких отделах и очаговым повышением числа интраэпителиальных лимфоцитов (до 30/100 поверхностных эпителиальных клеток).

Через 3 мес выполнено контрольное обследование. Изменения в лабораторных исследованиях после резекции представлены в табл. 3.

По данным ЭГДС в зоне проведенной резекции определяется еле заметный белесоватый линейный рубец раз-

Таблица 3. Показатели маркеров крови после выполненной резекции

Table 3. Blood marker levels after resection

Параметр Parameter	Значение Indicator	Референсные значения Reference values
Гастрин, пг/мл Gastrin, pg/ml	191	113–115
Хромогранин А, нг/мл Chromogranin A, ng/ml	199	0–108

мером около 0,5 см в диаметре, при осмотре в режимах NBI, BLI и LCI данных за неопластическую перестройку не выявлено (рис. 8).

### Обсуждение результатов

Учитывая редкое проявление клинической симптоматики, диагностика НЭО затруднена. Ввиду отсутствия исследований на больших группах пациентов данной возрастной категории в данном случае мы опирались на схему обследования для взрослого контингента. Возможно, при накоплении данных схема может быть отредактирована.

Динамическое наблюдение таких пациентов рекомендовано через 3, 6 и 12 мес, при отсутствии прогрессирования и появления метакронных очагов динамический контроль показан 1 раз в год.

В данном клиническом случае определение типа НЭО затруднительно ввиду отсутствия классических признаков, позволяющих отнести ее к какому-то типу. Учитывая отсутствие признаков синдрома Золлингера–Эллисона и других опухолей, вероятность множественной эндокринной неоплазии низкая. Тип 3 чаще всего относится к классу Grade 3 с тенденцией к инфильтративному прорастанию в мышечный слой слизистой оболочки. Опухоли такого типа также демонстрируют более высокую способность к ангиоинвазивному росту. На момент диагностирования НЭО типа 3, как правило, уже есть метастазы с поражением регионарных лимфатических узлов или печени. Опухоль типа 3 обычно функционально активна и может вырабатывать кинины, простагландины, соматостатин, инсулин, кортикотропин и нейронспецифическую энolahзу [22–24]. Поэтому, исходя из данной характеристики, тип 3 НЭО был исключен.

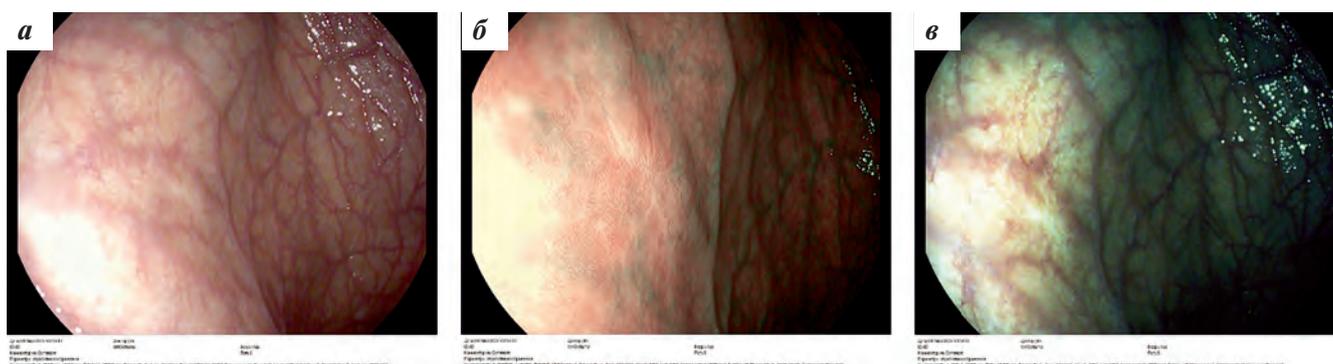


Рис. 8. Линейный белесый рубец без признаков неопластической перестройки: а – осмотр в режиме белого света; б – осмотр в режиме Enhancement Contrast (i-scan 3); в – осмотр в режиме Tone Enhancement (i-scan 2)

Fig. 8. Linear whitish scar without signs of neoplastic remodeling: a – visualization in white light mode; б – Enhancement Contrast (i-scan 3); в – Tone Enhancement (TE) examination (i-scan 2)

Согласно данным проведенного обследования, а также с учетом наличия атрофического гастрита данную опухоль можно в большей степени отнести к НЭО типа 1.

### Заключение

НЭО желудка у детей и подростков встречаются чрезвычайно редко. Стандартного ведения таких пациентов нет ввиду редкости данной патологии в этих возрастных категориях, а также отсутствия

многоцентровых исследований. Для стандартизированного подхода в лечении НЭО желудка у детей и подростков, разработки рекомендаций и оценки эффективности лечения необходим многоцентровый сбор данных. В долгосрочной перспективе накопление клинически полезной информации о диагностике, лечении и рекомендаций по наблюдению пациентов должно позволить определить стандарты лечения детей с НЭО верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Niederle M.B., Hackl M., Kaserer K., Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(4):909–18. doi: 10.1677/ERC-10-0152. PMID: 20702725.
- Bordi C. Gastric carcinoids. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999;31 Suppl 2:S94–7. PMID: 10604110.
- Rindi G., Luinetti O., Cornaggia M., Capella C., Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology*. 1993;104(4):994–1006.
- Rindi G., Bordi C., Rappel S., La Rosa S., Stolte M., Solcia E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg*. 1996;20(2):168–72. doi: 10.1007/s002689900026. PMID: 8661813.
- Borch K., Renvall H., Liedberg G. Gastric endocrine cell hyperplasia and carcinoid tumors in pernicious anemia. *Gastroenterology*. 1985;88(3):638–48. doi: 10.1016/0016-5085(85)90131-3. PMID: 2578420.
- Solcia E., Bordi C., Creutzfeldt W., Dayal Y., Dayan A.D., Falkmer S., Grimelius L., Havu N. Histopathological classification of nonantral gastric endocrine growths in man. *Digestion*. 1988;41(4):185–200. doi: 10.1159/000199786. PMID: 3072229.
- Carney J.A., Go V.L., Fairbanks V.F., Moore S.B., Alport E.C., Nora F.E. The syndrome of gastric argyrophil carcinoid tumors and nonantral gastric atrophy. *Ann Intern Med*. 1983;99(6):761–6. doi: 10.7326/0003-4819-99-6-761. PMID: 6197001.
- Bordi C., Yu J.Y., Baggi M.T., Davoli C., Pilato F.P., Baruzzi G., Gardini G., Zamboni G., Franzin G., Papotti M. Gastric carcinoids and their precursor lesions. A histologic and immunohistochemical study of 23 cases. *Cancer*. 1991;67(3):663–72. doi: 10.1002/1097-0142(19910201)67:3<663::aid-cnrcr2820670323>3.0.co;2-1. PMID: 1702355.
- Sjöblom S.M., Sipponen P., Karonen S.L., Järvinen H.J. Mucosal argyrophil endocrine cells in pernicious anaemia and upper gastrointestinal carcinoid tumours. *J Clin Pathol*. 1989;42(4):371–7. doi: 10.1136/jcp.42.4.371. PMID: 2715350; PMCID: PMC1141907.
- Stockbrügger R.W., Menon G.G., Beilby J.O., Mason R.R., Cotton P.B. Gastroscopic screening in 80 patients with pernicious anaemia. *Gut*. 1983;24(12):1141–7. doi: 10.1136/gut.24.12.1141. PMID: 6642278. PMCID: PMC1420244.
- Gough D.B., Thompson G.B., Crotty T.B., Donohue J.H., Kvols L.K., Carney J.A., Grant C.S., Nagorney D.M. Diverse clinical and pathologic features of gastric carcinoid and the relevance of hypergastrinemia. *World J Surg*. 1994;18(4):473–9; discussion 479–80. doi: 10.1007/BF00353739. PMID: 7725731.
- Rappel S., Altendorf-Hofmann A., Stolte M. Prognosis of gastric carcinoid tumours. *Digestion*. 1995;56(6):455–62. doi: 10.1159/000201276. PMID: 8536814.
- Modlin I.M., Gilligan C.J., Lawton G.P., Tang L.H., West A.B., Darr U. Gastric carcinoids. The Yale Experience. *Arch Surg*. 1995;130(3):250–5; discussion 255–6. doi: 10.1001/archsurg.1995.01430030020003. PMID: 7887791.
- Wilander E., El-Salhy M., Pitkänen P. Histopathology of gastric carcinoids: a survey of 42 cases. *Histopathology*. 1984;8(2):183–93. doi: 10.1111/j.1365-2559.1984.tb02335.x. PMID: 6724533.
- Thomas R.M., Baybick J.H., Elsayed A.M., Sobin L.H. Gastric carcinoids. An immunohistochemical and clinicopathologic study of 104 patients. *Cancer*. 1994;73(8):2053–8. doi: 10.1002/1097-0142(19940415)73:8<2053::aid-cnrcr2820730807>3.0.co;2-0. PMID: 8156510.
- Cattan D., Roucayrol A.M. Endocrinopathie fundique de la gastrite atrophique fundique avec achlorhydrie. II – Les tumeurs carcinoïdes [Fundic endocrinopathy in fundic atrophic gastritis with achlorhydria. II – Carcinoid tumors]. *Gastroenterol Clin Biol*. 1991;15(5(Pt 2)):36C–40C. [In French]. PMID: 1916117.
- Kanthan R., Saxena A., Kanthan S.C. Goblet cell carcinoids of the appendix: immunophenotype and ultrastructural study. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125(3):386–90. doi: 10.5858/2001-125-0386-GCCOTA. PMID: 11231488.
- Schindl M., Kaczirek K., Passler C., Kaserer K., Prager G., Scheuba C., Raderer M., Niederle B. Treatment of small intestinal neuroendocrine tumors: is an extended multimodal approach justified? *World J Surg*. 2002;26(8):976–84. doi: 10.1007/s00268-002-6628-6. Epub 2002 May 21. PMID: 12016477.
- Yıldırım Ü.M., Koca D., Kebudi R. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in children and adolescents. *Turk J Pediatr*. 2024;66(3):332–9. doi: 10.24953/turkjpediatr.2024.4526. PMID: 39024601.
- Koca T., Dereci S., Karahan N., Akcam M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in two children. *Indian Pediatr*. 2016;53(1):70–2. PMID: 26840681.
- Gumuscu B., Norwood K., Parker G.A., Bridges C.L., Rountree C.B. Well-differentiated neuroendocrine tumor of the stomach: a rare case at an uncommon site. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(29):e4260. doi: 10.1097/MD.0000000000004260. PMID: 27442656; PMCID: PMC5265773.
- Rindi G., Klöppel G., Alhman H., Caplin M., Couvelard A., de Herder W.W., Eriksson B., Falchetti A., Falconi M., Komminoth P., Körner M., Lopes J.M., McNicol A.M., Nilsson O., Perren A., Scarpa A., Scoazec J.Y., Wiedenmann B. TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2006;449:395–401. doi: 10.1007/s00428-006-0250-1. PMID: 16967267.
- Kidd M., Modlin I.M., Mane S.M., Camp R.L., Eick G.N., Latich I., Zikusoka M.N. Utility of molecular genetic signatures in the delineation of gastric neoplasia. *Cancer*. 2006;106(7):1480–8. doi: 10.1002/cncr.21758. PMID: 16502410.
- Kidd M., Modlin I.M., Mane S.M., Camp R.L., Shapiro M.D. Q RT-PCR detection of chromogranin A: a new standard in the identification of neuroendocrine tumor disease. *Ann Surg*. 2006;243(2):273–80. doi: 10.1097/01.sla.0000197734.28551.0f. PMID: 16432362; PMCID: PMC1448909.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2026-13-1-104-111>

## Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при наследственной гемолитической анемии вследствие дефицита пируваткиназы. Клиническое наблюдение

Б.М. Курманов<sup>1</sup>, Е.А. Бурцев<sup>1</sup>, И.О. Власова<sup>1</sup>, Е.А. Журавель<sup>1</sup>, Э.В. Кумирова<sup>1,2</sup>, С.И. Валиева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

**Контактные данные:** Булат Максумович Курманов [bulat.kurmanov@mail.ru](mailto:bulat.kurmanov@mail.ru)

*Гемолитическая анемия вследствие дефицита фермента пируваткиназы – редкое врожденное заболевание, вызванное дефектом гликолитического пути. Данная анемия является наиболее распространенной среди всех энзимопатий. Существуют различные методы лечения этого заболевания. В данной статье представлен клинический случай успешно проведенной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентки с дефицитом фермента пируваткиназы.*

**Ключевые слова:** дефицит пируваткиназы, анемия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

**Для цитирования:** Курманов Б.М., Бурцев Е.А., Власова И.О., Журавель Е.А., Кумирова Э.В., Валиева С.И. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при наследственной гемолитической анемии вследствие дефицита пируваткиназы. Клиническое наблюдение. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(1):104–11.

### Информация об авторах

Б.М. Курманов: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток Морозовской ДГКБ, e-mail: [bulat.kurmanov@mail.ru](mailto:bulat.kurmanov@mail.ru); <https://orcid.org/0009-0003-5256-1715>, eLibrary SPIN-код: 6707-7578

Е.А. Бурцев: заведующий отделением трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток Морозовской ДГКБ, e-mail: [burcev.evgeniy@yandex.ru](mailto:burcev.evgeniy@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3623-6547>

И.О. Власова: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток Морозовской ДГКБ, e-mail: [irina\\_taishihina@mail.ru](mailto:irina_taishihina@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9209-7238>

Е.А. Журавель: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток Морозовской ДГКБ, e-mail: [evgeniy.zhuravel@yandex.ru](mailto:evgeniy.zhuravel@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2049-897X>

Э.В. Кумирова: д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии Морозовской ДГКБ, заведующая кафедрой паллиативной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: [k\\_ella2004@mail.ru](mailto:k_ella2004@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

С.И. Валиева: д.м.н., профессор, заместитель главного врача по медицинской части и научно-образовательной работе Морозовской ДГКБ, профессор кафедры педиатрии им. акад. М.Я. Студеникина Института клинической медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: [valieva.sania@yandex.ru](mailto:valieva.sania@yandex.ru); <https://orcid.org/0009-0009-6241-9142>

### Вклад авторов

Б.М. Курманов: разработка концепции исследования и дизайна статьи, сбор и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме

Е.А. Бурцев: участие в терапии пациента, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме

И.О. Власова, Е.А. Журавель: участие в терапии пациента, написание текста рукописи

Э.В. Кумирова: участие в терапии пациента, научное редактирование статьи

С.И. Валиева: научное редактирование статьи

## Allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells in congenital pyruvate kinase deficiency. Case report

*B.M. Kurmanov<sup>1</sup>, E.A. Burtsev<sup>1</sup>, I.O. Vlasova<sup>1</sup>, E.A. Zhuravel<sup>1</sup>, E.V. Kumirova<sup>1,2</sup>, S.I. Valieva<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department; 1/9 4<sup>th</sup> Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

*Hemolytic anemia due to pyruvate kinase deficiency is a rare congenital disease caused by a defect in the glycolytic pathway. This anemia is the most common among all enzymopathies. There are various treatment methods for this disease. This article presents a clinical case of a successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a patient with pyruvate kinase deficiency.*

**Key words:** pyruvate kinase deficiency, anemia, hematopoietic stem cell transplantation

**For citation:** Kurmanov B.M., Burtsev E.A., Vlasova I.O., Zhuravel E.A., Kumirova E.V., Valieva S.I. Allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells in congenital pyruvate kinase deficiency. Case report. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(1):104–11.

### Information about the authors

B.M. Kurmanov: Pediatric Hematologist of Department of HSCT at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: [bulat.kurmanov@mail.ru](mailto:bulat.kurmanov@mail.ru); <https://orcid.org/0009-0003-5256-1715>, eLibrary SPIN-код: 6707-7578

E.A. Burtsev: Head of Department of HSCT at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: [burcev.evgeniy@yandex.ru](mailto:burcev.evgeniy@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3623-6547>

I.O. Vlasova: Hematologist of Department of HSCT at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: [irina\\_taishihina@mail.ru](mailto:irina_taishihina@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9209-7238>

E.A. Zhuravel: Pediatric Oncologist of Department of HSCT at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: [evgeniy.zhuravel@yandex.ru](mailto:evgeniy.zhuravel@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2049-897X>

E.V. Kumirova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pediatric Oncologist, Deputy Chief Physician for Oncology at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Head of Department of Pediatric Palliative Care of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: [k\\_ella2004@mail.ru](mailto:k_ella2004@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

S.I. Valieva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Scientific and Educational Work at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Professor of the Department of Pediatrics named after Academician M.Ya. Studenikin of the Institute of Clinical Medicine of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: valieva.sania@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0009-6241-9142>

**Authors' contributions**

B.M. Kurmanov: development of the concept and design of the study, data collection, analysis of obtained data and scientific material, literature review, manuscript drafting, preparation of the reference list, and abstract writing

E.A. Burtsev: patient therapy, manuscript drafting, preparation of the reference list, abstract writing

I.O. Vlasova, E.A. Zhuravel: patient therapy, manuscript drafting

E.V. Kumirova: patient therapy, scientific editing of the article

S.I. Valieva: scientific editing of the article

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Наследственная гемолитическая несфероцитарная анемия вследствие дефицита пируваткиназы (ДПК) – редкое аутомно-рецессивное заболевание, ассоциированное с выявлением патогенных вариантов (ПВ) в гене *PKLR* [1]. Пируваткиназа является одним из основных ферментов гликолиза, который катализирует последнюю стадию гликолиза – перенос фосфорильной группы с фосфоенолпирувата на аденозиндифосфат (рис. 1). Результатом данной реакции является синтез до 50 % аденозинтрифосфата, потребляемого эритроцитами [3]. В организме данный фермент представлен в 4 изоформах [4]:

- PKL – экспрессируется в печени, коре почек и тонкой кишке;
- PKR – преобладает в эритроцитах;
- PKM1 – экспрессируется в скелетных мышцах, сердце и мозге;
- PKM2 – экспрессируется в лейкоцитах, тромбоцитах, легких, селезенке, почках, жировой ткани.

Лечение пациентов с ДПК носит поддерживающий характер и состоит из трансфузий эритроцитосодержащих сред, хелаторной терапии при перегрузке железом, желчегонной терапии, спленэктомии [5]. Одним из возможных вариантов лечения тяжелых форм ДПК является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В связи с отсутствием на сегодняшний день четких показаний и единых международных рекомендаций по применению этого метода опыт проведения аллогенной ТГСК при данном заболевании ограничен [6, 7].

Первый случай проведения аллогенной ТГСК у пациента с ДПК был описан в 2000 г. (ребенок в возрасте 5 лет, донор – HLA-идентичная сестра). При сроке наблюдения 3 года после ТГСК у пациента был достигнут и сохранялся полный донорский химеризм, отсутствовала потребность в заместительной терапии компонентами крови [6].

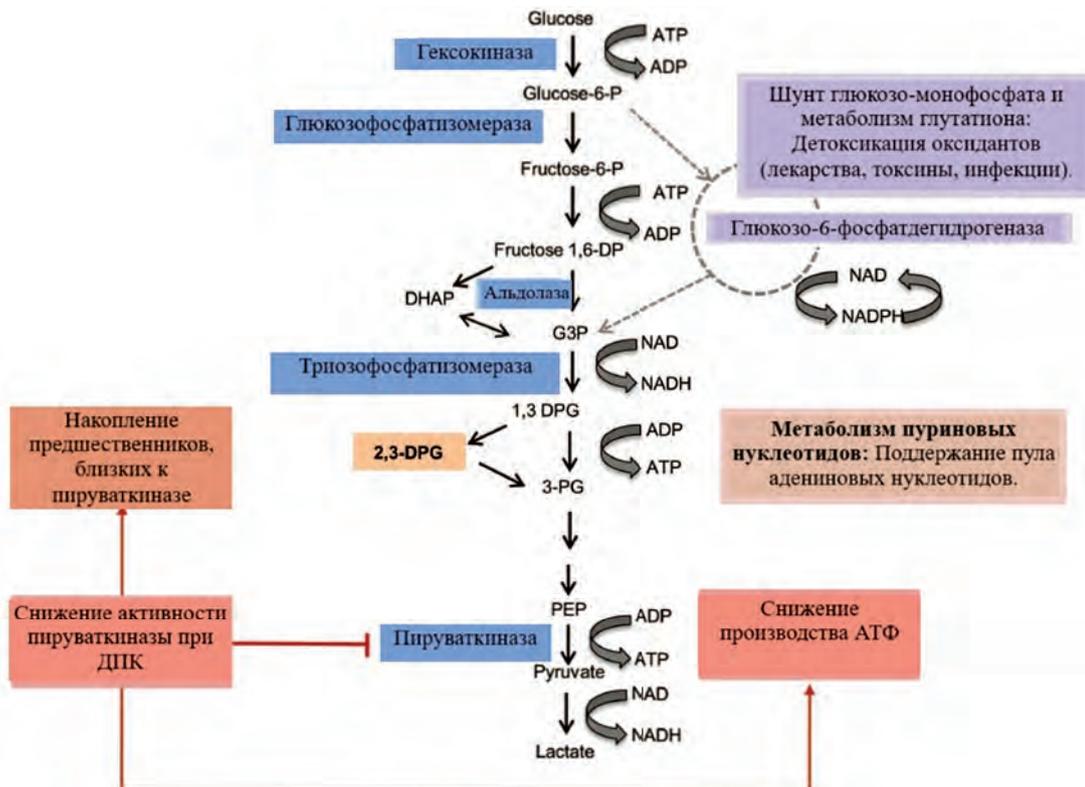


Рис. 1. Гликолитический путь (модифицировано из [2]). АТФ – аденозинтрифосфат

Fig. 1. The glycolytic pathway (adapted from [2]). АТФ – adenosine triphosphate

Наиболее крупное исследование, включающее 16 пациентов с ДПК, трансплантированных в странах Европы и Азии с 1996 по 2015 г., было опубликовано в 2018 г. S. van Straaten et al. [7]. Медиана возраста пациентов, включенных в публикацию, составила 6,5 лет. Все пациенты были трансфузионно зависимы до этапа трансплантации. В данной когорте больных применялись различные режимы кондиционирования и терапевтические стратегии. Приживление трансплантата было достигнуто в 15 из 16 случаев. Пять (31 %) из 16 пациентов умерли от посттрансплантационных осложнений. В 6 (38 %) из 16 случаев развилась острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) IV степени. Лучшая выживаемость наблюдалась у пациентов, которые проходили этап ТГСК до 10-летнего возраста. Факт проведения спленэктомии также ухудшал выживаемость. Анализ всех 16 случаев показал 3-летнюю общую выживаемость, равную 65 % [7]. Наиболее значимые публикации по ТГСК у пациентов с ДПК суммированы в табл. 1.

Таким образом, учитывая применение различных типов доноров, режимов кондиционирования и отличия в проведении сопроводительной терапии, наиболее эффективный и безопасный трансплантационный режим у пациентов с ДПК пока неясен. Приводим описание клинического случая нашей пациентки с ДПК.

#### Клинический случай

В клинику за помощью обратилась семья, в которой ребенок страдал хронической гемолитической анемией. На момент поступления девочке было 8 лет. Из анамнеза известно, что сразу после рождения отмечалось развитие дыхательной недостаточности, в связи с чем ребенок был переведен на искусственную вентиляцию легких в 1-е сутки жизни. Уровень гемоглобина по данным общего анализа крови был снижен до 58 г/л, отмечалось выраженное увеличение печени и селезенки. Проводилось заменное переливание крови. Экстубирована на 9-е сутки жизни. После выписки вновь зарегистрировано снижение гемоглобина до 53 г/л. Девочка обследована в консультативной поликлинике по месту жительства. Проведены исследования фракций гемоглобина — без патологии, антиглобулиновый тест и тест с дизэпоксиданом — отрицательные, миелограмма — в норме, исследование осмотической стойкости эритроцитов — вариант нормы. Также ребенок был обследован в различных клиниках Азербайджана, Турции и Ирана. По данным проведенных обследований были исключены такие заболевания, как талассемия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Все клиники выставили диагноз: гемолитическая несфероцитарная анемия. По месту жительства проводилась трансфузионная и хелаторная терапия.

К моменту поступления в наше отделение в анамнезе ребенка насчитывалось 118 трансфузий эритроцитарной взвеси. При физикальном обследовании обращали на себя внимание иктеричность кожи и склер, гепатоспленомегалия (печень +4 см, селезенка +5 см из-под

края реберной дуги), резко дисгармоничное развитие (рост — 125 см, масса тела — 20 кг).

По результатам молекулярно-генетического обследования методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing) у пациентки было выявлено 2 ПВ в генах *G6PD* и *PKLR*. Первый ПВ был локализован в 9-м экзоне гена *G6PD* и характеризовался заменой 1 нуклеотида в гетерозиготном состоянии (с.1003G>A), что, в свою очередь, вызывает замену аминокислоты р.(Ala335Thr). Данный ПВ описан в литературе с доказанной функциональной значимостью при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Второй ПВ был локализован в 7-м экзоне гена *PKLR* и характеризовался заменой 1 нуклеотида в гомозиготном состоянии (с.1109C>T), что приводит к замене аминокислоты р.(Ala370Val). По совокупности данных замена была классифицирована как вариант с неясной клинической значимостью. Гомозиготные и компунд-гетерозиготные мутации в гене *PKLR* описаны при аутосомно-рецессивной форме ДПК, приводящей к гемолитической анемии [11].

В качестве следующей линии терапии принято решение о проведении аллогенной ТГСК. По результатам обследования у пациентки был обнаружен полностью HLA-идентичный сиблинг (сестра).

Учитывая длительный трансфузионный анамнез, в рамках предтрансплантационного обследования пациентке была выполнена магнитно-резонансная томография в режиме T2 в целях оценки потенциальной перегрузки железом печени и миокарда. По результатам обследования была выявлена перегрузка печени железом IV степени, миокард — без признаков перегрузки железом. До поступления в отделение ТГСК ребенок регулярно получал хелаторную терапию.

Скрининг на анти-HLA-антитела выявил более 70 различных видов, что являлось следствием ранее перенесенных трансфузий необлученными компонентами крови (рис. 2а).

Учитывая отсутствие единого мнения в плане подготовки и проведения ТГСК, за основу был взят режим подготовки, применяемый у пациентов с  $\beta$ -талассемией [12]. В целях элиминации ранее выявленных антител и предупреждения дальнейшего антителообразования пациентке было выполнено 3 лимфодеплетирующих блока с флударбином в дозе 150 мг/м<sup>2</sup>, с последующим двукратным введением даратумумаба.

После проведенной предтрансплантационной подготовки сохранялся высокий уровень антител (рис. 2б), в целях дальнейшего снижения титра выполнено 5 процедур экстракорпоральной очистки с помощью сорбционной колонки «Иммуно-Адсопак», позволившей значительно снизить уровень антител (рис. 2в).

В дальнейшем пациентке была проведена аллогенная ТГСК от полностью совместимого родственного донора (сестры) (табл. 2). Период аплазии протекал без значимых осложнений. Восстановление кроветворения зафиксировано на день +19.

В раннем посттрансплантационном периоде отмечалось развитие ряда осложнений:

**Таблица 1.** Сводные данные публикаций по ТГСК при ДПК (начало)

**Table 1.** Summary data of publications on hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in pyruvate kinase deficiency (beginning)

№	Автор Author	Число пациентов Number of patients	Спленэктомия Splenectomy	Режим кондиционирования Conditioning regimen	Донор Допог Donor	Возраст на момент ТГСК Age at HSCT	Источник стволовых клеток Stem cell source	Острая РТПХ Acute GVHD	Инфекционные осложнения Infection	Медиана наблюдения, мес Follow-up time, months	Результат Outcome
1	S. van Straaten et al. [7]	16	Нет No	Cy – 200 мг/кг/ mg/kg, Bu – 16 мг/кг/ mg/kg, ATG – 20 мг/ кг/mg/kg	MSD	5 лет 5 years	Костный мозг Bone marrow	Нет No	Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	235	Жив Alive
			Да Yes	Cy – 90 мг/кг/ mg/kg, Flu – 100 мг/ м <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup> , Bu – 16 мг/кг/ mg/kg, ATG – 7,5 мг/ кг/mg/kg	MFD	15 лет 15 years	Костный мозг Bone marrow	Кожа, кишечник, печень – IV степень Skin, intestine, liver – grade IV	Первичная цитомегаловирусная инфекция, аспергиллезная пневмония Primary cytomegalovirus infection, aspergillosis pneumonia	15	Умер Died
			Нет No	Cy – 200 мг/кг/ mg/kg, Bu – 19,2 мг/кг/mg/kg – 1, ATG – 30 мг/кг/mg/kg, Flu – 160 мг/м <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup>	Пуповинная кровь Cord blood	1 год 7 месяцев 1 year 7 months	Пуповинная кровь Cord blood	Кожа – I степень Skin – grade I	Бактериальная инфекция Bacterial infection	72	Жив Alive
			2 пациента: 3 года – нет; 41 год – да 2 patients: 3 years – no, 41 years – yes	ТТ – 8 мг/кг/ mg/kg, Трео – 42 г/м <sup>2</sup> /g/m <sup>2</sup> , ATG – 15 мг/кг/mg/kg	MUD, MSD	3 года, 41 год 3 years, 41 years	Костный мозг в обоих случаях Bone marrow in both cases	Нет No	3 года – нет, 41 год – подозрение на грибковую пневмонию 3 years – no, 41 years – suspected fungal pneumonia	65, 12	Оба живы Both are alive
			4 пациента: нет 4 patients: no	Cy – 200 мг/кг/ mg/kg, Flu – 120–160 мг/м <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup> , Bu – 3,2–4,8 мг/кг/mg/kg	MUD – 3, пуповинная кровь/ cord blood – 1	2 года 6 месяцев, 1 год 6 месяцев, 9 месяцев, 1 год 2 месяца 2 years 6 months, 1 year 6 months, 9 months, 1 year 2 months	Периферические стволовые клетки/ peripheral stem cells – 3, пуповинная кровь/ cord blood – 1	Кожа – II степень, кишечник – IV степень, локализация не указана – II степень, 1 пациент – без РТПХ Skin – grade II, intestine – grade IV, localization not specified – grade II, 1 patient – without GVHD	Фебрильная нейтропения – нет, пневмония – нет Febrile neutropenia – no, pneumonia – no	8, 34, 24, 12	Все живы Everyone is alive
			Да Yes	Cy – 120 мг/кг/ mg/kg, Bu – 12,8 мг/кг/mg/kg, ATG – 600 мг/м <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup> , Flu – 120 мг/м <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup>	MFD	17 лет 17 years	Периферические стволовые клетки Peripheral stem cells	Кожа, кишечник – IV степень Skin, intestines – grade IV	Сепсис ( <i>E. faecium</i> ), подозрение на грибковую пневмонию Sepsis ( <i>E. faecium</i> ), suspected fungal pneumonia	5	Умер Died
			Да Yes	Bu – 10,8 мг/м <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup> , ATG – 4 мг/кг/ mg/kg, Flu – 160 мг/м <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup> , ТТ – 8 мг/кг/ mg/kg, Трео – 42 г/м <sup>2</sup> /g/m <sup>2</sup>	MUD	39 лет 39 years	Костный мозг Bone marrow	Кожа, кишечник – IV степень Skin, intestines – grade IV	Нет No	25	Умер Died

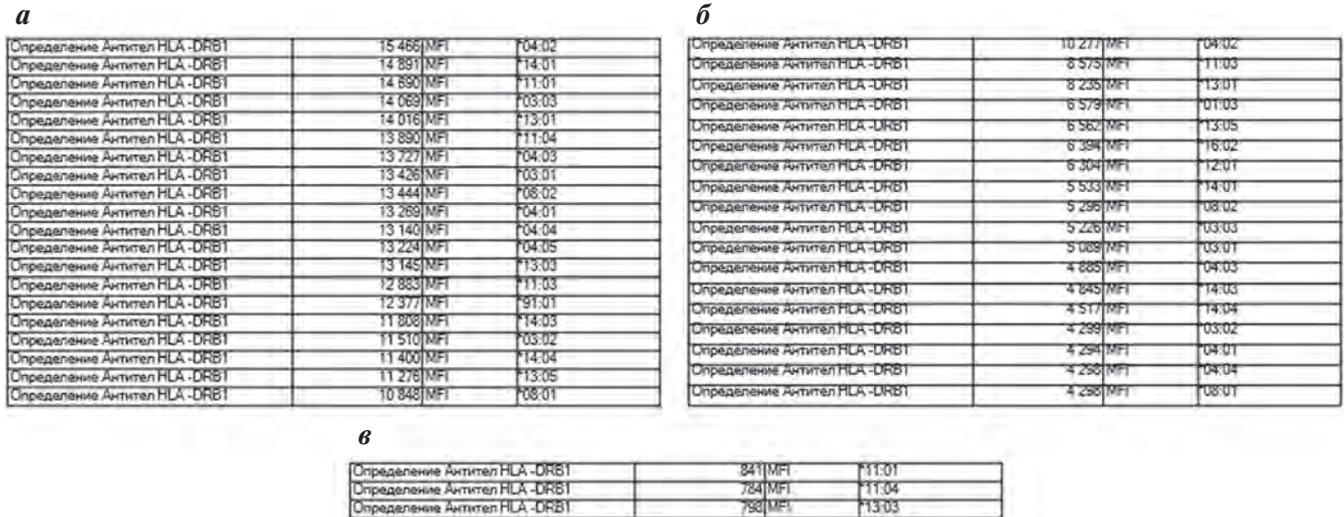
**Таблица 1.** Сводные данные публикаций по ТГСК при ДПК (окончание)

**Table 1.** Summary data of publications on hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in pyruvate kinase deficiency (end)

№	Автор Author	Число пациентов Number of patients	Спленэктомия Splenectomy	Режим кондиционирования Conditioning regimen	Донор Donor	Возраст на момент ТГСК Age at HSCT	Источник стволовых клеток Stem cell source	Острая РТПХ Acute GVHD	Инфекционные осложнения Infection	Медиана наблюдения, мес Follow-up time, months	Результат Outcome
1	S. van Straaten et al. [7]	16	Да Yes	ATG – 6 мг/кг/ mg/kg, Flu – 160 мг/ m <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup> , ТТ – 8 мг/кг/ mg/kg, Трео 42 г/м <sup>2</sup> /г/ m <sup>2</sup> – 1	MFD	7 лет 7 years	Костный мозг Bone marrow	Нет No	Реактивация цитомегаловируса Reactivation of cytomegalovirus	29	Жив Alive
			Нет No	ATG – 8 мг/кг/ mg/kg, Flu – 160 мг/ m <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup> , Bu – по концентрации/by concentration – 1	MUD	6 лет 6 years	Костный мозг Bone marrow	Кожа, кишечник печень – IV степень Skin, intestine, liver – grade IV	Реактивация цитомегаловируса и вируса Эпштейна–Барр Reactivation of cytomegalovirus and Epstein–Barr virus	2	Умер Died
			Да Yes	ATG – 7,5 мг/кг/mg/kg, Cy – 200 мг/кг/ mg/kg, Flu – 120 мг/ m <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup>	MUD	10 лет 10 years	Костный мозг Bone marrow	Кожа, кишечник – III степень Skin, intestine – grade III	Аспергиллезная пневмония Aspergillosis pneumonia	13	Умер Died
			Да Yes	ATG – 7,5 мг/кг/mg/kg, Cy – 200 мг/кг/ mg/kg, Flu – 120 мг/ m <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup>	MUD	11 лет 11 years	Периферические стволовые клетки Peripheral stem cells	Нет No	–	36	Жив Alive
			Нет No	ATG – 7,5 мг/кг/mg/kg, Cy – 200 мг/кг/ mg/kg, Flu – 120 мг/ m <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup>	MUD	8 лет 8 years	Периферические стволовые клетки Peripheral stem cells	Нет No	–	30	Жив Alive
2	L.P. Zhan et al. [8]	1	Нет No	Cy – 120 мг/кг/ mg/kg, Flu – 150 мг/кг/mg/kg, Bu – 12,8 мг/кг/mg/kg, ATG – 10 мг/кг/mg/kg	MUD	4 года 4 years	Периферические стволовые клетки Peripheral stem cells	Кожа, кишечник – IV степень Skin, intestine – grade IV	–	22	Жив Alive
3	Z.Y. Ma et al. [9]	1	–	–	MUD	–	–	–	–	–	–
4	Y. Pang et al. [10]	2	Нет No	Cy – 80 мг/кг/ mg/kg, Flu – 200 мг/кг/mg/kg, Bu – 19,2 мг/кг/mg/kg, ATGAM – 100 мг/кг/mg/kg	MMFD	3 года 3 years	Костный мозг + периферические стволовые клетки крови Bone marrow + peripheral stem cells	Нет No	Нет No	–	Жив Alive
			Нет No	Cy – 160 мг/кг/ mg/kg, Flu – 200 мг/кг/mg/kg, Bu – 14,4 мг/кг/mg/kg, ATGAM – 100 мг/кг/mg/kg	–	4 года 4 years	Пуповинная кровь Cord blood	Кожа – I степень Skin – grade I	Нет No	–	Жив Alive

**Примечание (здесь и в табл. 2).** Cy – циклофосфамид; Трео – треосульфат; Flu – флударабин; Bu – бусульфат, ТТ – тиотена; ATG – тимоглобулин; ATGAM – АТГАМ; MSD – совместимый сиблинг-донор; MFD – совместимый родственный донор; MUD – совместимый неродственный донор; MMFD – гаплоидентичный донор.

**Note (here and in Table 2).** GVHD – graft-versus-host disease; Cy – cyclophosphamide; Трео – threosulfan; Flu – fludarabine; Bu – busulfan; ТТ – thiotepa; ATG – thymoglobulin; MSD – matched sibling donor; MFD – matched family donor; MUD – matched unrelated donor; MMFD – mismatched family.



**Рис. 2.** Динамика изменения числа анти-HLA-антител на фоне проведения терапии даратумумабом и иммуносорбции: а – количество HLA-антител к локусу DRB1 инициально при поступлении; б – снижение количества HLA-антител в динамике после 2 введений даратумумаба; в – количество HLA-антител после 5 процедур иммуносорбции с колонкой «Иммуно-Адсопак» перед ТГСК

**Fig. 2.** Dynamics of changes in the number of anti-HLA antibodies during daratumumab therapy and immunoadsorption: a – the number of HLA antibodies to the DRB1 locus is initially determined upon admission; б – decrease in the number of HLA antibodies in dynamics after 2 injections of daratumumab; в – the amount of HLA antibodies after 5 immunosorption procedures with the “Immuno-Adsopak” column before HSCT

**Таблица 2.** Данные пациентки, донора и трансплантационный режим  
**Table 2.** Patient's, donor data and conditioning regimen

Параметр Parameter	Описание Describe
Возраст на момент ТГСК, годы Age at HSCT, years	8
Уровень сывороточного ферритина перед ТГСК, мкг/л Pre-transplant ferritin, mcg/l	4503
Донор Donor	MSD
Режим кондиционирования Conditioning regimen	ТТ – 10 мг/кг/mg/kg, Тео – 42 г/м <sup>2</sup> /g/m <sup>2</sup> , Flu – 150 мг/м <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup> , АТГ – 10 мг/кг/mg/kg, RTX – 375 мг/м <sup>2</sup> /mg/m <sup>2</sup>
Источник трансплантата Transplant source	Периферические стволовые клетки Peripheral stem cells
Профилактика РТПХ GVHD prophylaxis	Су – 50 мг/кг/mg/kg, дни/ days +3, +4, такролимус/ tacrolimus, MMF – со дня/ from the day +5
Клеточность трансплантата по CD34 <sup>+</sup> , × 10 <sup>6</sup> /кг CD34 <sup>+</sup> cell dose, × 10 <sup>6</sup> /kg	6

**Примечание.** RTX – ритуксимаб; MMF – микофенолата мофетил.  
**Notes.** RTX – rituximab; MMF – mycophenolate mofetil.

- геморрагический цистит со дня +40. Проводились анальгетическая и спазмолитическая терапия, магнитотерапия на область мочевого пузыря. Купирование явлений цистита достигнуто ко дню +76. Последняя трансфузия эритроцитарной взвеси пациентке проведена на день +122 после ТГСК;

- острая РТПХ, кожная форма II–III степени, со дня +40, присоединение кишечной формы IV степени со дня +47, печеночной формы со дня +49 (билирубин – 97 мкмоль/л). Проводилась комбинированная иммуносупрессивная терапия: метилпреднизолон – 2 мг/кг,

ведолизумаб № 4, этанерцепт № 2, такролимус, трансплантация фекальной микробиоты № 2, трансфузии мезенхимальных стволовых клеток № 2. На фоне проведенной терапии отмечена положительная динамика, течение острой РТПХ купировано ко дню +119;

- тяжелая белково-энергетическая недостаточность. С момента манифестации острой РТПХ кишечной формы отмечалась выраженная потеря массы тела (4 кг за неделю), несмотря на полное парентеральное питание. Проводилась нутритивно-метаболическая поддержка, на фоне которой отмечалась медленная положительная динамика в виде постепенного набора массы тела;

- парциальная красноклеточная аплазия со дня +180 (снижение уровня гемоглобина до 85 г/л). Проводилась терапия даратумумабом (1 введение), процесс купирован (гемоглобин – 120–130 г/л);

- хроническая РТПХ с поражением легких со дня +235. Проводится комплексная иммуносупрессивная терапия с положительной динамикой на фоне лечения.

### Обсуждение результатов

Гемолитическая анемия вследствие ДПК имеет разнообразные клинические проявления. У части пациентов в течение всей жизни анемия полностью компенсирована, а у других может наблюдаться тяжелая хроническая трансфузионно зависимая форма. В описанном нами случае обнаружена замена нуклеотида в гомозиготном состоянии с.1109С>Т, приводящая к замене аминокислоты р.(Ala370Val) в гене PKLR. Данная замена не зарегистрирована в базах данных полиморфизмов человека и не описана в литературе как патогенная. По совокупности данных замена классифицируется как вариант с неясной клинической значимостью. Также был обнаружен ПВ в гене G6PD в гетерозиготном состоянии с докла-

занной функциональной значимостью при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Возникает вопрос о вкладе каждого варианта в гемолиз в описанном нами случае. Гемолитические кризы вследствие недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы характерны преимущественно для лиц мужского пола, поскольку ген *G6PD* расположен на X-хромосоме. Кроме того, они провоцируются триггерами (сульфаниламидами, фторхинолоны, производные нитрофурана, вирусные инфекции, пищевые интоксикации). При изучении анамнеза нашей пациентки таких данных не получено. Опубликованы данные, что наличие гетерозиготной мутации в гене *PKLR* в сочетании с другими наследственными гемолитическими анемиями может утяжелять их течение [13]. В нашем случае сложно ответить на вопрос: влияла ли мутация в гене *G6PD* на мутацию в гене *PKLR*? В литературе нам удалось найти 1 подобную клиническую ситуацию [14]. Учитывая данные публикаций по частоте развития РТПХ у пациентов с ДПК, нельзя исключить течение у таких больных метаболического кри-

за под маской РТПХ, так как факт трансплантации устраняет ДПК только в эритроцитах, в то время как в печени, почках и кишечнике исходный дефицит сохраняется. Также в пользу течения метаболического криза свидетельствует развитие медленной положительной динамики у пациентки после добавления в терапию нутритивно-метаболической поддержки (витамины, левокарнитин). Рост уровней гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы во время лечения, вероятнее всего, был обусловлен дефицитом печеночной фракции пируваткиназы, а не течением печеночной РТПХ [15].

#### Заключение

Представленный нами клинический случай подтверждает, что тяжелые формы наследственной гемолитической анемии вследствие ДПК могут быть излечены с помощью аллогенной ТГСК. Однако необходимы дальнейшие исследования в целях подбора предтрансплантационной подготовки, выбора режима кондиционирования и профилактики РТПХ.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Bankole A.V., Chernyak E.A. Дефицит пируваткиназы: эпидемиология, молекулярно-генетическая характеристика и современные подходы к диагностике (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2020;7(2):86–93. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-2-86-93. [Bankole A.V., Chernyak E.A. Pyruvate kinase deficiency: epidemiology, molecular analyses and modern diagnostic approaches (literature review). *Rossiiskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020;7(2):86–93. (In Russ.)].
- Al-Samkari H., van Beers E.J., Kuo K.H.M., Barcellini W., Bianchi P., Glenthøj A., Del Mar Mañú Pereira M., van Wijk R., Glader B., Grace R.F. The variable manifestations of disease in pyruvate kinase deficiency and their management. *Haematologica*. 2020;105(9):2229–39. doi: 10.3324/haematol.2019.240846.
- Zanella A., Fermo E., Bianchi P., Valentini G. Red cell pyruvate kinase deficiency: molecular and clinical aspects. *Br J Haematol*. 2005;130(1):11–25. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05527.x.
- Bianchi P., Fermo E., Glader B., Kanno H., Agarwal A., Barcellini W., Eber S., Hoyer J.D., Kuter D.J., Magalhães Maia T., Del Mar Mañú-Pereira M., Kalfa T.A., Pissard S., Segovia J.-C., van Beers E., Gallagher P.G., Rees D.C., van Wijk R.; with the endorsement of EuroBloodNet, the European Reference Network in Rare Hematological Diseases. Addressing the diagnostic gaps in pyruvate kinase deficiency: Consensus recommendations on the diagnosis of pyruvate kinase deficiency. *Am J Hematol*. 2019;94(1):149–61. doi: 10.1002/ajh.25325.
- Grace R.F., Barcellini W. Management of pyruvate kinase deficiency in children and adults. *Blood*. 2020;136(11):1241–9. doi: 10.1182/blood.2019000945. PMID: 32702739.
- Tanphaichitr V.S., Suvatte V., Issaragrisil S., Mahasandana C., Veerakul G., Chongkolwatana V., Waiyawuth W., Ideguchi H. Successful bone marrow transplantation in a child with red blood cell pyruvate kinase deficiency. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(6):689–90. doi: 10.1038/sj.bmt.1702576.
- Van Straaten S., Bierings M., Bianchi P., Akiyoshi K., Kanno H., Badell Serra I., Chen J., Huang X., van Beers E., Ekwattanakit S., Güngör T., Adriana Kors W., Smiers F., Raymakers R., Yanez L., Sevilla J., van Solinge W., Segovia J.C., van Wijk R. Worldwide study of hematopoietic allogeneic stem cell transplantation in pyruvate kinase deficiency. *Haematologica*. 2018;103(2):e82–6. doi: 10.3324/haematol.2017.177857.
- Zhan L.P., Que L.P., Wu Z.Z., Liu D.-D., Wang K.-M., Xu H.-G., Fang J.-P., Huang K. A pyruvate kinase deficiency child with novel PK-LR gene mutations was successfully cured by matched unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2021;25(7):e14078. doi: 10.1111/ptr.14078.
- Ma Z.Y., Yang X. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a 3-year-old boy with congenital pyruvate kinase deficiency: A case report. *World J Clin Cases*. 2021;9(12):2916–22. doi: 10.12998/wjcc.v9.i12.2916.
- Pang Y., Qi X., Qin J., Zhai X., Wang R., Cao J., Zhang N., Liu J., Li J., Wu W., Wei S., Zhang J., Zhang S., Zhang Y., Yue Y. Case report: Modified transplantation for pediatric patients with pyruvate kinase deficiency. *Front Immunol*. 2024;15:1493398. doi: 10.3389/fimmu.2024.1493398.
- Черняк Е.А., Соколова Н.Е., Семиглазова К.В., Лаврентьева И.Н., Донуш Е.К., Плаксина О.И., Борисова М.В., Данилюк Н.А., Митрофанова Е.С., Батурская И.П., Ревина Н.Г., Бурлуцкая Т.И., Раков М.А., Евстратов А.В., Целюсова О.М., Лебедев В.В., Чаплыгина Н.В., Корякина И.В., Осмульская Н.С., Афанасьева Е.И., Никонова О.Е., Соколова Л.И., Цыденешева Е.Х., Юнусова И.М., Зауралов Е.О., Осипова И.В., Асланян К.С., Сипачёва Е.В., Болдырева О.П., Казарян Г.Р., Башарова Е.В., Манн С.Г., Курникова М.А., Райкина Е.В., Сметанина Н.С. Несфероцитарная гемолитическая анемия, вызванная дефицитом пируваткиназы эритроцитов: анализ генных нарушений пациентов детского возраста в Российской Федерации. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021;20(2):84–96. doi: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-84-96. [Chernyak E.A., Sokolova N.E., Semiglazova K.V., Lavrentyeva I.N., Donush E.K., Plaksina O.I., Borisova M.V., Danilyuk N.A., Mitrofanova E.S., Baturskaya I.P., Revina N.G., Burlutskaya T.I., Rakov M.A., Evstratov A.V., Tselousova O.M., Lebedev V.V., Chaplygina N.V., Koryakina I.V., Osmulskaya N.S., Afanasyeva E.I., Nikonova O.E., Sokolova L.I., Tsydenesheeva E.Kh., Yunusova I.M., Zauralov E.O., Osipova I.V., Aslanyan K.S., Sipacheva E.V., Boldyreva O.P., Kazaryan G.R., Basharova E.V., Mann S.G., Kurnikova M.A., Raikina E.V., Smetanina N.S. Non-spherocytic hemolytic anemia caused by erythrocyte pyruvate kinase deficiency: the analysis of genetic defects in pediatric patients, living in Russian Federation. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2021;20(2):84–96. (In Russ.)].
- Anurathapan U., Hongeng S., Pakakasama S., Sirachainan N., Songdej D., Chuansumrit A., Charoenkwan P., Jetsrisuparb A., Sanpakit K., Rujkijyanont P., Meekaewkunchorn A., Lektrakul Y., Iamsirirak P., Surapolchai P., Satayasai W., Sirireung S., Srumsiri R., Wahidiyat P.A., Ungkanont A., Issaragrisil S., Andersson B.S. Hematopoietic stem cell transplantation for homozygous  $\beta$ -thalassemia and  $\beta$ -thalassemia/hemoglobin E patients from haploidentical donors. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(6):813–8. doi: 10.1038/bmt.2016.7.
- Pereira J., Bento C., Manco L., Gonzalez A., Vagace J., Ribeiro M.L. Congenital dyserythropoietic anemia associated to a GATA1 mutation aggravated by pyruvate kinase deficiency. *Ann Hematol*. 2016;95(9):1551–3. doi: 10.1007/s00277-016-2720-0.
- Pyruvate kinase deficiency. Association with G6PD deficiency. *BMJ*. 1992;305(6856):760–2. doi: 10.1136/bmj.305.6856.760.
- Rinehardt H.N., Villella A.D., Milanese-Yearsley M., Kelly S., El-Hinnawi A. Successful liver transplantation for adolescent patient with pyruvate kinase deficiency-induced cirrhosis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021;43(4):e605–7. doi: 10.1097/MPH.0000000000001876.

Статья поступила в редакцию: 13.12.2025. Принята в печать: 20.01.2026.

Article was received by the editorial staff: 13.12.2025. Accepted for publication: 20.01.2026.

## Актуальные вопросы применения блинатумомаба у детей с острыми лейкозами. Обзор по материалам сателлитного симпозиума «Лечение лейкозов. Вчера, сегодня, завтра»

Е.А. Бурцев, Л.А. Цветкова, К.И. Киргизов

27 ноября 2025 г. в рамках VI объединенного Конгресса РОДОГ состоялся сателлитный симпозиум «Лечение лейкозов. Вчера, сегодня, завтра», на котором обсуждались актуальные вопросы применения блинатумомаба у детей с острыми лейкозами.

В докладе, представленном врачом-гематологом, заведующей отделением трансплантации костного мозга для детей № 1 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Любовью Александровной Цветковой, отражена история появления блинатумомаба и результаты его первых клинических исследований.

К началу 2000-х годов важнейшим достижением в терапии острых лейкозов у детей стала разработка схемы терапии, состоящей из этапов индукции ремиссии, консолидации и поддерживающей химиотерапии (ХТ), что позволило кардинально изменить показатели выживаемости и прогноз пациентов [1]. Однако в случае развития рецидива заболевания опции терапии были крайне ограничены, общая выживаемость составляла не более 40 % при использовании противорецидивных схем полихимиотерапии [2]. В случае химиорефрактерного рецидива терапевтические возможности заканчивались, а долгосрочная выживаемость пациентов стремилась к нулю [3]. Интенсификация режимов ХТ не повышала эффективность лечения, а лишь приводила к увеличению числа токсических осложнений.

Рождению идеи «мост» между Т-клеткой и опухолью послужило изучение механизмов ускользания опухоли от иммунного надзора: нарушение механизма презентации и процессинга антигена, активация отрицательных ко-стимулирующих сигналов в микроокружении опухоли и др. [4]. Недостатками первых технологий гибридома были высокая иммуногенность и развитие Fc-опосредованных побочных эффектов, включая синдром высвобождения цитокинов, тромбоцитопению и лейкопению. Настоящим прорывом стало создание технологии ViTE (Bispecific T-cell engager), основная идея которой заключается в создании физического моста между эффекторной Т-клеткой (через CD3ε-компонент TCR) и раковой клеткой. Ключевым преимуществом данной технологии стала активация Т-лимфоцитов без участия молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС), что позволило преодолеть один из механизмов ускользания опухоли – потерю экспрессии МНС [5].

Первые клинические испытания блинатумомаба начались в 2008 г. у пациентов с рефрактерной неходжкинской лимфомой – ответили на терапию 28,9 % из них. Доза блинатумомаба варьировалась от 5 до 60 мкг/м<sup>2</sup>/сут. Наиболее частые побочные

эффекты включали лихорадку, лимфо- и лейкопению, озноб и повышение уровня С-реактивного белка [6]. У пациентов с рецидивирующим или рефрактерным (р/р) В-клеточным острым лимфобластным лейкозом (В-ОЛЛ) первый крупный опыт применения описан в 2014 г. – 69 % достигли ремиссии. Использовались различные режимы дозирования препарата – 5–15–30 мкг/м<sup>2</sup>/сут. У большинства больных отмечались лихорадка, утомляемость, головная боль, тремор и лейкопения [7]. Таким образом, блинатумомаб продемонстрировал высокую эффективность у рефрактерных пациентов. Также был сделан вывод о необходимости ступенчатого дозирования препарата в целях минимизации осложнений.

Первое многоцентровое исследование у детей с р/р В-ОЛЛ было опубликовано в 2016 г. Результатом I фазы стал подбор оптимальной дозы блинатумомаба, составившей 5–15 мкг/м<sup>2</sup>/сут. В рамках II фазы была показана высокая эффективность терапии блинатумомабом ( $n = 70$ ) с достижением полных ремиссий у 39 % пациентов, в том числе МОБ-негативных (минимальная остаточная болезнь). Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) среди пациентов, ответивших на лечение, составила 4,4 мес с показателем БРВ 42 % через 6 мес. Для всех больных, получавших блинатумомаб в рекомендуемой дозе, медиана общей выживаемости (ОВ) составила 7,5 мес. Среди 70 пациентов наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) были пирексия (80 %), анемия (41 %), тошнота (33 %) и головная боль (30 %). Из них у 6 больных произошли летальные НЯ; 3 пациента умерли после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) на фоне ремиссии, индуцированной блинатумомабом. Терапия, проводимая до или после алло-ТГСК, благоприятно влияла на ОВ [8].

Многоцентровое исследование IV фазы RIALTO также продемонстрировало высокую эффективность и безопасность терапии: частота полных ответов (ПО) составила 59 %, из них 79 % достигли МОБ-отрицательного ответа. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 8,5 мес, медиана ОВ – 13,1 мес. Пациенты с МОБ-отрицательным ответом имели более длительную ОВ по сравнению с теми, кто достиг ПО без МОБ. Нежелательные явления, связанные с терапией, зарегистрированы у 74 % больных; у 26 % наблюдались события  $\geq$  III степени тяжести.

Неврологические нарушения отмечены у 42 % пациентов, наиболее частыми были жалобы на головную боль (25 %). Синдром высвобождения цитокинов: III степени – у 2 (1,8 %) больных, IV степени – у 1 (1 %) [9].

Результаты опубликованных исследований привели к быстрому одобрению препарата FDA в 2014 г., в Российской Федерации блинатумомаб был зарегистрирован в 2016 г. для применения у детей с р/р В-ОЛЛ в возрасте от 1 года до 18 лет после по крайней мере двух линий предшествующей терапии или после перенесенной алло-ТГСК.

Последующие работы продемонстрировали преимущество блинатумомаба по сравнению с консолидирующей ХТ 3-й линии у детей с первым рецидивом В-ОЛЛ. Препарат обеспечивал достижение значимо более высоких показателей бессобытийной выживаемости, МОБ-негативного статуса до алло-ТГСК, увеличение ОВ, снижение числа рецидивов, а также снижение числа и выраженности токсических явлений по сравнению с консолидирующей ХТ 3-й линии при применении в качестве консолидирующей терапии перед ТГСК [10]. Таким образом, блинатумомаб стал новым препаратом для стандартной терапии детей с первым рецидивом В-ОЛЛ высокого риска.

В процессе доклада присутствующим специалистам были заданы 2 вопроса.

1. Что, на ваш взгляд, стало главным преимуществом блинатумомаба? Большинство слушателей (70,27 %) ответили, что повышение показателей выживаемости у детей с лейкозами; 18,92 % отметили снижение токсичности по сравнению с ХТ; 8,11 % – уникальный механизм действия блинатумомаба; 2,7 % присутствующих выбрали возможность его применения в амбулаторном режиме.

2. Что стало самым серьезным барьером на пути внедрения блинатумомаба в клиническую практику? Большинство слушателей ответили, что наличие препарата в клинике (84,62 %). Преодоление консервативного подхода и скепсиса в отношении новой терапии отметили 7,69 %. Обучение медицинского персонала и организацию процесса непрерывной инфузии посчитали самой важной проблемой 5,13 %, управление новым спектром НЯ – 2,56 % присутствующих.

Любовь Александровна особо отметила, что благодаря комплексному подходу к внедрению препарата все барьеры были со временем преодолены – блинатумомаб стал первым ViTE®-препаратом, удвоившим выживаемость при рефрактерном ОЛЛ и построившим «мост» к трансплантации.

Другим многообещающим препаратом для пациентов с рефрактерными формами лейкоза стал первый ингибитор *BCL-2* венетоклакс. История его появления началась в 1988 г., когда профессор Дэвид Во из Института Уолтера и Элизы Холл (Австралия) обнаружил онкоген *BCL-2*, который играет ключевую роль в регуляции апоптоза в клетках опухоли.

В 1990–2000-е годы были разработаны миметики ВНЗ первого поколения, связывающие не только *BCL-2*, но и *BCL-XL* и *BCL-W*. Основным НЯ была индукция тяжелой тромбоцитопении. Результатом исследований стала разработка первого селективного ингибитора *BCL-2* венетоклакса [11]. Его исследования у пациентов с р/р хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) начались в 2013 г.; он вызывал снижение количества лимфоцитов в зависимости от дозы, не вызывая тромбоцитопении. В 2016 г. препарат был одобрен FDA для ранее леченных пациентов с ХЛЛ с делецией 17p. В дальнейшем была показана его эффективность в комбинации с гипометилирующими агентами у пациентов пожилого возраста с впервые диагностированным острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) с достижением общего ответа у 70 % больных [12]. В 2018 г. венетоклакс получил ускоренное одобрение на использование в комбинированной терапии (децитабин/азацитидин) для пожилых людей с впервые диагностированным ОМЛ. В 2019 г. препарат получил регистрацию на применение в Российской Федерации у взрослых пациентов с ХЛЛ. В педиатрической практике первый опыт применения венетоклакса в комбинации с ХТ у пациентов с р/р ОМЛ опубликован в 2020 г. Частота достижения ПО достигла 67 %, НЯ были представлены фебрильной нейтропенией – 66 %, инфекцией кровотока – 16 %, инвазивным микозом – 16 % [13]. Дальнейшие исследования включали пациентов с р/р ОМЛ и миелодиспластическим синдромом, которые получали венетоклакс в дозе 240–360 мг/м<sup>2</sup> в комбинации с ХТ и/или гипометилирующими агентами. Частота ПО составила 30–90 %, а основные НЯ представлены гематологической токсичностью и инфекционными осложнениями [14–16]. Также изучается эффективность венетоклакса в комбинации с ХТ у пациентов с р/р В-ОЛЛ – частота общего ответа достигает 42 %, в том числе МОБ-негативного у 29 % больных [17].

Далее Любовь Александровна Цветкова передала слово врачу-гематологу, и.о. заведующего отделением трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток Морозовской ДГКБ Евгению Андреевичу Бурцеву, который представил свой доклад в рамках обсуждаемой на сателлитном симпозиуме тематики.

Среди детей с В-ОЛЛ частота первичной резистентности к терапии блинатумомабом, по разным данным, варьирует от 7 до 35 %, а в 10–24 % случаев после первоначального ответа на терапию возникают рецидивы заболевания [18].

На сегодняшний день описан ряд механизмов, в рамках которых реализуется резистентность к терапии блинатумомабом:

- снижение или потеря экспрессии CD19;
- повышенная экспрессия лиганда запрограммированной смерти 1 (PD-L1) на опухолевых клетках;
- активация регуляторных Т-клеток (T-reg).

Рассмотрим эти механизмы подробнее.

Снижение или потеря экспрессии антигена CD19 на поверхности опухолевых клеток является наиболее часто возникающим механизмом резистентности к блинатумомабу. Он наблюдается в 26,3 % случаев неудач терапии и в 50 % рецидивов после лечения [19].

Возникновение сплайс-вариантов с делецией 2-го экзона приводит к образованию дефектных форм белка CD19 на поверхности опухолевой клетки. В результате делеции белок лишается эпитопа, распознаваемого клоном FMC63, что, в свою очередь, делает опухолевые клетки нечувствительными к терапии блинатумомабом [20].

Комплекс CD81/CD21 является частью В-лимфоцитарного корцепторного комплекса, играющего ключевую роль в активации В-клеток. Кроме того, CD81 играет важную роль в процессе гликозилирования CD19 в эндоплазматическом ретикулуме [21]. Снижение уровня CD81 нарушает процесс гликозилирования и транспорт CD19 на поверхность клетки. В результате экспрессия CD19 на поверхности опухолевых клеток снижается или полностью исчезает, что делает их нечувствительными к проводимой CD19-направленной терапии [19, 22].

Механизм «миелоидного переключения» подразумевает смену опухолевыми клетками линии дифференцировки с лимфоидной на миелоидную с потерей экспрессии CD19, что позволяет им ускользать от действия терапии.

Известно, что наиболее часто переключение линий происходит при лейкозах с перестройкой гена *KMT2A* [23, 24]. Однако в некоторых случаях в костном мозге может изначально присутствовать минорная миелоидная бластная популяция. Под действием селективного воздействия терапии блинатумомабом миелоидный клон может начать экспансию и стать основной опухолевой популяцией при рецидиве [25]. В отдельных случаях опухолевые клетки могут претерпевать трансформацию и приобретать миелоидный фенотип непосредственно во время лечения блинатумомабом (*de novo*) [26].

Комплекс PD-L1/PD-1 играет ключевую роль в регуляции иммунного ответа и является одним из механизмов, с помощью которого опухолевые клетки реализуют механизм резистентности к ХТ и иммунотерапии (ИТ) [27].

Рецептор PD-1 экспрессируется на поверхности активированных Т-лимфоцитов, а также на В-клетках, натуральных киллерах (НК-клетках), моноцитах, дендритных клетках и макрофагах. PD-L1 – это гликопротеин, который может экспрессироваться на различных клетках, включая опухолевые, а также на инфильтрирующих опухоль клетках иммунной системы, стромальных клетках [28].

При связывании PD-L1 с PD-1 происходит ингибирование пролиферации Т-лимфоцитов, угнетение их цитотоксичности и секреции цитокинов. В норме дан-

ный механизм ограничивает активность эффекторных Т-клеток в тканях на периферии во время воспалительного ответа, предотвращая аутоиммунные реакции [28].

В случае повышенной экспрессии PD-L1 на поверхности опухолевой клетки реализуются сходные механизмы, приводящие к снижению активности рекрутированных блинатумомабом Т-лимфоцитов, что, в свою очередь, значительно снижает эффективность проводимой терапии [27]. Кроме того, в ряде исследований было показано, что под воздействием блинатумомаба опухолевые клетки могут усиливать регуляцию иммуносупрессивного пути PD-1/PD-L1 как потенциальный защитный механизм [29].

В ряде исследований было показано, что высокая концентрация T-reg с фенотипом CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>/FOXP3<sup>+</sup> связана со сниженной эффективностью терапии блинатумомабом [30, 31]. Данный механизм реализуется за счет IL-10 и TGF-β-зависимого подавления пролиферации Т-клеток и снижения CD-8-опосредованного лизиса клеток опухоли. При этом было показано, что пролиферацию Т-клеток пациентов можно восстановить путем предварительного удаления Treg-клеток [31].

В продолжение доклада Евгений Андреевич Бурцев предложил рассмотреть и другие механизмы резистентности.

Было показано, что инициально высокий опухолевый объем ассоциирован с более низкой частотой ответа на терапию блинатумомабом. Опухолевые клетки в большом количестве способны угнетать эффекторную функцию Т-лимфоцитов и приводить к развитию феномена иммунного истощения. Кроме того, большая опухолевая нагрузка на фоне проведения ИТ сопряжена с высокой частотой развития синдрома высвобождения цитокинов и синдрома лизиса опухоли – состояний, осложняющих проведение терапии и потенциально ограничивающих ее эффективность [30, 32].

Истощение пула Т-клеток – это функциональное состояние лимфоцитов, развивающееся в условиях длительной антигенной стимуляции, возникающей на фоне непрерывной инфузии блинатумомаба. Это снижает цитотоксическую активность Т-клеток и может ограничивать эффективность терапии. Кроме того, длительная активация запускает компенсаторные механизмы, в результате которых на поверхности рекрутируемых Т-клеток растет количество PD-1 и CTLA-4 (ингибиторные рецепторы), способствующих реализации механизмов резистентности, описанных выше [33].

Проблема резистентности к блинатумомабу и поиск способов ее преодоления остаются актуальными задачами современной онкогематологии. Наиболее перспективными направлениями выглядят сочетание терапии блинатумомабом с ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ) и другими таргетными препаратами.

Эффективность сочетания блинатумомаба с ИКТ впервые была показана в исследованиях на пациенто-производных ксенотрансплантатах и гуманизированных мышинных моделях [29]. Исследование J. Webster et al., проведенное у взрослых больных с р/р В-ОЛЛ, показало эффективность комбинированного применения блинатумомаба с ИКТ — ниволумабом (PD-1ингибитор) и ипилимумабом (CTLA-4 ингибитор) у 5 из 6 пациентов [33]. В настоящее время эффективность применения данной комбинации у детей изучается в ряде исследований — NCT02879695 и NCT03605589.

Сочетание блинатумомаба с ингибиторами тирозинкиназ является перспективной стратегией в рамках терапии Ph<sup>+</sup>-форм В-ОЛЛ. Исследование данной комбинации у взрослых пациентов с впервые установленным Ph<sup>+</sup> В-ОЛЛ показало ее преимущество в сравнении со стандартными режимами ХТ как в контексте длительности сохранения ремиссии, так и с точки зрения частоты развития инфекционных осложнений [34]. Применение блинатумомаба в комбинации с иматинибом или дазатинибом у детей и молодых взрослых с впервые выявленным Ph<sup>+</sup> В-ОЛЛ изучается в рамках исследования NCT06124157.

Дополнительной стратегией, позволяющей увеличить эффективность терапии блинатумомабом, является редукция инициально высокого опухолевого объема. С данной целью могут быть использованы такие препараты, как флударабин и циклофосфамид [19].

В 2024 г. J. Kong et al. представили исследование по сравнению эффективности коротких курсов блинатумомаба (14 дней) со стандартным 28-дневным режимом. Авторами было показано, что использование коротких курсов обеспечивало такую же частоту достижения ремиссии и выживаемость, как и более длительный режим [35]. Учитывая сопоставимую эффективность, использование нескольких коротких курсов блинатумомаба с интервалом, направленным на восстановления пула Т-лимфоцитов пациента, может стать одной из стратегий, направленных на повышение эффективности проводимого лечения.

С момента первых публикаций об эффективности блинатумомаба в педиатрической практике в 2011 г. область его клинического применения существенно расширилась [36]. В 2014 г. препарат был одобрен FDA для лечения пациентов с р/р В-ОЛЛ в возрасте 18 лет и старше. Данные показания были расширены на педиатрическую популяцию в 2016 г. [37].

В последующие годы данные ряда проспективных исследований продемонстрировали эффективность блинатумомаба и обосновали возможность его включения в протоколы терапии первой линии у отдельных подгрупп пациентов с впервые диагностированным В-ОЛЛ [38–40].

Одним из первых исследований, включившим блинатумомаб в терапию первой линии, стал протокол группы Interfant. Дизайн исследования подра-

зумевал добавление 1 цикла блинатумомаба после индукционной терапии к стандартной ХТ препаратом Interfant-06. Общая 2-летняя выживаемость среди пациентов, получивших блинатумомаб, составила 93,3 % против 65,8 % в группе стандартной терапии [41]. Обновленные данные этого исследования были представлены в 2026 г. M.V. Martins et al. [42]. Было показано, что 4-летняя ОВ пациентов в группе с блинатумомабом составила 93,3 % против 60,2 % в группе стандартной терапии.

В 2025 г. были опубликованы результаты исследования III фазы, в котором дети с впервые диагностированным В-ОЛЛ с промежуточным и высоким рисками рецидива были рандомизированы в группы ХТ или ХТ + два непоследовательных 28-дневных цикла блинатумомаба. Результаты данного исследования показали преимущество в 3-летней ВБП в группе, получавшей блинатумомаб, по сравнению с группой только ХТ — 97,5 % против 90,2 % для группы промежуточного риска и 94,1 % против 84,8 % для группы высокого риска [43].

Таким образом, полученные данные подтверждают, что блинатумомаб имеет значительный потенциал в качестве одного из ключевых компонентов в терапии пациентов с впервые установленным диагнозом В-ОЛЛ.

Высокая эффективность ИТ с использованием блинатумомаба в значительной степени изменила подходы к терапии В-ОЛЛ у детей. В ряде современных протоколов препарат является компонентом первой линии терапии у определенных групп пациентов с В-ОЛЛ, включая больных высокого риска [41–43].

Одновременно с этим на сегодняшний день активное развитие получила технология CAR-T. Учитывая частично схожий механизм действия, а также использование одинаковой мишени (CD19) на поверхности опухолевой клетки у пациентов с В-ОЛЛ, остается нерешенным вопрос о преимуществе того или иного метода ИТ, а также возможности их сочетания и последовательности их применения.

Основными показаниями к применению CD19-направленной CAR-T-терапии у детей с В-ОЛЛ являются рецидивы или рефрактерное течение В-ОЛЛ [44, 45]. Результаты исследования NCT03876769, изучающего эффективность применения анти-CD19 CAR-T (тисагенлеклейсел) в структуре первой линии терапии В-ОЛЛ высокого риска у детей, в настоящее время еще не опубликованы [46].

Исследование эффективности CD19-направленной CAR-T-клеточной терапии у 420 пациентов с р/р В-ОЛЛ, 77 из которых ранее получали терапию блинатумомабом, показало, что факт предшествующей терапии блинатумомабом в дальнейшем ассоциирован с худшим ответом на CAR-T-клеточную терапию [47].

Вместе с тем, учитывая широкое внедрение блинатумомаба в терапию первой линии у пациентов

с В-ОЛЛ, число больных с р/р В-ОЛЛ, имеющих такую терапию в анамнезе, будет увеличиваться. Таким образом, предыдущий опыт применения блинатумомаба не должен исключать использование CD19-направленной CAR-T-клеточной терапии при условии сохранения экспрессии CD19-опухолевыми клетками [46].

Исследование Y. Qi et al. показало эффективность блинатумомаба у пациентов с р/р В-ОЛЛ, не ответивших или рецидивировавших после проведения CAR-T, даже при отсутствии высокой экспрессии CD-19 на опухолевых клетках [48].

Сравнение эффективности блинатумомаба и CD-19-направленных CAR-T в качестве bridge-терапии перед проведением алло-ТГСК выявило сопоставимую эффективность и сходный профиль токсичности [49].

Результаты исследований показали эффективность CAR-T-терапии у пациентов с р/р В-ОЛЛ и нейро-

лейкозом, в отличие от блинатумомаба, способность которого преодолевать гематоэнцефалический барьер ограничена [50].

В заключение своего доклада Евгений Андреевич отметил, что решение о применении того или иного метода ИТ будет зависеть от конкретной клинической ситуации, предшествующей терапии и доступности того или иного метода лечения в конкретной клинике.

В нашей стране технология CAR-T в настоящее время в рамках академических программ доступна ограниченному числу пациентов, проходящих лечение в крупных федеральных центрах. Альтернативные подходы с использованием индустриальной технологии представлены единственным препаратом анти-CD19 CAR-T (тисагенлеклейсел), однако, учитывая крайне высокую стоимость индустриальных клеточных продуктов, опыт их применения сильно ограничен [51].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hunger S.P., Mullighan C.G. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1541–52. doi: 10.1056/NEJMra1400972.
- Tallen G., Ratei R., Mann G., Kaspers G., Niggli F., Karachunsky A., Ebell W., Escherich G., Schrappe M., Klingebiel T., Fengler R., Henze G., von Stackelberg A. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2339–47. doi: 10.1200/JCO.2009.25.1983.
- von Stackelberg A., Völzke E., Kühl J.S., Seeger K., Schrauder A., Escherich G., Henze G., Tallen G.; ALL-REZ BFM Study Group. Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: a retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. *Eur J Cancer.* 2011;47(1):90–7. doi: 10.1016/j.ejca.2010.09.020.
- Rabinovich G.A., Gabrilovich D., Sotomayor E.M. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:267–96. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141609.
- Baeuerle P.A., Reinhardt C. Bispecific T-cell engaging antibodies for cancer therapy. *Cancer Res.* 2009;69(12):4941–4. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0547.
- Bargou R., Leo E., Zugmaier G., Klinger M., Goebeler M., Knop S., Noppeney R., Viardot A., Hess G., Schuler M., Einsele H., Brandl C., Wolf A., Kirchinger P., Klappers P., Schmidt M., Riethmüller G., Reinhardt C., Baeuerle P.A., Kufer P. Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody. *Science.* 2008;321(5891):974–7. doi: 10.1126/science.1158545.
- Topp M.S., Gökbuget N., Zugmaier G., Klappers P., Stelljes M., Neumann S., Viardot A., Marks R., Diedrich H., Faul C., Reichle A., Horst H.A., Brüggemann M., Wessiepe D., Holland C., Alekar S., Mergen N., Einsele H., Hoelzer D., Bargou R.C. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2014;32(36):4134–40. doi: 10.1200/JCO.2014.56.3247.
- von Stackelberg A., Locatelli F., Zugmaier G., Handgretinger R., Trippett T.M., Rizzari C., Bader P., O'Brien M.M., Brethon B., Bhojwani D., Schlegel P.G., Borkhardt A., Rheingold S.R., Cooper T.M., Zwaan C.M., Barnette P., Messina C., Michel G., DuBois S.G., Hu K., Zhu M., Whitlock J.A., Gore L. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2016;34(36):4381–9. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3301.
- Locatelli F., Zugmaier G., Mergen N., Bader P., Jeha S., Schlegel P.G., Bourquin J.P., Handgretinger R., Brethon B., Rossig C., Chen-Santel C. Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: results of the RIALTO trial, an expanded access study. *Blood Cancer J.* 2020;10(7):77. doi: 10.1038/s41408-020-00342-x. Erratum in: *Blood Cancer J.* 2021;11(2):28. doi: 10.1038/s41408-021-00413-7. Erratum in: *Blood Cancer J.* 2021;11(10):173. doi: 10.1038/s41408-021-00567-4.
- Locatelli F., Zugmaier G., Rizzari C., Morris J.D., Gruhn B., Klingebiel T., Parasole R., Linderkamp C., Flotho C., Petit A., Micalizzi C., Mergen N., Mohammad A., Kormany W.N., Eckert C., Mörücke A., Sartor M., Hrusak O., Peters C., Saha V., Vinti L., von Stackelberg A. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(9):843–54. doi: 10.1001/jama.2021.0987.
- DiNardo C.D., Konopleva M.Y. A venetoclax bench-to-bedside story. *Nat Cancer.* 2021;2(1):3–5. doi: 10.1038/s43018-020-00165-6.
- DiNardo C.D., Pratz K., Pullarkat V., Jonas B.A., Arellano M., Becker P.S., Frankfurt O., Konopleva M., Wei A.H., Kantarjian H.M., Xu T., Hong W.J., Chyla B., Potluri J., Pollyea D.A., Letai A. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2019;133(1):7–17. doi: 10.1182/blood-2018-08-868752.
- Karol S.E., Alexander T.B., Budhraj A., Pounds S.B., Canavera K., Wang L., Wolf J., Klco J.M., Mead P.E., Das Gupta S., Kim S.Y., Salem A.H., Palenski T., Lacayo N.J., Pui C.H., Opferman J.T., Rubnitz J.E. Venetoclax in combination with cytarabine with or without idarubicin in children with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a phase 1, dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):551–60. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30060-7.
- Winters A.C., Maloney K.W., Treece A.L., Gore L., Franklin A.K. Single-center pediatric experience with venetoclax and azacitidine as treatment for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(10):e28398. doi: 10.1002/pbc.28398.
- Bobeff K., Pastorczak A., Urbanska Z., Balwierz W., Juraszewska E., Wachowiak J., Derwich K., Samborska M., Kalwak K., Dachowska-Kalwak I., Laguna P., Malinowska I., Smalisz K., Gozdzik J., Oszer A., Urbanski B., Zdunek M., Szczepanski T., Mlynarski W., Janczar S. Venetoclax use in paediatric haemato-oncology centres in Poland: a 2022 survey. *Children (Basel).* 2023;10(4):745. doi: 10.3390/children10040745.
- Pfeiffer T., Li Y., Karol S.E. Venetoclax-based combination therapy as a bridge to allogeneic hematopoietic stem cell transplant in children

- with relapsed/refractory AML. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(3):S120–S121.
17. Place A.E., Karol S.E., Forlenza C.J., Cooper T.M., Fraser C., Cario G., O'Brien M.M., Gerber N.U., Bourquin J.P., Reinhardt D., Rubnitz J.E., Opferman J.T., Sunkersett G., Onishi M., Dunshee D.R., Chen X., Unnebrink K., Vishwamitra D., Dunbar F., Badawi M., Ross J.A., Loh M.L. Venetoclax Combined With Chemotherapy in Pediatric and Adolescent/Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2025;72(6):e31630. doi: 10.1002/pbc.31630.
  18. Ma J., Luong A., Doan A., Lin T.Y., Ji L., Wang C.P., Yoon S.J., Rushing T., Duong A., Villa M., Parekh C. T-cell dysfunction during blinatumomab therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2025;9(15):3689–93. doi: 10.1182/bloodadvances.2025015894.
  19. Глуханюк Е.В., Степанов А.В., Попов А.М., Масчан М.А. Механизмы резистентности В-линейного острого лимфобластного лейкоза при применении CD19-направленной иммунотерапии. *Онкогематология.* 2018;13(4):27–36. doi: 10.17650/1818-8346-2019-13-4-27-36. [Glukhanyuk E.V., Stepanov A.V., Popov A.M., Maschan M.A. CD-19-directed immunotherapy resistance mechanisms of B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Oncohematology.* 2018;13(4):27–36. (In Russ.)].
  20. Sotillo E., Barrett D.M., Black K.L., Bagashev A., Oldridge D., Wu G., Sussman R., Lanauze C., Ruella M., Gazzara M.R., Martinez N.M., Harrington C.T., Chung E.Y., Perazzelli J., Hofmann T.J., Maude S.L., Raman P., Barrera A., Gill S., Lacey S.F., Melenhorst J.J., Allman D., Jacoby E., Fry T., Mackall C., Barash Y., Lynch K.W., Maris J.M., Grupp S.A., Thomas-Tikhonenko A. Convergence of acquired mutations and alternative splicing of CD19 enables resistance to CART-19 immunotherapy. *Cancer Discov.* 2015;5(12):1282–95. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-1020.
  21. Braig F., Brandt A., Goebeler M., Tony H.P., Kurze A.K., Nollau P., Bumm T., Böttcher S., Bargou R.C., Binder M. Resistance to anti-CD19/CD3 BiTE in acute lymphoblastic leukemia may be mediated by disrupted CD19 membrane trafficking. *Blood.* 2017;129(1):100–4. doi: 10.1182/blood-2016-05-718395.
  22. Susa K.J., Seegar T.C., Blacklow S.C., Kruse A.C. A dynamic interaction between CD19 and the tetraspanin CD81 controls B cell co-receptor trafficking. *Elife.* 2020;9:e52337. doi: 10.7554/eLife.52337.
  23. Зеркаленкова Е.А., Илларионова О.И., Казакова А.Н., Пономарева Н.И., Байдун Л.В., Осипова Е.Ю., Дубровина М.Э., Попов А.М., Конохова Т.В., Плясунова С.А., Мякова Н.В., Масчан А.А., Ольшанская Ю.В. Смена линейной дифференцировки в рецидиве острого лейкоза с перестройкой гена *MLL (KMT2A)*. Обзор литературы и описание случаев. *Онкогематология.* 2016;11(2):21–9. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-2-21-29. [Zerkalenkova E.A., Illarionova O.I., Kazakova A.N., Ponomareva N.I., Baydun L.V., Osipova E.Y., Dubrovina M.E., Popov A.M., Konyukhova T.V., Plyasunova S.A., Myakova N.V., Maschan A.A., Olshanskaya Y.V. Lineage switch in relapse of acute leukemia with rearrangement of *MLL* gene (*KMT2A*). literature review and case reports. *Oncohematology.* 2016;11(2):21–9. (In Russ.)].
  24. Rayes A., McMasters R.L., O'Brien M.M. Lineage Switch in *MLL*-Rearranged Infant Leukemia Following CD19-Directed Therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(6):1113–5. doi: 10.1002/pbc.25953.
  25. Глуханюк Е.В., Илларионова О.И., Кашпор С.А., Плясунова С.А., Мякова Н.В., Масчан А.А., Попов А.М. Изменение экспрессии CD19 опухолевыми клетками при применении блинатумомаба у детей с рецидивами и рефрактерным течением В-линейного острого лимфобластного лейкоза. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017;16(4):21–6. doi: 10.24287/1726-1708-2017-16-4-21-26. [Glukhanyuk E.V., Illarionova O.I., Kashpor S.A., Plyasunova S.A., Miakova N.V., Maschan A.A., Popov A.M. Changes in CD19 expression after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2017;16(4):21–6. (In Russ.)].
  26. Gardner R., Wu D., Cherian S., Fang M., Hanafi L.A., Finney O., Smithers H., Jensen M.C., Riddell S.R., Maloney D.G., Turtle C.J. Acquisition of a CD19-negative myeloid phenotype allows immune escape of *MLL*-rearranged B-ALL from CD19 CAR-T-cell therapy. *Blood.* 2016;127(20):2406–10. doi: 10.1182/blood-2015-08-665547.
  27. Köhnke T., Krupka C., Tischer J., Knösel T., Subklewe M. Increase of PD-L1 expressing B-precursor ALL cells in a patient resistant to the CD19/CD3-bispecific T cell engager antibody blinatumomab. *J Hematol Oncol.* 2015;8:111. doi: 10.1186/s13045-015-0213-6.
  28. Саяпина М.С. Иммунорегуляторные функции ингибиторов PD-1/PD-L1 и развитие к ним резистентности. Злокачественные опухоли. 2017;(2):94–9. doi: 10.18027/2224-5057-2017-2-94-99. [Sayapina M.S. Immunoregulatory functions of PD-1/PD-L1 inhibitors and development of resistance to them. *Malignant tumours.* 2017;(2):94–9. (In Russ.)].
  29. Wunderlich M., Manning N., Sexton C., O'Brien E., Byerly L., Stillwell C., Perentesis J.P., Mulloy J.C., Mizukawa B. PD-1 Inhibition Enhances Blinatumomab Response in a UCB/PDX Model of Relapsed Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Oncol.* 2021;11:642466. doi: 10.3389/fonc.2021.642466.
  30. Zhang N., Hu W., Dai Y., Wang J., Qu L., Wang D., Liu B., Shao J., Shen S., Jiang H. Blinatumomab demonstrates MRD eradication in MRD-positive/chemotherapy-delayed pediatric B-ALL and high response in relapsed/refractory cases: a multicenter cohort study. *Front Immunol.* 2025;16:1607138. doi: 10.3389/fimmu.2025.1607138.
  31. Duell J., Dittrich M., Bedke T., Mueller T., Eisele F., Rosenwald A., Rasche L., Hartmann E., Dandekar T., Einsele H., Topp M.S. Frequency of regulatory T cells determines the outcome of the T-cell-engaging antibody blinatumomab in patients with B-precursor ALL. *Leukemia.* 2017;31(10):2181–90. doi: 10.1038/leu.2017.41.
  32. Cheng Y., Liu A. Blinatumomab in pediatric B-acute lymphoblastic leukemia. *Front Immunol.* 2025;16:1611701. doi: 10.3389/fimmu.2025.1611701.
  33. Webster J., Luskin M., Prince G., Dezern A., DeAngelo D., Levis M., Blackford A., Sharon E., Streicher H., Luznik L., Gojo I. Blinatumomab in Combination with Immune Checkpoint Inhibitors of PD-1 and CTLA-4 in Adult Patients with Relapsed/Refractory (R/R) CD19 Positive B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Preliminary Results of a Phase I Study. *Blood.* 2018;132:557. doi: 10.1182/blood-2018-99-111845.
  34. Stolz S.M., Hofer K.D., Rösler W., Deuel J., Schwotzer R., Schneidawind C., Schneidawind D., Manz M.G., Rieger M.J. Tyrosine kinase inhibitors with blinatumomab versus chemotherapy in Philadelphia-positive acute B-lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer.* 2025;157(6):1197–204. doi: 10.1002/ijc.35468.
  35. Kong J., Miao W., Lu J., Liu Y., Kong X., Qiu H., Song B. Shorter Duration of Blinatumomab Administration to 14 Days Has Same Efficacy and Safety Profile in Treatment of Relapsed/Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Single-Center Study. *Acta Haematol.* 2025;148(4):437–42. doi: 10.1159/000542060.
  36. Hall A.G., Rau R.E. Blinatumomab use in pediatric B-ALL: where are we now? *Blood Adv.* 2025;9(15):3946–54. doi: 10.1182/bloodadvances.2024014043.
  37. Handgretinger R., Zugmaier G., Henze G., Kreyenberg H., Lang P., von Stackelberg A. Complete remission after blinatumomab-induced donor T-cell activation in three pediatric patients with post-transplant relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2011;25(1):181–4. doi: 10.1038/leu.2010.239.
  38. Locatelli F., Zugmaier G., Mergen N., Bader P., Jeha S., Schlegel P.G., Bourquin J.P., Handgretinger R., Brethon B., Rössig C., Kormany W.N., Viswagnachar P., Chen-Santel C. Blinatumomab in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: RIALTO expanded access study final analysis. *Blood Adv.* 2022;6(3):1004–14. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005579.
  39. Hogan L.E., Brown P.A., Ji L., Xu X., Devidas M., Bhatla T., Borowitz M.J., Raetz E.A., Carroll A., Heerema N.A., Zugmaier G., Sharon E., Bernhardt M.B., Terezakis S.A., Gore L., Whitlock J.A., Hunger S.P., Loh M.L. Children's Oncology Group AALL1331: Phase III Trial of Blinatumomab in Children, Adolescents, and Young Adults With Low-Risk B-Cell ALL in First Relapse. *J Clin Oncol.* 2023;41(25):4118–29. doi: 10.1200/JCO.22.02200.
  40. Queudeville M., Ebinger M. Blinatumomab in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia-From Salvage to First Line Therapy (A Systematic Review). *J Clin Med.* 2021;10(12):2544. doi: 10.3390/jcm10122544.
  41. van der Sluis I.M., de Lorenzo P., Kotecha R.S., Attarbaschi A., Escherich G., Nysom K., Stary J., Ferster A., Brethon B., Locatelli F.,

- Schrapppe M., Scholte-van Houtem P.E., Valsecchi M.G., Pieters R. Blinatumomab Added to Chemotherapy in Infant Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2023;388(17):1572–81. doi: 10.1056/NEJMoa2214171.
42. Martins M.V., de Lorenzo P., Kotecha R.S., Attarbaschi A., Escherich G., Nysom K., Stary J., Ferster A., Brethon B., Locatelli F., Schrapppe M., Scholte-van Houtem P.E., Valsecchi M.G., Huitema A.D.R., Pieters R., van der Sluis I.M. Sustained Benefit of Blinatumomab in Infants With *KMT2A*-Rearranged ALL: Long-Term Outcomes, Toxicity, and Pharmacokinetics. *J Clin Oncol.* 2026;44(5):370–4. doi: 10.1200/JCO-25-01806.
43. Gupta S., Rau R.E., Kairalla J.A., Rabin K.R., Wang C., Angiolillo A.L., Alexander S., Carroll A.J., Conway S., Gore L., Kirsch I., Kubaney H.R., Li A.M., McNeer J.L., Militano O., Miller T.P., Moyer Y., O'Brien M.M., Okada M., Reshmi S.C., Shago M., Wagner E., Winick N., Wood B.L., Haworth-Wright T., Zaman F., Zugmaier G., Zupanec S., Devidas M., Hunger S.P., Teachey D.T., Raetz E.A., Loh M.L. Blinatumomab in Standard-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med.* 2025;392(9):875–91. doi: 10.1056/NEJMoa2411680.
44. Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J., Rives S., Boyer M., Bittencourt H., Bader P., Verneris M.R., Stefanski H.E., Myers G.D., Qayed M., De Moerloose B., Hiramatsu H., Schlis K., Davis K.L., Martin P.L., Nemecek E.R., Yanik G.A., Peters C., Baruchel A., Boissel N., Mechinaud F., Balduzzi A., Krueger J., June C.H., Levine B.L., Wood P., Taran T., Leung M., Mueller K.T., Zhang Y., Sen K., Lebwohl D., Pulsipher M.A., Grupp S.A. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(5):439–48. doi: 10.1056/NEJMoa1709866.
45. Laetsch T.W., Maude S.L., Rives S., Hiramatsu H., Bittencourt H., Bader P., Baruchel A., Boyer M., De Moerloose B., Qayed M., Buechner J., Pulsipher M.A., Myers G.D., Stefanski H.E., Martin P.L., Nemecek E., Peters C., Yanik G., Khaw S.L., Davis K.L., Krueger J., Balduzzi A., Boissel N., Tiwari R., O'Donovan D., Grupp S.A. Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(9):1664–9. doi: 10.1200/JCO.22.00642.
46. Li A.M., Maude S.L. With BiTEs at the kiddie table, where do CARs come in for pediatric B-ALL? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2025;2025(1):443–9. doi: 10.1182/hematology.2025000735.
47. Myers R.M., Taraseviciute A., Steinberg S.M., Lamble A.J., Sheppard J., Yates B., Kovach A.E., Wood B., Borowitz M.J., Stetler-Stevenson M., Yuan C.M., Pillai V., Foley T., Chung P., Chen L., Lee D.W., Annesley C., DiNofia A., Grupp S.A., John S., Bhojwani D., Brown P.A., Laetsch T.W., Gore L., Gardner R.A., Rheingold S.R., Pulsipher M.A., Shah N.N. Blinatumomab Nonresponse and High-Disease Burden Are Associated With Inferior Outcomes After CD19-CAR for B-ALL. *J Clin Oncol.* 2022;40(9):932–44. doi: 10.1200/JCO.21.01405.
48. Qi Y., Liu H., Li X., Shi Y., Mu J., Li J., Wang Y., Deng Q. Blinatumomab as salvage therapy in patients with relapsed/refractory B-ALL who have failed/progressed after anti-CD19-CAR T therapy. *Ann Med.* 2023;55(1):2230888. doi: 10.1080/07853890.2023.2230888.
49. Cao W., Li N., Wang G., Xu H., Yang Y., Wang J., Xu J., Li Y., Zhang Y., Cao Y., Wang N. Efficacy and safety comparison of CAR-T and blinatumomab immunotherapy as bridge-to-transplant strategies in relapsed/refractory B cell acute lymphoblastic leukemia. *J Transl Med.* 2025;23(1):391. doi: 10.1186/s12967-025-06399-1.
50. Leahy A.B., Newman H., Li Y., Liu H., Myers R., DiNofia A., Dolan J.G., Callahan C., Baniewicz D., Devine K., Wray L., Aplenc R., June C.H., Grupp S.A., Rheingold S.R., Maude S.L. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for CNS relapsed or refractory acute lymphocytic leukaemia: a post-hoc analysis of pooled data from five clinical trials. *Lancet Haematol.* 2021;8(10):e711–22. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00238-6.
51. Burtsev E.A., Filina O.A., Juravel M.R., Kurmanov B.M., Tiganova O.A., Kondratchik K.L., Tenovskaya T.A., Gorev V.V., Valieva S.I., Gadjeva S.M., Kumirova E.V. Initial experience of successful usage of industrial CAR-T therapy with the tisagenlecleucel product in children with refractory B-ALL. *Cellular Therapy and Transplantation.* 2025;14(4):56–63. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2025-14-4-56-63.

Статья поступила в редакцию: 13.02.2026. Принята в печать: 28.02.2026.

Article was received by the editorial staff: 13.02.2026. Accepted for publication: 28.02.2026.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2026-13-1-119-126>

## Десять лет направлению «детская онкология/гематология» в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России

Ю.В. Диникина, М.Б. Белогурова

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2

Контактные данные: Юлия Валерьевна Диникина [dinikina\\_yuv@almazovcentre.ru](mailto:dinikina_yuv@almazovcentre.ru)

**Для цитирования:** Диникина Ю.В., Белогурова М.Б. Десять лет направлению «детская онкология/гематология» в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(1):119–26.

### Ten years in the field of pediatric oncology/hematology at the Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia

*Yu. V. Dinikina, M. B. Belogurova*

**For citation:** Dinikina Yu. V., Belogurova M. B. Ten years in the field of pediatric oncology/hematology at the Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(1):119–26.

#### Краткая история развития направления «детская онкология/гематология» в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России является ведущим научно-исследовательским и образовательным медицинским учреждением, уникальность которого состоит в гармоничном объединении фундаментальных и прикладных исследований в различных областях с оказанием многопрофильной специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи населению и непрерывной междисциплинарной подготовки научных и медицинских кадров.

Основателем и первым директором Центра был выдающийся российский кардиолог доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН Владимир Андреевич Алмазов. С 2001 г. директором Центра является ученик и последователь В.А. Алмазова доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации Евгений Владимирович Шляхто. Стратегия развития НМИЦ им. В.А. Алмазова предполагает совершенствование научно-образовательной и инновационно-технологической инфраструктуры, которая призвана обеспечивать полный цикл трансляционных исследований в медицине.

На сегодняшний день ключевыми направлениями являются кардиология, сердечно-сосудистая хирургия, гематология, онкология, эндокринология, педиатрия, неврология/нейрохирургия, реабилитация. Доступность инновационных диагностических, хирургических и лекарственных методов терапии, междисциплинарного сопровождения пациентов на всех этапах, ранней реабилитации обеспечивает высокое качество оказываемой медицинской помо-

щи. В структуре Центра 5 лечебно-диагностических многопрофильных комплексов с общим количеством коек более 1500 для пациентов всех возрастов (рис. 1–4).

С 2018 г. в НМИЦ им. В.А. Алмазова по поручению президента Российской Федерации В.В. Путина реализуются образовательные программы в рамках функционирования Института медицинского образования (ИМО) (рис. 5).



Рис. 1. Главный клинический корпус



Рис. 2. Детский лечебно-реабилитационный корпус



**Рис. 3.** Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.А. Поленова – филиал Центра им. В.А. Алмазова (с 2014 г.)



**Рис. 4.** Лечебно-реабилитационный корпус



**Рис. 5.** ИМО НМИЦ им. В.А. Алмазова

Под руководством доктора медицинских наук, профессора Андрея Юрьевича Зарицкого (рис. 6) в Центре им. В.А. Алмазова было инициировано развитие клинического и научного направлений гематологии/онкологии с организации отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для взрослых (2008 г.) и Института гематологии (2009 г.). Разработка и внедрение инновационных методов диагностики, химио- и иммунотерапии злокачественных заболеваний крови, современных подходов к мониторингу результатов лечения определили успешное развитие онкогематологической службы.



**Рис. 6.** Первый директор Института онкологии и гематологии НМИЦ им. В.А. Алмазова доктор медицинских наук, профессор Андрей Юрьевич Зарицкий (11.03.1950–16.10.2021)

Неоценим вклад А.Ю. Зарицкого в развитие российской гематологии и создание авторитетной научно-клинической школы, продолжающей свою активную деятельность под руководством благодарных коллег и учеников (рис. 7).

Сегодня Институт гематологии и онкологии Центра возглавляет признанный ученый и клиницист в области гематологии доктор медицинских наук, доцент Галина Николаевна Салогуб.

С учетом возрастающей потребности в высокотехнологичной помощи при онкогематологических заболеваниях в Российской Федерации в 2015 г. был увеличен коечный фонд для пациентов взрослого



**Рис. 7.** Участники конференции «Дискуссионный клуб памяти профессора А.Ю. Зарицкого», 2024 г.

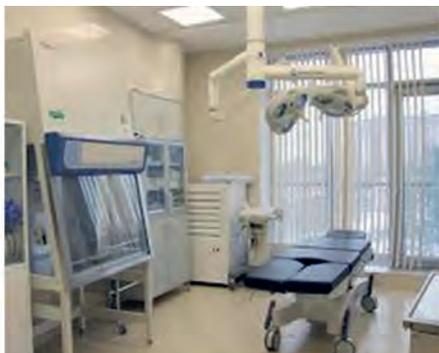
возраста и организовано отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей с палатами реанимации и интенсивной терапии (рис. 8–10). Следует отметить уникальную структуру вновь организованного 30-коечного подразделения, позволяющую оказывать медицинскую помощь пациентам с рождения до 21 года по профилям «онкология» и «гематология», в том числе с применением метода трансплантации костного мозга. Заведующей отделением была назначена врач – детский онколог, гематолог, кандидат медицинских наук, доцент Юлия Валерьевна Динкина. Лечебная и научная деятельность отделения курируется доктором медицинских наук, профессором Маргаритой Борисовной Белогуровой.

На сегодняшний день отделение функционирует в структуре Клиники материнства и детства Центра им. В.А. Алмазова (главный врач – кандидат медицинских наук Владимир Владимирович Копылов) Института перинатологии и педиатрии (директор – доктор медицинских наук Татьяна Михайловна Первунина).

Коллектив отделения представляют молодые, грамотные и мотивированные специалисты – детские онкологи/гематологи, анестезиологи-реаниматологи, ежедневно сражающиеся с тяжелым недугом у пациентов детского возраста (рис. 11, 12). Клиническую ординатуру большая часть врачей проходила на базе детского онкологического отделения Городской клинической больницы № 31 г. Санкт-Петербурга под руководством выдающихся профессионалов, добрых и отзывчивых врачей, преданных своему делу многие годы, – Маргариты Борисовны Белогуровой (заве-



**Рис. 8.** Палата реанимации и интенсивной терапии в отделении химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей



**Рис. 9.** Малая операционная. Обеспечивает возможность выполнения всех малоинвазивных диагностических и лечебных манипуляций, в том числе в условиях медикаментозной седации



**Рис. 10.** Игровая комната для пациентов, проходящих противоопухолевое лечение в отделении химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей



**Рис. 11.** Врачи-детские онкологи в стенах отделения, первый год работы (2015 г.) (слева направо): Ю.Е. Червонюк, А.С. Егоров, М.Б. Белогурова, Ю.В. Диникина, А.Ю. Смирнова, Н.В. Субора, А.Ю. Субора



**Рис. 12.** Коллектив отделения на сегодняшний день (2025 г.) (снизу вверх, слева направо):

Ю.В. Диникина (заведующая отделением), К.А. Горбушина (медицинская сестра палатная), Е.А. Русанова (медицинская сестра-анестезист), И.С. Миносян (медицинская сестра-анестезист), А.С. Савина (старшая медицинская сестра), Е.С. Лыгина (врач-детский онколог), Я.В. Малкова (младшая медицинская сестра), Н.В. Николаева (сестра-хозяйка), В.А. Исакова (врач-анестезиолог-реаниматолог), Ю.К. Тошина (врач-детский онколог), А.А. Засульская (врач-детский онколог), С.И. Лапаева (врач-гематолог), М.В. Сыродоева (медицинская сестра палатная), К.М. Голубева (врач-детский онколог), Е.Е. Федулова (врач-анестезиолог-реаниматолог), А.С. Егоров (врач-гематолог)



**Рис. 13.** Сотрудники отделения с врачами-наставниками (2025 г.) (слева направо): Ю.К. Тошина, Э.Д. Чавпецова, Т.Д. Викторovich, С.И. Лапаева, К.М. Голубева, А.Ю. Смирнова, М.Б. Белогурова, Ю.В. Диникина, М.М. Кириченко, Г.Г. Радулеску

дующая отделением, врач-детский онколог), Галины Георгиевны Радулеску (врач-детский онколог), Татьяны Дмитриевны Викторovich (врач-детский онколог), Эмилии Даниловны Чавпецовой (врач-детский онколог), Марины Михайловны Кириченко (врач-анестезиолог-реаниматолог), передавших свои знания, опыт и прививших любовь к специальности, пациентам, чувство долга и ответственности (рис. 13).

**Возможности оказания помощи по профилю «детская онкология/гематология» в отделении химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей**

Преимуществами оказания помощи детям с солидными опухолями и гемобластозами в условиях многопрофильного федерального центра являются ее непрерывность, этапность, возможности мультидисциплинарного консультирования, доступность инновационных технологий (рис. 14).



Рис. 14. Мультидисциплинарная помощь пациентам с онкологическими заболеваниями в условиях НМИЦ им. В.А. Алмазова. ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

Госпитализация пациентов в Центр им. В.А. Алмазова осуществляется в экстренном и плановом порядке из всех субъектов Российской Федерации. Структура госпитализации представлена на рис. 15, где отражено доминирующее число случаев обращения по поводу гемобластозов и новообразований ЦНС, требующих проведения системного противоопухолевого лечения.

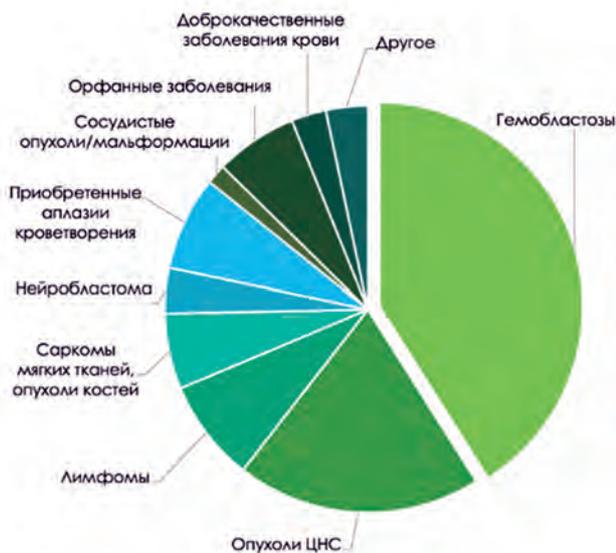


Рис. 15. Среднегодовая статистика по случаям обращения в отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей. ЦНС – центральная нервная система

Приоритетными направлениями клинической работы отделения являются проведение системной противоопухолевой терапии при врожденных и приобретенных заболеваниях крови, опухолях

ЦНС и солидных новообразований других локализаций, сосудистых опухолях/мальформациях, орфанных генетических состояниях. К уникальным направлениям деятельности можно отнести лечение злокачественных опухолей у детей раннего возраста (в том числе в период новорожденности), подростков и молодых взрослых (в соответствии с приказом Минздрава России № 172н от 24.06.2022), новообразований сердца, а также оказание многопрофильной помощи пациентам с тяжелой коморбидностью (рис. 16).



Рис. 16. Уникальные клинические направления отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова. ЗНО – злокачественное новообразование

С 2016 г. и 2017 г. соответственно выполняются аутологичная (ауто-ТГСК) и аллогенная (алло-ТГСК) (родственный, неродственный доноры) трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) с использованием различных режимов кондиционирования при солидных опухолях, злокачественных заболеваниях крови и аплазиях кроветворения. Среднее число выполняемых ТГСК в отделении составляет ~35 в год (рис. 17). В результате тесной коллаборации со специалистами Лечебно-диагностического центра Международного института биологических систем им. Сергея Березина реализована возможность применения технологии тотального облучения тела у пациентов с острым лимфобластным лейкозом детского возраста в г. Санкт-Петербурге. Продемонстрированы удовлетворительная переносимость, низкая частота ранней токсичности, преимущества в общей и бессобытийной выживаемости, определены возможности применения технологии в рутинной клинической практике [1].

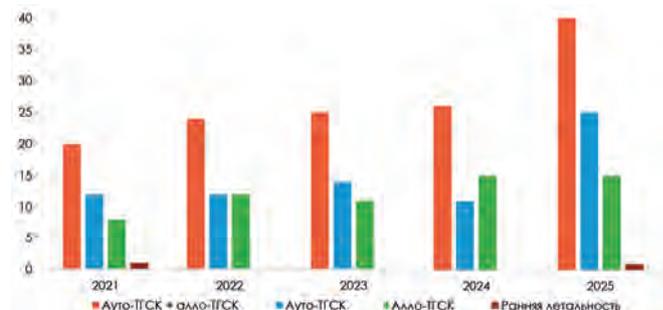


Рис. 17. Динамика выполнения ТГСК в отделении химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова за период 2021–2025 гг.

За 10 лет в условиях Центра им. В.А. Алмазова получили консультации и высокотехнологичное лечение более 5000 пациентов из различных субъектов Российской Федерации по профилю «детская онкология/гематология», включая хирургическое лечение, химио-/иммуно-/таргетную терапию, а также ТГСК. Лечение пациентов осуществляется с использованием российских и международных программ терапии, активно внедряются методы клинических апробаций Минздрава России, направленные на использование новых технологий лечения и улучшение качества медицинской помощи. Приобретен большой опыт работы по использованию клеточных технологий (донорские гранулоциты, лимфоциты, манипулированные периферические стволовые клетки), а также эфферентных методов сопроводительного лечения (плазмообмен, каскадная плазмофильтрация, экстракорпоральный фотоферез, лейкоцитаферез) на различных этапах.

Усредненный показатель годовой летальности находится в пределах 0,3–0,9%, при этом до трети случаев ассоциированы с инфекционными осложнениями в период постцитостатического агранулоцитоза. Значительная доля неудач терапии связана с рефрактерными и рецидивирующими случаями заболевания, а также с развитием реакции «трансплантат против хозяина» после алло-ТГСК.

Междисциплинарное научное и клиническое взаимодействие, доступность инновационных технологий, сотрудничество с российскими и зарубежными клиниками на сегодняшний день позволяют реализовать в рутинной клинической практике в условиях Центра им. В.А. Алмазова самые смелые и современные возможности терапии онкологических и гематологических заболеваний у детей.

### Научная и образовательная деятельность

Врачи отделения успешно совмещают клиническую и научную работу, принимая активное участие в ежегодных профильных и междисциплинарных симпозиумах российского и международного уровней. За 10-летний период опубликовано более 100 научных работ в зарубежных и российских журналах из перечня Высшей аттестационной комиссии. В целях обмена опытом и технологиями лечения пациентов детского возраста с онкологическими заболеваниями на площадке НИИЦ им. В.А. Алмазова регулярно (2019, 2022, 2023, 2024, 2025 гг.) проводились междисциплинарные научно-практические конференции с освещением наиболее актуальных вопросов диагностики, терапии и отдаленного качества жизни пациентов.

Большое внимание клиницисты уделяют вопросам профилактики и лечения осложнений, связанных с противоопухолевой терапией. Так, в 2019 г. впервые в Российской Федерации у ребенка со злокачественной опухолью ЦНС успешно была применена технология ЭКМО в качестве «терапии спасения»

при остром респираторном дистресс-синдроме, продемонстрировав эффективность и выполнимость метода [2]. В российских и зарубежных публикациях специалисты неоднократно освещали проблемы инфекционных заболеваний [3–5], токсичности химиотерапии с представлением заслуживающих внимания клинических случаев [6–10], а также современные подходы к возможностям прогнозирования и преодоления их развития [11, 12].

Возрастающий научный и клинический интерес вызывают орфанные состояния, в числе которых синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям – нейрофиброматоз 1-го типа, шванноматоз, *TP53*-ассоциированный опухолевый синдром и ряд других, требующих многопрофильной медицинской помощи. Актуальность определяется трудностями верификации диагноза, ранним возрастом возникновения и широким спектром новообразований, являющихся основной причиной летальности, а также высокими рисками инвалидизации и снижения качества жизни ввиду несвоевременного/неадекватного оказания медицинской помощи. В Центре им. В.А. Алмазова специалистам удалось создать необходимые условия для междисциплинарной курации пациентов, освоены современные подходы к лекарственному и хирургическому лечению, а также транслирован полученный опыт в рамках проводимых научно-образовательных мероприятий [13–15].

В тесном сотрудничестве с главным научным сотрудником научно-организационного отдела ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы» доктором медицинских наук, профессором Ольгой Григорьевной Желудковой за период 2021–2024 гг. реализован проект Национального центра мирового уровня «Молекулярно-генетическое профилирование при опухолях ЦНС с целью персонификации комплексной терапии». Изучение молекулярно-генетического ландшафта опухолей ЦНС у пациентов детского возраста способствовало выявлению неблагоприятных факторов риска и причин их рефрактерности к химиотерапии, в том числе на основании экспериментальных исследований на клеточных линиях. В целях улучшения результатов лечения пациентов в аспектах продолжительности и качества жизни проведено исследование эффективности применения ингибиторов ангиогенеза в комбинации с метронормной химиотерапией при рефрактерной/рецидивирующей медуллобластоме [16, 17].

Следует отметить проведение научно-исследовательской работы под руководством доктора медицинских наук, профессора Ирины Леоровны Никитиной (рис. 19) на базе кафедры детских болезней с клиникой педиатрического факультета ИМО Центра им. В.А. Алмазова. Это способствовало актуализации вопросов соматических исходов и качества жизни излеченных пациентов, включая подходы к скринин-



**Рис. 18.** Доктора медицинских наук, профессора О.Г. Желудкова и М.Б. Белогурова в президиуме научно-практической конференции «Персонализированная терапия опухолей ЦНС у детей» в НМИЦ им. В.А. Алмазова (2023 г.)



**Рис. 19.** Заведующая кафедрой детских болезней с клиникой ИМО НМИЦ им. В.А. Алмазова доктор медицинских наук, профессор И.Л. Никитина с докладом на юбилейной научно-практической конференции, посвященной 10-летию службы детской онкологии/гематологии в Центре им. В.А. Алмазова (2025 г.)

гу, формированию групп риска, своевременной коррекции осложнений и трансфера пациентов с онкологическим анамнезом во взрослую сеть [18, 19]. Также были разработаны и внедрены научно-образовательные программы по детской онкологии/гематологии, реализуемые в рамках специалитета и дополнительного профессионального образования в ИМО.

3 и 4 октября 2025 г. в гибридном формате прошло юбилейное научное мероприятие, где коллективом Центра был представлен 10-летний опыт эффективного оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология/гематология» с акцентом на слаженную работу многопрофильной команды специалистов, наличие мощной клинико-диагностической базы и спектра уникальных технологий (рис. 20).

Продолжается непрерывное и продуктивное взаимодействие с центрами федерального значения, а также клиниками и отделениями детской онкологии/гематологии в субъектах Российской Федерации, что способствует улучшению маршрутизации пациентов, подходов к диагностике и сопроводительной терапии, приводя к новым победам в лечении пациентов детского возраста с онкологическими заболеваниями.

Мы возлагаем большие надежды на дальнейшее тесное сотрудничество в клинических, научных и образовательных проектах!



**Рис. 20.** Сотрудники отделения и почетные гости научно-практической конференции, посвященной 10-летию службы детской онкологии/гематологии в Центре им. В.А. Алмазова (3 октября 2025 г.)

### Благодарности

Коллектив отделения выражает огромную признательность за полученные знания, опыт, многолетнюю дружбу, тесное сотрудничество, помощь в курации сложных пациентов в период становления службы доктору медицинских наук, профессору М.Б. Белогуровой, врачу-детскому онкологу Г.Г. Радулеску (СПб КНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова), доктору медицинских наук, профессору И.Л. Никитиной (НМИЦ им. В.А. Алмазова), члену-корреспонденту РАН, доктору медицинских наук, профессору А.А. Масчану (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева), доктору медицинских наук, профессору М.А. Масчану (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева), кандидату медицинских наук Л.Н. Шелиховой (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева), доктору медицинских наук, профессору О.Г. Желудковой (НПЦСМП им. В.Ф. Войно-Ясенецкого), доктору медицинских наук Э.В. Кумировой (Морозовская детская городская клиническая больница), заведующей отделением гематологии Н.Е. Соколовой (Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий г. Санкт-Петербурга), доктору медицинских наук, профессору К.И. Пшеничной (Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Диникина Ю.В., Михайлов А.В., Русина М.А., Смирнова А.Ю., Воробьев Н.А., Катаев Н.А., Кубасов А.В. Первый опыт применения тотального облучения тела в режимах кондиционирования при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с острым лимфобластным лейкозом в Санкт-Петербурге. *Онкогематология*. 2022;4(17):126–37. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-126-137. [Dinikina Yu.V., Mikhailov A.V., Rusina M.A., Smirnova A.Yu., Vorobyov N.A., Kataev N.A., Kubasov A.V. The first experience of using total body irradiation in conditioning modes during allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia in St. Petersburg. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2022;4(17):126–37. (In Russ.)].
2. Евсютина Е.П., Диникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Федуллова Е.Е., Терешина А.А., Кириченко М.М., Морозов К.А., Горелов И.И., Латыпов А.К., Меньшугин И.Н., Белогурова М.Б., Мазурок В.А. Экстракорпоральная мембранная оксигенация при остром респираторном дистресс-синдроме у ребенка с опухолью центральной нервной системы. *Онкогематология*. 2021;2(16):81–5. doi: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-81-85. [Evsyutina E.P., Dinikina Yu.V., Smirnova A.Yu., Fedulova E.E., Tereshina A.A., Kirichenko M.M., Morozov K.A., Gorelov I.I., Latypov A.K., Menshugin I.N., Belogurova M.B., Mazurok V.A. Extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome in a child with central nervous system tumor. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2021;2(16):81–5. (In Russ.)].
3. Диникина Ю.В., Шадривова О.В., Белогурова М.Б., Игнатъева С.М., Богомоллова Т.С., Клишко Н.Н. Первый случай успешного лечения хронического диссеминированного кандидоза у ребенка с интракраниальной герминогенноклеточной опухолью: описание клинического наблюдения и обзор литературы. *Проблемы медицинской микологии*. 2019;21(4):12–6. doi: 10.24412/1999-6780-2019-4-12-16. [Dinikina Yu.V., Shadrivova O.V., Belogurova M.B., Ignatyeva S.M., Bogomolova T.S., Klimko N.N. The first case of successful treatment of chronic disseminated candidiasis in a child with intracranial germinal cell tumor: description of clinical observation and literature review. *Problemy medicinskoj mikologii = Problems of Medical Mycology*. 2019;21(4):12–6. (In Russ.)].
4. Диникина Ю.В., Тошина Ю.К., Белогурова М.Б. Диагностическое значение прокальцитонина у детей с инфекционными осложнениями в период постцитостатической нейтропении: данные одного Центра и обзор литературы. *Онкогематология*. 2020;15(1):65–72. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-65-72. [Dinikina Yu.V., Toshina Yu.K., Belogurova M.B. Diagnostic utility of procalcitonin in children with infectious complications during chemotherapy-induced neutropenia: single center experience, literature review. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2020;15(1):65–72. (In Russ.)].
5. Лыгина Е.С., Андреева Е.А., Русина М.А., Диникина Ю.В. Анализ осложненных острых лейкозов у детей в дебюте заболевания и во время индукционной химиотерапии. *Онкогематология*. 2023;18(4):213–24. doi: 10.1756/1818-8346-2023-18-4-213-224. [Lygina E.S., Andreeva E.A., Rusina M.A., Dinikina Yu.V. Analysis of acute leukemia complications in children at the disease onset and during induction. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2023;18(4):213–24. (In Russ.)].
6. Диникина Ю.В., Ефимцев А.Ю., Чернова С.И., Смирнова А.Ю., Червонюк Ю.Е., Шмедьк Н.Ю., Рыжков А.В., Белогурова М.Б. Подострая метотрексат-индуцированная энцефалопатия: особенности диагностики и лечения на примере клинического наблюдения. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019;18(1):73–80. doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-73-80. [Dinikina Yu.V., Efimtsev A.Yu., Chernova S.I., Smirnova A.Yu., Chervonyuk Yu.E., Shmedyk N.Yu., Ryzhkov A.V., Belogurova M.B. Subacute methotrexate-induced encephalopathy: features of diagnostics and treatment options. Clinical case report. *Voprosi gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2019;18(1):73–80. (In Russ.)].
7. Диникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Голубева К.М., Червонюк Ю.Е., Дохина Н.Н., Егоров А.С., Белогурова М.Б. Применение высоких доз метотрексата у детей с онкологическими заболеваниями: особенности сопроводительной терапии, оценка токсичности. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2018;5(2):11–8. doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-2-11-18. [Dinikina Yu.V., Smirnova A.Yu., Golubeva K.M., Chervonok Yu.E., Dokhina N.N., Egorov A.S., Belogurova M.B. Use of high doses of the methotrexate in children suffering from some form of cancer: specificities of the accompanying therapy, assessing the toxicity. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2018;5(2):11–8. (In Russ.)].
8. Диникина Ю.В., Карсанова В.Э., Тошина Ю.К., Бараташвили Г.Г. Гипертриглицеридемия, ассоциированная с применением пэгаспаргазы у детей с острым лимфобластным лейкозом: клинические случаи. *Вопросы онкологии*. 2025;71(1):205–13. doi: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-205-213. [Dinikina Yu.V., Karsanova V.E., Toshina Yu.K., Baratashvili G.G. Hypertriglyceridemia associated with the use of pegaspargase in children with acute lymphoblastic leukemia: clinical cases. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology*. 2025;71(1):205–13. (In Russ.)].
9. Тошина Ю.К., Болотникова И.В., Горкин А.Е., Смирнова А.Ю., Диникина Ю.В. Нейротрофический кератит, сопутствующий опухоли ЦНС у ребенка: клинический случай. *Вопросы онкологии*. 2024;70(2):390–6. doi: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-390-396. [Toshina Yu.K., Bolotnikova I.V., Gorkin A.E., Smirnova A.Yu., Dinikina Yu.V. Neurotrophic keratitis associated with CNS tumors in a child: a clinical case. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology*. 2024;70(2):390–6. (In Russ.)].
10. Инёшина А.Д., Капустина А.С., Смирнова А.Ю., Гринь Е.А., Бараташвили Г.Г., Каганцов И.М., Диникина Ю.В. Приапизм в дебюте острого лимфобластного лейкоза у ребенка 12 лет. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2024;23(1):139–45. doi: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-139-145. [Inyoshina A.D., Kapustina A.S., Smirnova A.Yu., Grin E.A., Baratashvili G.G., Kagantsov I.M., Dinikina Yu.V. Priapism at the onset of acute lymphoblastic leukemia in a 12-year-old child. *Voprosi gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2024;23(1):139–45. (In Russ.)].
11. Dinikina Yu., Belogurova M., Zaritsky A., Govorov I., Tsibizova V., Gamzatova Z., Pervunina T., Komlichenko E. Ovarian tissue cryopreservation in prepubertal patients with oncological diseases: multidisciplinary approach and outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;34(14):2391–8. doi: 10.1080/14767058.2019.1666364.
12. Диникина Ю.В., Имянитов Е.Н., Белогурова М.Б., Никитина И.Л. Фармакогеномика в детской онкологии: возможности преодоления токсичности противоопухолевой терапии. *Лечащий врач*. 2023;26(12):50–6. doi: 10.51793/OS.2023.26.12.007. [Dinikina Yu.V., Imyanitov E.N., Belogurova M.B., Nikitina I.L. Pharmacogenomics in pediatric oncology: possibility to overcome drug-induced toxicity of anticancer treatment. *Lechaschiy vrach = Attending Physician*. 2023;(12):50–6. (In Russ.)].
13. Диникина Ю.В. Преемственность в ведении пациентов детского возраста с нейрофиброматозом 1-го типа и плексиформными нейрофибромами. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2025;12(2):113–20. doi: 10.21682/2311-1267-2025-12-2-113-120. [Dinikina Yu.V. Continuity in management of pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2025;12(2):113–20. (In Russ.)].
14. Диникина Ю.В. Нейрофиброматоз 1-го типа и ассоциированные заболевания: педиатрические аспекты диагностики, наблюдения, терапии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2024;103(6):182–97. doi: 10.24110/0031-403X-2024-103-6-182-197. [Dinikina Yu.V. Neurofibromatosis type 1 and associated diseases – pediatric aspects of diagnosis, monitoring and therapy: a bibliographical review. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2024;103(6):182–97. (In Russ.)].
15. Диникина Ю.В., Желудкова О.Г., Майзенгер П.А., Никитина И.Л., Безъязычная И.В., Радулеску Г.Г., Леонова И.А., Косенкова Т.В., Образцова Г.И., Башнина Е.Б., Белогурова М.Б. Наследственный TP53-ассоциированный опухолевый синдром и медуллобластома у детей: вопросы диагностики и скрининга. *Вопросы гематологии/*

- онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2024;23(3):91–101. doi: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-91-101. [Dinikina Yu.V., Zheludkova O.G., Maizenger P.A., Nikitina I.L., Bezyazychnaya I.V., Radulesku G.G., Leonova I.A., Kosenkova T.V., Obraztsova G.I., Bashnina E.B., Belogurova M.B. Heritable *TP53*-related cancer syndrome and medulloblastoma in children: diagnostic and screening issues. *Voprosi gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2024;23(3):91–101. (In Russ.)].
16. Диникина Ю.В., Желудкова О.Г., Рыжова М.В., Ольхова Л.В., Корнеев Д.Ю., Белогурова М.Б. Метромная химиотерапия в детской нейроонкологии: взгляд на проблему. Современная онкология. 2024;26(2):238–46. doi: 10.26442/18151434.2024.2.202637. [Dinikina Yu.V., Zheludkova O.G., Ryzhova M.V., Olkhova L.V., Korneev D.Yu., Belogurova M.B. Metronomic chemotherapy in pediatric neurooncology: insight the problem. A review. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology*. 2024;26(2):238–246. (In Russ.)].
17. Lygina E., Morgacheva D., Khadela A., Postwala H., Shah Ye., Dinikina Yu. Effectiveness of metronomic chemotherapy in a child with medulloblastoma: a case report. *Oncol Lett*. 2023;25(5):194.
18. Диникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Осипов Н.Н., Спельников Д.М., Моргачева Д.А., Желудкова О.Г., Белогурова М.Б., Никитина И.Л. Аспекты диагностики эмбриональных опухолей центральной нервной системы у детей: что должен знать детский врач? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;6(226):47–56. doi: 10.311146/1682-8658-ecg-226-6-47-56. [Dinikina Yu.V., Smirnova A.Yu., Osipov N.N., Spelnikov D.M., Morgacheva D.A., Zheludkova O.G., Belogurova M.B., Nikitina I.L. Diagnostic aspects of pediatric embryonal tumors of the central nervous system: what should know pediatrician? *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(6):47–56. (In Russ.)].
19. Диникина Ю.В., Никитина И.Л., Желудкова О.Г., Леонова И.А., Образцова Г.И., Башнина Е.Б., Косенкова Т.В. Актуальные вопросы мультидисциплинарного наблюдения детей с медуллобластомой на педиатрическом участке. Медицинский совет. 2024;18(11):275–84. doi: 10.21518/ms2024-266. [Dinikina Yu.V., Nikitina I.L., Zheludkova O.G., Leonova I.A., Obraztsova G.I., Bashnina E.B., Kosenkova T.V. Multidisciplinary monitoring in pediatric patients with medulloblastoma by primary care physician. *Meditinskiy sovet = Medical advice*. 2024;18(11):275–84. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 10.11.2025. Принята в печать: 04.12.2025.

Article was received by the editorial staff: 10.11.2025. Accepted for publication: 04.12.2025.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2026-13-1-127-128>



## Резолюция VI объединенного Конгресса РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2025»

**Для цитирования:** Резолюция VI объединенного Конгресса РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2025». Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(1):127–8.

**Resolution of the VI Joint Congress of RSPONH “Actual problems and prospects for the development of pediatric oncology and hematology in the Russian Federation – 2025”**

**For citation:** Resolution of the VI Joint Congress of RSPONH “Actual problems and prospects for the development of pediatric oncology and hematology in the Russian Federation – 2025”. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(1):127–8.

*27 ноября 2025 г. в Москве в рамках VI объединенного Конгресса РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2025» состоялась сессия, посвященная комплексному геномному профилированию (КГП) в детской онкологии с рецидивами и рефрактерными формами GD2-позитивных сарком костей и мягких тканей. Участники мероприятия подчеркнули важность консолидации усилий специалистов ведущих федеральных центров страны для решения сложных задач детской онкологии.*

27–29 ноября 2025 г. в Москве состоялся VI объединенный Конгресс РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2025» (Конгресс), организованный под руководством Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В состав организационного комитета вошли ведущие специалисты в области детской онкологии и гематологии, главные внештатные детские специалисты по профилю, представители федеральных медицинских центров и медицинских организаций субъектов Российской Федерации.

Конгресс прошел в гибридном формате и собрал более 1700 делегатов, очно присутствовали более 578 человек из России и стран Евразии (Беларусь, Казахстан, Монголия, Таджикистан, Узбекистан). В качестве лекторов приняли участие представители Всемирной организации здравоохранения (Европейский офис), а также зарубежные эксперты, в том числе профессор Т. Кутлук (Турция) и А. Кхан (Королевство Саудовская Аравия).

На Конгрессе обсуждались вопросы патогенетического лечения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, сопроводительной терапии, инновационных методов хирургии и анестезиологии-реанимации.

В рамках пленарной сессии состоялось обсуждение деятельности профессионального сообщества, представленной в докладе президента РОДОГ профессора С.Р. Варфоломеевой. Отмечены развитие выездных семинаров по программе «Дальние регионы», тематических школ, а также успешная деятельность

Евразийской школы детского онколога и гематолога (ЕШДОГ). В 2025 г. ЕШДОГ заняла второе место среди лауреатов в номинации «По зову сердца» в рамках международной премии «Евразия».

На площадке Конгресса С.Р. Варфоломеевой и Д.Ш. Полатовой подписан меморандум между РОДОГ (Россия) и Ассоциацией детской онкологии, гематологии и иммунологии (Узбекистан), направленный на укрепление двустороннего сотрудничества и создание широких возможностей для реализации новых инициатив в области детской онкологии и гематологии.

Участники Конгресса единогласно приняли следующие решения:

1. По работе РОДОГ:
  - Организационному комитету запланировать проведение очередного Конгресса РОДОГ на 23–25 апреля 2026 г. в г. Москве.
  - Членам РОДОГ до 16 января 2026 г. предоставить предложения по темам Конгресса 2026 г.
2. В рамках межрегиональной и международной работы РОДОГ:
  - Поддержать продолжение работы ЕШДОГ в 2026 г.
  - Поддержать совместную работу с SIOP Asia, APNOG.
3. Научные и клинические аспекты работы по новым методам диагностики и лечения:
  - Членам РОДОГ проработать и в срок до 1 апреля 2026 г. представить предложения по коррекции видов высокотехнологичной медицинской помощи.

– Инициировать расширение перечня препаратов, обеспечиваемых фондом поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра», в частности препараты для иммунотерапии, иммуноглобулины, инновационные препараты для лечения осложнений терапии.

– Рассмотреть возможность расширения обеспечения пациентов до 18 лет с острым лимфобластным лейкозом с 2027 г. за счет перемещения вида высокотехнологичной медицинской помощи из раздела II (вне базовой программы обязательного медицинского страхования) в раздел I (в рамках базовой программы обязательного медицинского страхования) с подачей предложения на комиссию по высокотехнологичной медицинской помощи до 1 июня 2026 г.

4. По вопросам клинических рекомендаций:

– Подтвердить приверженность РОДОГ к разработке, регулярному обновлению и внедрению клинических рекомендаций по детской онкологии и гематологии в соответствии с нормативно-правовыми актами Минздрава России.

– Обеспечить систематическую актуализацию действующих и разработку новых клинических рекомендаций РОДОГ с учетом данных доказательной медицины и потребностей практического здравоохранения с введением фармакоэкономического компонента для оценки внедряемых инноваций.

– Использовать клинические рекомендации как основу для стандартизации диагностики, лечения, маршрутизации пациентов и оценки качества медицинской помощи детям с онкологическими и гематологическими заболеваниями.

– Развивать междисциплинарный механизм профессиональной экспертизы проектов клинических рекомендаций с участием федеральных и региональных центров, профильных специалистов и профессионального сообщества.

– При обновлении клинических рекомендаций учитывать необходимость включения широкопанельного секвенирования (комплексное геномное профилирование) в необходимые разделы в соответствии с подходами в международных рекомендациях.

– Поручить профильным секциям РОДОГ подготовить приоритизированный перечень тем для разработки и пересмотра клинических рекомендаций с представлением результатов на следующем Конгрессе РОДОГ.

Настоящая резолюция отражает консолидированную позицию профессионального сообщества и направлена на дальнейшее развитие системы оказания медицинской помощи детям с онкологическими и гематологическими заболеваниями в Российской Федерации.

**Резолюция принята единогласно.**

Президент РОДОГ  
д.м.н., профессор



С.Р. Варфоломеева

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2026-13-1-129-132>

## Сателлитный симпозиум «Классика и авангард в иммунотерапии нейробластомы высокого риска»

**Для цитирования:** Сателлитный симпозиум «Классика и авангард в иммунотерапии нейробластомы высокого риска». Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(1):129–32.

### Satellite Symposium “Classic and avant-garde in immunotherapy of high-risk neuroblastoma”

**For citation:** *Satellite Symposium “Classic and avant-garde in immunotherapy of high-risk neuroblastoma”. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(1):129–32.*

**13 февраля 2026 г. в Москве в рамках VII Дурновских чтений «Нейробластома у детей» состоялся симпозиум, посвященный анти-GD2-иммунотерапии (ИТ) у детей с первичной, рецидивной и рефрактерной формами нейробластомы (НБ) группы высокого риска.**

#### Список участников:

**Киргизов Кирилл Игоревич**, к.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова, заведующий отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор Российского общества детских онкологов и гематологов (РОДОГ);

**Казанцев Илья Викторович**, к.м.н., заведующий отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;

**Сулейманова Амина Магомедовна**, старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

**Сагоян Гарик Барисович**, старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ответственный секретарь Российского общества детских онкологов и гематологов (РОДОГ).

В обсуждении приняли участие ведущие специалисты – детские онкологи федеральных и региональных центров Российской Федерации.

**Целью сессии** стало обсуждение международного и российского опыта применения анти-GD2-ИТ у детей с первичной, рецидивными и рефрактерными формами НБ группы высокого риска.

#### Задачи заседания

1. Провести анализ текущего состояния применения анти-GD2-ИТ у детей с НБ группы высокого риска в зависимости от формы заболевания (первичная, рецидивная/рефрактерная).

2. Определить роль и место повторного применения анти-GD2-ИТ у детей с НБ группы высокого риска в индукционной терапии, рецидиве заболевания, при рефрактерном течении.

Дискуссию открыл к.м.н. К.И. Киргизов, который акцентировал, что у детей с НБ группы высокого риска сохраняется потребность в интенсификации терапии, несмотря на существующие интенсивные мультимодальные подходы к лечению [1]. Совер-

шение результатов требует инновационных стратегий, интегрирующих как проверенные методы, так и новейшие достижения в области ИТ. Настоящий симпозиум обобщает текущее состояние дел и определяет перспективные направления с использованием анти-GD2-ИТ у детей с НБ группы высокого риска.

По завершении приветственного слова К.И. Киргизова была представлена серия докладов. Дискуссию открыла А.М. Сулейманова, представившая результаты опубликованных клинических исследований по применению анти-GD2-ИТ в комплексной терапии пациентов с НБ группы высокого риска на этапах индукции и постконсолидации. В своем выступлении Амина Магомедовна отметила исследование A.L. Yu и соавт. (2010 г.), в котором были представлены данные об эффективности комбинации анти-GD2-ИТ с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ), интерлейкином-2 и изотретиноином у пациентов с НБ группы высокого риска, ответивших на индукционную полихимиотерапию (ПХТ) и прошедших высокодозную

ПХТ с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с ауто-ТГСК) (NCT00026312). Медиана продолжительности наблюдения в данном исследовании составила 2,1 года. Результаты продемонстрировали превосходство группы пациентов, получивших анти-GD2-ИТ ( $n = 113$ ), над группой, получавшей стандартную терапию ( $n = 113$ ): бессобытийная выживаемость (БСВ) составила  $66 \pm 5 \%$  против  $46 \pm 5 \%$  ( $p = 0,01$ ), а общая выживаемость (ОВ) —  $86 \pm 4 \%$  против  $75 \pm 5 \%$  ( $p = 0,02$ ) [2]. В 2021 г. исследование, проведенное A.L. Yu и соавт., представило убедительные долгосрочные результаты применения анти-GD2-ИТ. Анализ 5-летней БСВ продемонстрировал превосходство в группе, получавшей комбинированную терапию, —  $56,6 \pm 4,7 \%$  против  $46,1 \pm 5,1 \%$  в группе, получавшей только изотретиноин ( $p = 0,042$ ). Аналогичная тенденция наблюдалась в отношении ОВ, которая составила  $73,2 \pm 4,2 \%$  для больных на комбинированной терапии по сравнению с  $56,6 \pm 5,1 \%$  для пациентов, получавших только изотретиноин ( $p = 0,045$ ) [3]. В свою очередь, в 2022 г. A.V. Desai и соавт. представили результаты постконсолидационной терапии НБ с использованием анти-GD2-ИТ ( $n = 1183$ ). Ключевыми результатами работы стали следующие показатели: 2-летняя БСВ составила  $69,4 \pm 1,4 \%$ , а общая ОВ —  $84,4 \pm 1,1 \%$ ; 5-летняя БСВ —  $61,1 \pm 1,9 \%$ , а ОВ —  $71,9 \pm 1,7 \%$ . Исследование также продемонстрировало, что БСВ была выше у пациентов, достигших полного ответа (ПО) или очень хорошего частичного ответа (ЧО) до ВДХТ с ауто-ТГСК, по сравнению с пациентами, имевшими ЧО (5-летняя БСВ —  $64,2 \pm 2,2 \%$  против  $55,4 \pm 3,2 \%$ ,  $p = 0,0133$ ) [4]. В 2026 г. A.V. Desai и соавт. опубликовали результаты пилотного исследования ANBL19P1, посвященного изучению химиоиммунотерапии в постконсолидационной фазе у пациентов с НБ группы высокого риска. Ключевой задачей работы стала оценка безопасности и переносимости данного режима лечения, применяемого после тандемной ВДХТ с ауто-ТГСК. Схема лечения представляла собой 5 циклов, состоящих из иринотекана и темода (дни 1–5), динутуксимаба (дни 2–5), ГМ-КСФ (дни 6–12) и изотретиноина (дни 8–21), а также 6-й цикл, включающий только изотретиноин. Двухлетняя БСВ и ОВ продемонстрировали обнадеживающие результаты —  $82,5 \%$  ( $\pm 6,1 \%$ ) и  $92,5 \%$  ( $\pm 4,2 \%$ ) соответственно. Исследование достигло поставленной цели: 35 пациентов из 40 ( $87,5 \%$ ; 95 % ДИ 73,9–94,5) успешно завершили все 5 циклов терапии. Наиболее частыми нежелательными явлениями, отмеченными в ходе исследования, были болевой синдром (преимущественно в первом цикле), нейтропения и тромбоцитопения [5]. Применение анти-GD2-ИТ стало стандартом терапии в постконсолидации согласно рекомендациям GPOH (The German Society for Paediatric Oncology and Haematology) и утвержденным клиническим рекомендациям «Нейробластома»

в России, также в случае плохого ответа на индукционную химиотерапию (ХТ) (остаточные очаги на скintiграфии и/или инфильтрация костного мозга) до этапа ВДХТ с ауто-ТГСК пациентам рекомендуется проведение 2–4 циклов анти-GD2-ИТ в комбинации с иринотеканом и темозоломидом. Эта стратегия направлена на достижение лучшего ответа в индукционной фазе лечения [1, 6]. W.L. Furman и соавт. в 2019 г. и 2021 г. были опубликованы работы по применению анти-GD2-ИТ в индукционной фазе лечения [7, 8]. Исследования продемонстрировали, что ранняя интеграция анти-GD2-ИТ в протокол терапии пациентов с НБ группы высокого риска приводит к улучшенным ранним ответам на лечение (после 2 циклов ПХТ) и более существенному уменьшению объема опухоли по сравнению со стандартными схемами ХТ. Так, к концу индукционной фазы терапии хорошие ответы на лечение были достигнуты у 95 % и 97 % пациентов в соответствующих исследованиях. Включение анти-GD2-ИТ в индукционную фазу лечения НБ получило отражение в российских клинических рекомендациях [1]. Амина Магомедовна представила промежуточные результаты собственного исследования. В период с апреля 2023 г. по апрель 2025 г. 19 пациентам с НБ группы высокого риска (медиана возраста на момент диагностики — 47,1 мес, диапазон — 12,4–129,2 мес) на этапе индукционной ХТ (с 3-го по 6-й циклы) проведена анти-GD2-ИТ. Частота объективного ответа (ЧОО) составила 88,2 %. Наиболее частыми нежелательными явлениями, зарегистрированными в ходе исследования, были болевой синдром (преимущественно в первом цикле), лихорадка и нейротоксичность.

В свою очередь, к.м.н. И.В. Казанцев и Г.Б. Сагоян представили результаты исследования II фазы ITCC-SIOPEN BEACON Immuno по применению динутуксимаба бета в сочетании с ХТ на основе темозоломида у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной НБ группы высокого риска [9]:

1. ЧОО в группе пациентов, получивших динутуксимаб бета в сочетании с ПХТ на основе темозоломида, составила 30,2 % по сравнению с 18,2 % в группе больных, получивших только ПХТ.
2. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,1 мес в группе пациентов, получивших динутуксимаб бета в сочетании с ПХТ, против 3,8 мес в группе больных, получивших только ПХТ.
3. Медиана ОВ составила 25,7 мес в группе пациентов, получивших динутуксимаб бета в сочетании с ПХТ, против 17,1 мес в группе больных, получивших только ПХТ.

Представлены российские и международные клинические рекомендации по терапии пациентов с рецидивирующей и рефрактерной НБ группы высокого риска [1, 10, 11]. Ключевые положения данных рекомендаций демонстрируют высокую степень согласованности и подлежат адаптации для имплементации в клиническую практику:

1. Всем пациентам целесообразно выполнять биопсию новообразования в рецидиве.

2. В случае выполнения биопсии новообразования целесообразно проведение молекулярно-генетического исследования с последующим междисциплинарным обсуждением результатов на консилиуме, обязательным участником которого должен быть молекулярный онколог.

3. Стандартные схемы лечения рецидивирующей/рефрактерной НБ группы высокого риска, такие как ТОТЕМ и VIT, демонстрируют ограниченную эффективность. Это обуславливает необходимость поиска дополнительных терапевтических опций, в частности инкорпорации анти-GD2-ИТ.

4. Пациентам с подтвержденной мутацией гена *ALK*, согласно актуальным клиническим рекомендациям, в качестве стандартной терапии рекомендовано применение лорлатиниба в комбинации с ПХТ. Существуют 2 основных режима ХТ, которые могут быть использованы совместно с лорлатинибом – режим ТОТЕМ или комбинация топотекана и циклофосфида. Такой подход направлен на повышение эффективности лечения и контроль над заболеванием за счет синергического действия таргетной терапии и цитостатических препаратов.

5. При наличии у пациента амплификации гена *NMYC* и мутации гена *ALK* назначение лорлатиниба нецелесообразно.

6. Согласно результатам клинических исследований ИТ с применением динутуксимаба бета демонстрирует выраженную эффективность в комбинации с ПХТ у пациентов с рефрактерным и рецидивирующим течением НБ.

7. Гаплоидентичная ТГСК (гапло-ТГСК) с последующей ИТ динутуксимабом бета применима у пациентов, достигших ПО на терапию.

8. Клеточная терапия CAR-T, направленная на антиген GD2, является перспективным подходом для пациентов, достигших клинически значимого ответа на стандартную терапию, при условии, что остаточное опухолевое образование не превышает 5 см в наибольшем измерении, а степень поражения костного мозга составляет < 50 %.

В 2024 г. P. Raiser и соавт. продемонстрировали результаты терапии пациентов ( $n = 39$ ) с рефрак-

терной/рецидивирующей НБ, получивших динутуксимаб бета в комбинации с ХТ по схеме Торо/Сусло или ТОТЕМ/ГЕМИР. Важно отметить, что 25/39 (64 %) ранее уже получали терапию динутуксимабом бета. Один из выводов исследования заключается в том, что предшествующее применение анти-GD2-ИТ не снижало противоопухолевую активность, применявшейся химиоиммунотерапии при прогрессировании. Так, ЧОО составила 38 % у пациентов, ранее получавших динутуксимаб бета, против 40 % у пациентов, ранее не получавших препарат [12].

Z. Gong и соавт. в 2025 г. продемонстрировали результаты терапии 30 больных (24 рефрактерных и 6 рецидивных) с НБ, которые получали ИТ динутуксимабом бета в медиане 7 циклов (диапазон – 6–12 циклов). У пациентов с остаточным заболеванием отмечена наилучшая ЧОО – 65 %. ЧОО и частота ПО улучшились с 40 % и 20 % соответственно на 5–6-м циклах до 55 % и 30 % соответственно. Примечательно, что у 38,5 % пациентов наилучший ответ был достигнут в циклах, превышающих стандартные 5 циклов [13].

Завершая работу симпозиума, его участники отметили следующее:

1. У пациентов с НБ группы высокого риска добавление динутуксимаба бета к стандартной схеме индукционной терапии и последующей постконсолидации позволяет улучшить эффективность терапии, необходимо продолжение исследования для оценки долгосрочных результатов.

2. Пациенты с рецидивирующей/рефрактерной НБ группы высокого риска требуют междисциплинарного обсуждения и ранней интеграции анти-GD2-ИТ. При достижении ПО на терапию возможно применение гапло-ТГСК с динутуксимабом бета.

3. В случае недостижения ПО у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной НБ группы высокого риска после проведенных стандартных курсов ХТ в комбинации с анти-GD2-ИТ возможна пролонгация проводимой терапии.

4. Необходимо дальнейшее проведение исследований, направленных на выбор оптимального режима постконсолидационной и поддерживающей терапии.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Национальные клинические рекомендации. Нейробластома. Версия 2024 г. [Электронный ресурс]: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/78\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/78_2). [National clinical guidelines. Neuroblastoma. Version 2024. [Electronic resource]: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/78\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/78_2). (In Russ.)].
2. Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., London W.B., Kreissman S.G., Chen H.X., Smith M., Anderson B., Villablanca J.G., Matthay K.K., Shimada H., Grupp S.A., Seeger R., Reynolds C.P., Buxton A., Reisfeld R.A., Gillies S.D., Cohn S.L., Maris J.M., Sondel P.M.; Children's Oncology Group. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010;363(14):1324–34. doi: 10.1056/NEJMoa0911123.
3. Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., Naranjo A., Diccianni M.B., Gan J., Hank J.A., Batova A., London W.B., Tenney S.C., Smith M., Shulkin B.L., Parisi M., Matthay K.K., Cohn S.L., Maris J.M., Bagatell R., Park J.R., Sondel P.M. Long-Term Follow-up of a Phase III Study of ch14.18 (Dinutuximab) + Cytokine Immunotherapy in Children with High-Risk Neuroblastoma: COG Study ANBL0032. *Clin Cancer Res*. 2021;27(8):2179–89. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3909.
4. Desai A.V., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., Naranjo A., London W.B., Tenney S.C., Diccianni M., Hank J.A., Parisi M.T., Shulkin B.L., Smith M., Moscow J.A., Shimada H., Matthay K.K., Cohn S.L., Maris J.M., Bagatell R., Sondel P.M., Park J.R., Yu A.L. Outcomes Following GD2-Directed Postconsolidation Therapy for Neuroblastoma After Cessation of Random Assignment on ANBL0032: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2022;40(35):4107–18. doi: 10.1200/JCO.21.02478.
5. Desai A.V., Naranjo A., LaBarre B., Chen L., Goldsmith K.C., Granger M.P., States L., Green S.G., Trunzo M., Fitzgerald W., DuBois S.G., Bagatell R., Park J.R., Marchelion A. A pilot study of chemoimmunotherapy in the postconsolidation setting for high-risk neuroblastoma (ANBL19P1): A report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2026;132(2):e70165. doi: 10.1002/cncr.70165.
6. Simon T., Thole T., Castelli S., Timmermann B., Jazmati D., Schwarz R., Fuchs J., Warmann S., Hubertus J., Schmidt M., Rogasch J., Körber F., Vokuhl C., Schäfer J., Schulte J.H., Deubzer H., Rosswog C., Fischer M., Lang P., Langer T., Astrahantseff K., Lode H., Hero B., Eggert A. GPOH Guidelines for Diagnosis and First-line Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors, update 2025. *Klin Padiatr*. 2025;237(3):117–40. doi: 10.1055/a-2556-4302. Erratum in: *Klin Padiatr*. 2025;237(3):e3. doi: 10.1055/a-2623-7760.
7. Furman W.L., Federico S.M., McCarville M.B., Shulkin B.L., Davidoff A.M., Krasin M.J., Sahr N., Sykes A., Wu J., Brennan R.C., Bishop M.W., Helmig S., Stewart E., Navid F., Triplett B., Santana V.M., Bahrami A., Anthony G., Yu A.L., Hank J., Gillies S.D., Sondel P.M., Leung W.H., Pappo A.S. A Phase II Trial of Hu14.18K322A in Combination with Induction Chemotherapy in Children with Newly Diagnosed High-Risk Neuroblastoma. *Clin Cancer Res*. 2019;25(21):6320–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1452.
8. Furman W.L., McCarville B., Shulkin B.L., Davidoff A., Krasin M., Hsu C.W., Pan H., Wu J., Brennan R., Bishop M.W., Helmig S., Stewart E., Navid F., Triplett B., Santana V., Santiago T., Hank J.A., Gillies S.D., Yu A., Sondel P.M., Leung W.H., Pappo A., Federico S.M. Improved Outcome in Children With Newly Diagnosed High-Risk Neuroblastoma Treated With Chemoimmunotherapy: Updated Results of a Phase II Study Using hu14.18K322A. *J Clin Oncol*. 2022;40(4):335–44. doi: 10.1200/JCO.21.01375.
9. Gray J.C., Weston R., Owens C., Canete A., Gambart M., De Wilde B., Nysom K., van Eijkelenburg N., Ladenstein R., Castellano A., Gerber N.U., Marshall L.V., Barone G., Rubio-San-Simon A., Ng A., Vaidya S., Gallego S., Makin G., Burke G.A.A., McCarthy A., Murphy D., Zwaan C.M., López-Almaraz R., Jannier S., Thebaud E., Corradini N., Yeomanson D., Howell L., Tweddle D.A., Elliott M., Hobin D., Valteau-Couanet D., Schleiermacher G., Chastagner P., Defachelles A.S., Brichard B., George S., Chesler L., Laidler J., Firth C., Holt G., Moroz V., Pearson A.D.J., Gates S., Wheatley K., Kearns P., Moreno L. Dinutuximab Beta Added to Temozolomide-Based Chemotherapy for Children With Relapsed and Refractory Neuroblastoma: Results of the ITCC-SIOPEN BEACON Immuno Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2026;44(3):176–87. doi: 10.1200/JCO-25-01868.
10. Berlanga P., Pasqualini C., Gambart M., Dumont B., Thebaud E., Tandonnet J., Benadiba J., Leruste A., Coze C., Schleiermacher G., Defachelles A.S. Recommandations du Comité neuroblastome de la Société française de lutte contre les cancers et les leucémies de l'enfant et de l'adolescent pour la prise en charge des patients présentant un neuroblastome de haut risque en rechute/progression [Treatment guidelines for patients with relapsed/progressive high-risk neuroblastoma from the Neuroblastoma Committee of the French Society of Pediatric Oncology]. *Bull Cancer*. 2025;112(9):1035–44. doi: 10.1016/j.bulcan.2025.04.006.
11. Castelli S., Schulze F., Thole-Kliesch T.M., Astrahantseff K., Barone G., Beck-Popovic M., Berlanga P., Corbacioglu S., Fischer M., Gambart M., George S.L., Chesler L., Gray J.C., Hero B., Künkele A., Flaadt T., Lang P., Lode H.N., Molenaar J.J., Schleiermacher G., Rosswog C., Moreno L., Owens C., Rubio-San-Simon A., Schulte J.H., Simon T., Tweddle D.A., Deubzer H.E., Eggert A.; SIOPEN New Drug Development, Immunotherapy and Relapse Groups. Current treatment strategies for first relapse of high-risk neuroblastoma. *Eur J Cancer*. 2026;236:116254. doi: 10.1016/j.ejca.2026.116254.
12. Raiser P., Schleiermacher G., Gambart M., Dumont B., Defachelles A.S., Thebaud E., Tandonnet J., Pasqualini C., Proust S., Entz-Werle N., Aerts I., Ndounga-Diakou L.A., Petit A., Puiseux C., Khanfar C., Rouger J., Mansuy L., Benadiba J., Millot F., Pluchart C., Laghouati S., Geoerger B., Vassal G., Valteau-Couanet D., Berlanga P. Chemo-immunotherapy with dinutuximab beta in patients with relapsed/progressive high-risk neuroblastoma: does chemotherapy backbone matter? *Eur J Cancer*. 2024;202:114001. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114001.
13. Gong Z., Kang S., Bai C., Li Y., Yu X., Shang K., Song Y., Cheng F., Wang J. Extended cycles of anti-GD2 antibody dinutuximab beta treatment combined with chemotherapy in patients with relapsed or refractory neuroblastoma: A retrospective study. *Oncol Lett*. 2025;31(2):85. doi: 10.3892/ol.2025.15438.

Статья поступила в редакцию: 12.03.2026. Принята в печать: 18.03.2026.

Article was received by the editorial staff: 12.03.2026. Accepted for publication: 18.03.2026.

# КАРЗИБА (динутуксимаб бета) — единственный анти-GD2



**Карзиба**  
Динутуксимаб бета

## иммунотерапевтический препарат, рекомендованный SIOPEN в качестве стандарта терапии нейробластомы высокого риска, а также при рецидивах и рефрактерных формах нейробластомы<sup>1-3</sup>

- Препарат КАРЗИБА улучшает долгосрочную выживаемость по сравнению с неиммунотерапевтическим лечением у пациентов с нейробластомой высокого риска, а также у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами нейробластомы<sup>1,2</sup>
- Терапия препаратом КАРЗИБА позволяет преодолеть порог пятилетней выживаемости более 60% пациентов и повысить шансы на излечение<sup>1</sup>
- Безопасность терапии подтверждена в рамках клинических исследований более, чем у 790 пациентов в мире<sup>4</sup>

Препарат КАРЗИБА зарегистрирован в России<sup>4</sup>



1. QARZIBA® (dinutuximab beta). Summary of Product Characteristics. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/9441>. Accessed: July 2022. 2. Ladenstein R, et al. Cancers. 2020;12:309. 3. European Medicines Agency. Assessment Report. Dinutuximab beta. EMA/263814/2017. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата КАРЗИБА для специалистов здравоохранения.

**Регистрационный номер:** ЛП-№(008876)-(PF-RU). **Торговое наименование препарата:** Карзиба. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** динутуксимаб бета. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; другие моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами. **Фармакологические свойства:** Динутуксимаб бета представляет собой химерное моноклональное антитело IgG1, специфически нацеленное на углеводный фрагмент дисамогликозида 2 (GD2), который в высокой степени экспрессируется на клетках нейробластомы. **Показания к применению:** Препарат Карзиба показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 12 месяцев по следующим показаниям: лечение нейробластомы высокого риска у пациентов, ранее получавших индукционную химиотерапию и достигших, по меньшей мере, частичного ответа, с последующей миплоаблативной терапией и трансплантацией стволовых клеток; лечение пациентов с рецидивирующей или рефрактерной нейробластомой в анамнезе, с остаточной болезнью или без нее. Перед лечением рецидивирующей нейробластомы следует добиться стабилизации любого активно прогрессирующего заболевания другими подходящими методами терапии. У пациентов с рецидивирующим/рефрактерным заболеванием и пациентов, которые не достигли полного ответа после первой линии терапии, препарат Карзиба следует комбинировать с интерлейкином-2 (ИЛ-2). **Противопоказания:** Гиперчувствительность к динутуксимабу бета или к любому из вспомогательных веществ. Острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТХ) 3 или 4 степени тяжести или распространенная хроническая РТХ. Беременность. **Особые указания и меры предосторожности при применении:** чтобы улучшить отслеживаемость биологических лекарственных средств, необходимо четко записывать название и номер серии введенного препарата. **Режим дозирования и способ применения:** Препарат Карзиба следует вводить только в условиях лечебного учреждения и строго под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии. Препарат должен вводиться медицинским работником, который обучен купированию тяжелых аллергических реакций, включая анафилактические. Необходимо располагать подходящим реанимационным оборудованием. Перед началом каждой инфузии показано проведение премедикации. Перед началом каждого курса лечения необходимо оценить следующие клинические показатели, и если они не соответствуют приведенным ниже целевым значениям, лечение следует отложить до тех пор, пока эти значения не будут достигнуты: пульс/симметрия; SaO<sub>2</sub> >94% в помещении; адекватная функция костного мозга: абсолютное количество нейтрофилов ≥500/мкл, количество тромбоцитов ≥20 000/мкл, гемоглобин >8,0 г/дл; адекватная функция печени: активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), превышающая верхнюю границу нормы (ВГН) менее чем в 5-кратную; адекватная функция почек: клиренс креатинина или рСКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. **Режим дозирования:** Лечение

препаратом Карзиба состоит из 5 последовательных курсов, продолжительность каждого из которых составляет 35 дней. Индивидуальную дозу определяют на основе площади поверхности тела, и она должна составлять в общей сложности 100 мг/м<sup>2</sup> на курс. Возможны два режима дозирования: непрерывная инфузия в течение первых 10 дней каждого курса (в общей сложности 240 ч) в суточной дозе 10 мг/м<sup>2</sup>; 5 ежедневных инфузий по 20 мг/м<sup>2</sup>, вводимых в течение 8 ч, в первые 5 дней каждого курса. Если в комбинации с препаратом Карзиба вводят ИЛ-2, его следует вводить в виде подкожных инъекций в дозе 6×10<sup>6</sup> МЕ/м<sup>2</sup>/сут, в течение 2 периодов по 5 последовательных дней, при этом общая доза должна составлять 60×10<sup>6</sup> МЕ/м<sup>2</sup> на курс. Первый 5-дневный курс должен начинаться за 7 дней до первой инфузии динутуксимаба бета, а второй 5-дневный курс должен начинаться одновременно с инфузией динутуксимаба бета (с 1-го по 5-й день каждого курса динутуксимаба бета). **Нежелательные реакции: Резюме профиля безопасности:** Безопасность динутуксимаба бета оценивали у 791 пациента с нейробластомой высокого риска и рецидивирующей/рефрактерной нейробластомой, которые получили его в виде непрерывной инфузии (212 пациентов) или в виде многократных ежедневных инфузий (416 пациентов). У большинства пациентов препарат комбинировали с 13-цис-ретиноевой кислотой и у 307 пациентов — с ИЛ-2. Наиболее распространенными нежелательными реакциями были пирексия (86%) и боль (57%), которая развивалась несмотря на применение анальгетиков. Другими частыми нежелательными реакциями были реакции гиперчувствительности (74%), рвота (55%), диарея (52%), синдром повышенной проницаемости капилляров (36%), анемия (49%), нейтропения (44%), тромбоцитопения (42%) и артериальная гипотензия (41%). **Передозировка:** Сообщений о случаях передозировки динутуксимаба бета не поступало. В случае передозировки следует внимательно наблюдать за пациентом, чтобы не пропустить признаки нежелательных реакций, и при необходимости проводить поддерживающее лечение. **Характер и содержание первичной упаковки:** Флакон объемом 6 мл из стекла I гидротического класса с пробкой из галюлитового каучука, алюминиевым колпачком и отламывающимся полипропиленовым колпачком, с минимальным извлекаемым объемом концентрата для приготовления раствора для инфузий — 4,5 мл. 1 маркированный флакон с лекарственным препаратом помещают в картонную пачку с картонным фиксатором для флакона вместе с листком-вкладышем. Пачка картонная снабжена двумя прозрачными этикетками контроля первого вскрытия. По одной этикетке контроля первого вскрытия помещается на каждый закрывающийся клапан пачки. **Срок годности:** Невскрытый флакон: 4 года. **Особые меры предосторожности при хранении:** хранить при температуре от 2 до 8 °C в оригинальной упаковке в защищенном от света месте. **Держатель регистрационного удостоверения:** ООО «Фармамондо-Биомедика», Россия, 109428, Москва, просп. Рязанский, д. 16, стр. 1, этаж 7, пом. 1, ком. 3. Тел.: +7 495 098 0188; e-mail: info@fmbm.bio. **Перед применением, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата КАРЗИБА для специалистов здравоохранения.**



**FARMAMONDO  
BIOMEDICA**

ООО «ФАРМАМОНДО-БИОМЕДИКА»  
109428, Москва, просп. Рязанский, д. 16, стр. 1, этаж 7,  
пом. 1, ком. 3, тел: +7 495 098 01 88

FM-COMM-ONCO-0725-058  
На правах рекламы.  
Данный материал предназначен для специалистов  
здравоохранения.

## VII Дурновские чтения «Нейробластома у детей»

13 февраля 2026 г., в преддверии Международного дня борьбы с детским раком, состоялись VII Дурновские чтения. Мероприятие прошло на базе НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии

им. Н.Н. Блохина в гибридном формате. Его слушателями стали более 170 врачей. Доклады были представлены ведущими специалистами из России и Евразии.

## XXVII Конгресс педиатров России

13–15 февраля 2026 г. в рамках XXVII Конгресса педиатров России состоялись сессии по детской онкологии-гематологии, на которых по широкому спектру вопросов выступили ведущие специалисты НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

В пленарной сессии Конгресса академик РАН В.Г. Поляков представил доклад по неонатальной онкологии, а профессор Н.С. Грачев – по детской онкологии и онкохирургии.

На торжественной церемонии открытия Конгресса президенту РОДОГ профессору С.Р. Варфоломеевой была вручена медаль Н.Ф. Филатова за выдающийся вклад в развитие педиатрии.

Член президиума Общества академик РАН В.Г. Поляков за выдающиеся заслуги в области педиатрии и детской хирургии был избран Почетным членом Союза педиатров России.

## 15 февраля – Международный день борьбы с детским раком

15 февраля 2026 г. прошла пресс-конференция, приуроченная к Международному дню борьбы с детским раком, участниками которой стали член Комитета Государственной Думы Российской Федерации по охране здоровья академик РАН А.Г. Румянцев, заместитель генерального директора по лечебной работе, главный врач НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева доктор медицинских наук Д.В. Литвинов, директор НИИ ДОиГ им. акад. Л.А. Дурнова Минздрава России профессор С.Р. Варфоломеева,

председатель правления фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра» А. Ткаченко. В рамках мероприятия были освещены методы диагностики, рассмотрены проблемы доступности инновационных методов лечения, работы врачей в новых регионах, обеспечения лекарственными препаратами, а также представлена статистика по детским онкозаболеваниям.

## Заседание Бюро Отделения медицинских наук РАН

19 февраля 2026 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева состоялось выездное заседание Бюро Отделения медицинских наук РАН. Темой заседания стали достижения и перспективы развития гематологии, онкологии и иммунологии детского и подросткового возраста. В рамках заседания ведущие ученые представили 12 докладов, посвященных проблемам дет-

ской онкологии, гематологии и иммунологии. Свои исследования презентовали специалисты из Москвы, Санкт-Петербурга и Ростова-на-Дону – коллеги из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Ростовского НМИЦ онкологии, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова и НМИЦ им. В.А. Алмазова.

## Конференция «Достижения и перспективы развития детской онкологии, гематологии и иммунологии в ЦФО и РФ» (Красногорск)

25 февраля 2026 г. прошла конференция, входящая в план мероприятий по празднованию 35-летия НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Событие собра-

ло на базе Детского научно-клинического центра им. Л.М. Рошаля специалистов Центрального федерального округа.

### Демидовская премия

Александр Григорьевич Румянцев удостоен старейшей негосударственной научной награды – Демидовской премии.

В свое время ее лауреатами были Д.И. Менделеев (1862) и Н.И. Пирогов (1844, 1851, 1860). После возрождения премии в 1993 г. ее вручает Екатеринбургский общественный Научный Демидовский фонд за

совокупный вклад в науку в одной из областей (науки о Земле, физика и математика, экономика и предпринимательство, гуманитарные науки). На сегодняшний день эту премию получили только 114 российских ученых.

Желаем Александру Григорьевичу крепкого здоровья, неиссякаемых сил, новых свершений!

## Информация для авторов

Правила для авторов составлены на основе и с учетом «Белой книги Совета научных редакторов о соблюдении принципов целостности публикаций в научных журналах, обновленная версия 2012 г.» (CSE's White Paper on Promotion Integrity in Scientific Journal Publications, 2012 Update), «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors), и «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах, декабрь 2016» (ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, December 2016).

При оформлении статей для публикации в «Российский журнал детской гематологии и онкологии» следует руководствоваться нижеследующими правилами.

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме). Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, его (их) полный адрес с указанием индекса. Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. Обязательно предоставление информации обо всех авторах на русском и английском языках: фамилия, имя, отчество полностью, контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты, занимаемые должности, ученые степени и звания, ORCID, ResearcherID, SPIN-код. При отсутствии номера ORCID его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>. Отдельно необходимо отметить автора (авторов), с которым редакция будет вести переписку. Также необходимо заполнить раздел «Вклад авторов» (разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме, научная редакция статьи, подготовка визуализации пациентов и т. д.), а также предоставить информацию о конфликте интересов и финансировании – на русском и английском языках. В разделе «Благодарности» можно указать людей, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 18 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 7 страниц; обзор литературы – не более 25 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено резюме на русском и английском языках, отражающее содержание работы; для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т. д.). Объем резюме – 1500–5000 знаков с пробелами. Количество ключевых слов должно составлять от 5 до 12.

Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях, при составлении описаний клинических случаев), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность или большой (его родители или опекуны) дал на это письменное согласие, о чем следует сообщать в тексте статьи.

## 4. Иллюстративный материал:

- фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;

- фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм);

- все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями на русском и английском (по возможности) языках. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Текст рисунка должен быть переведен на английский язык;

- необходимо предоставить согласие родителей/пациента на использование информации, в том числе фотографий ребенка/пациента в научных исследованиях и публикациях;

- все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице. Следует перевести текстовые данные таблицы на английский язык;

- ссылки на таблицы и рисунки приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках (рис. 1, табл. 1 и т. д.).

5. Единицы измерений даются в СИ. Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении.

Названия генов выделяются курсивом, названия белков пишутся обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, в который включаются только рецензируемые источники (статьи из научных журналов и монографии), упоминающиеся в тексте. Нежелательно включать в список литературы авторефераты, диссертации, учебники, учебные пособия, ГОСТы, материалы, опубликованные в различных сборниках конференций, съездов и т. д., информацию с сайтов, статистические отчеты, статьи из газет, блогов и различных сайтов. Оформляют список следующим образом:

- список ссылок приводится в порядке цитирования. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются;

- для каждого источника необходимо указать фамилии и инициалы всех авторов;

- при ссылке на статьи из журналов указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, номера страниц. Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef) или PMID (код статьи в PubMed). Проверить наличие DOI статьи можно на сайтах <https://search.crossref.org> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке;

- при ссылке на монографии указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания;

- при ссылке на данные, полученные из Интернета, указывают электронный адрес цитируемого источника, например: Детская онкология: 75 % детей выздоравливают. [Электронный ресурс]: <https://www.rakpobedim.ru/forum/blog/38/entry-19> (дата обращения 20.08.2018). [Pediatric oncology: 75 % of children recover. [Electronic resource]: <https://www.rakpobedim.ru/forum/blog/38/entry-19> (appeal date 20.08.2018). (In Russ.)];

- по правилам, учитывающим требования Web of Science и Scopus, библиографические списки входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны быть переведены на английский язык. Англоязычная часть библиографического описания ссылки размещается непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках. Например: [Korman D.B. Fundamentals of antitumor chemotherapy. М.: Prakticheskaya meditsina, 2006. 512 p. (In Russ.)] или [Osipova A.A., Semenova E.V., Morozova E.V. et al. Efficacy allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with different conditioning regimens in pediatric myelodysplastic syndrome. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2017;4(2):70–7. (In Russ.)].

- Все ссылки на литературные источники в тексте статьи печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [7]).

- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60, в лекциях – не более 15.

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.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются. Присланные материалы обратно не возвращаются.

Авторы, публикующие статьи в журнале, соглашаются на следующее:

- авторы сохраняют за собой авторские права и предоставляют журналу право первой публикации работы, которая по истечении 6 месяцев после публикации автоматически лицензируется на условиях Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале;

- авторы имеют право размещать свою работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения ее редакцией журнала, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (см. The Effect of Open Access).

Редакция оставляет за собой право редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы на электронный адрес [info@rodog.ru](mailto:info@rodog.ru) с обязательным указанием названия журнала.

Первый и единственный пролонгированный ингибитор  
C5-компонента комплемента, который способен блокировать  
систему комплемента с первой инфузии  
и сохранять действие до 8 недель.<sup>1-3,\*</sup>



# ВОЗВРАЩАЕТ СВОБОДНУЮ ЖИЗНЬ\*\*

## *Каждому* пациенту с ПНГ и аГУС

ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия; аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром.

\*Концентрация свободного C5 в сыворотке <0,5 мкг/мл к концу первого инфузионного введения равулизумаба, которое сохранялось на протяжении всего 26-недельного периода лечения у всех пациентов.

\*\*Пациентам с диагнозом ПНГ и аГУС с массой тела от 10 кг поддерживающие дозы препарата вводятся каждые 4 или 8 недель в зависимости от массы тела.

1. Общая характеристика лекарственного препарата Ултомирис® (концентрат для приготовления раствора для инфузий, 300мг/3 мл, 1100 мг/11 мл). Регистрационное удостоверение ЛП-001862 от 28.02.2023 (переформировано 28.08.2023) [https://astrazeneca.ru/api/media/%D0%A3%D0%9B%D0%A2%D0%9E%D0%9C%D0%98%D0%A0%D0%98%D0%A1\\_%D0%9E%D0%A5%D0%9B%D0%9F\\_21.10.2024.pdf](https://astrazeneca.ru/api/media/%D0%A3%D0%9B%D0%A2%D0%9E%D0%9C%D0%98%D0%A0%D0%98%D0%A1_%D0%9E%D0%A5%D0%9B%D0%9F_21.10.2024.pdf) (дата обращения 06.10.2025). 2. Rondeau E, et al. Kidney Int. 2020 Jun;97(6):1287–1296. doi: 10.1016/j.kint.2020.01.035. 3. Государственный реестр лекарственных средств. Электронный ресурс: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> Дата обращения (06.10.2025).

Общая характеристика  
лекарственного  
препарата Ултомирис®



Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

Номер одобрения: UL- RU-26315. Дата одобрения: 03.12.2025. Дата истечения одобрения 03.12.2027.

На правах рекламы.

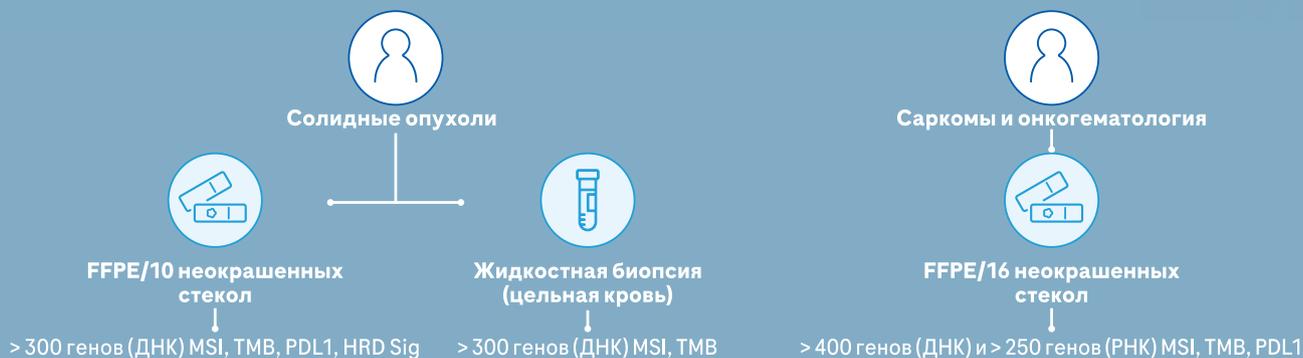
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»  
123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, 30 этаж  
Телефон: +7 (495) 799-56-99  
Сайт: [www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru)



## КОМПЛЕКСНОЕ ГЕНОМНОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ (КГП)

**КГП – это инновационный метод исследования опухоли** пациента с ЗНО на основе секвенирования нового поколения, позволяющий определить генетический профиль опухоли не менее чем в **300** генов ДНК и **250** генов РНК, с целью **персонализированного подхода** к назначению таргетной и/или иммунной терапии.

### РЕШЕНИЕ ДЛЯ СОЛИДНЫХ И ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ И САРКОМ\*



### В каких случаях используются:



Проведение комплексного **морфологического и молекулярного анализа** генетического окружения опухоли



Выявление **синдромов предрасположенности** к опухолевым заболеваниям



**Подбор персонализированной терапии** на основе молекулярных показателей



**Анализ прогностических маркеров** и приобретенных вторичных мутаций (резистентность к терапии)



### Сервис поддержки принятия клинических решений:

**Local Molecular tumor board (MTB)** – интерактивное обсуждение клинических случаев между лечащими врачами и **мультидисциплинарной командой** экспертов, позволяющее подобрать возможные опции для терапии

КГП – комплексное геномное профилирование

\* Компания ООО «Рош Диагностика Рус» рекомендует применять/использовать продукты Рош исключительно способами, описываемыми в утвержденной инструкции по применению. Полные инструкции по применению продуктов доступны по запросу.

Внимание: Представленная продукция предназначена исключительно для научных исследований. Не является зарегистрированным медицинским изделием в Российской Федерации. Не предназначена для использования в целях клинической диагностики, лечения или профилактики заболеваний. Любое упоминание продукции осуществляется исключительно в научных и информационных целях, и не является рекламой или продвижением к применению в клинической практике. Информация предназначена для специалистов сферы здравоохранения

ООО «Рош Диагностика Рус»  
115114, Россия, Москва, ул. Летниковская, д. 2, стр. 3.  
Тел.: +7 (495) 229-69-99  
diagnostics.roche.com, www.roche.com  
© ООО «Рош Диагностика Рус», 2026

MC-RU-01512